

(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 I

C O 7 D 239/82 (2006.01)

C O 7 D 239/82 C S P

C O 7 D 491/107 (2006.01)

C O 7 D 491/107

C O 7 D 409/04 (2006.01)

C O 7 D 409/04

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 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) 国際出願番号 PCT/EP2014/053718
 (87) 国際公開番号 W02014/135414
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 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

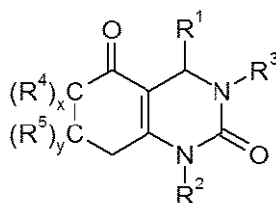
(54) 【発明の名称】 置換二環式ジヒドロピリミジノン及び好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物

【化 1】



1

(式中、

R^1 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 員ヘテロアールルであって、各環は、ハロゲン、 O_2N- 、 $NC-$ 、 H_2N- 、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.1}O-$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}S-$ 、 $R^{1.3}(O)S-$ 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 つの置換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、

10

20

$R^{1.3}$ 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、

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_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -ハロアルキル-及び C_{1-4} -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、

R^3 は、

$R^{3.1}$ -、

$R^{3.2}(O)C-$ 、

$R^{3.2}O(O)C-$ 、

$R^{3.2}O(O)C-A-$ 、

$R^{3.2}S-$ 、 $R^{3.2}(O)S-$ 、 $R^{3.2}(O)_2S-$ 、

$(R^{3.2})_2N(O)C-$ 、及び

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

からなる群から独立に選択される残基であり、

$R^{3.1}$ は、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

$R^{3.1.1}$ 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 -、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 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つの置換基は、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、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 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 -、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 、 $R^{3.7}$ 、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 $R^{3.8}$ であり、

$R^{3.3}$ 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、 $R^{3.3}-(O)S-$ 、 $R^{3.3}-(O)_2S-$ 、 $R^{3.3}(HN)S-$ 、 $R^{3.3}(HN)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(NC-N)S-$ 及び $R^{3.3}(NC-N)(O)$

10

20

30

40

50

) S - からなる群から独立に選択され、

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

$R^{3.8}$ は、 C_{1-6} -アルキレン又は 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く、

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 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、

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り、1つの CH_2 基を $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 又は $-S(O)_2-$ により置き換えてもよく、

xは、0、1又は2であり、

R^5 は、

ハロゲン、 $NC-$ 、 $R^{5.1}$ 、

$HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{5.1}-O-(O)C-$ 、 $R^{5.1}-NH-(O)C-$ 、 $(R^{5.1})_2N-(O)C-$ 及び

各環がハロゲン、 $HO-$ 、 $O=$ 、 $NC-$ 、 O_2N- 、 H_2N- 、 $R^{5.1}$ 、 $R^{5.1}O-$ 、 $R^{5.1}-HN-$ 、 $(R^{5.1})_2N-$ 、 $R^{5.1}-(O)C-HN-$ 、 $R^{5.1}-(O)C-(R^{5.1})N-$ 、 $R^{5.1}-(O)S-$ 、 $R^{5.1}-(O)_2S-$ 、 $R^{5.1}-(HN)S-$ 、 $R^{5.1}-(HN)(O)S-$ 、 $R^{5.1}-(R^{5.1}N)S-$ 、 $R^{5.1}-(R^{5.1}N)(O)S-$ 、 $R^{5.1}-(NC-N)S-$ 、 $R^{5.1}-(NC-N)(O)S-$ 、 $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{5.1}-O-(O)C-$ 、 $R^{5.1}-NH-(O)C-$ 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アル環からなる群から独立に選択され、

$R^{5.1}$ は、 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-からなる群から独立に選択され、

或いは2つの $R^{5.1}$ 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り、1つ又は2つの CH_2 基が $-HN-$ 、 $-(C_{1-6}-アルキル-)N-$ 、 $-(C_{3-6}-シクロアルキル-)N-$ 、 $-(C_{1-6}-ハロアルキル-)N-$ 、 $-(C_{3-6}-ハロシクロアルキル-)N-$ 、 $-(HO-C_{1-6}-アルキル-)N-$ 、 $-(C_{1-6}-アルキル-O-C_{1-6}-アルキル-)N-$ 、 $-(C_{3-6}-シクロアルキル-O-C_{1-6}-アルキル-)N-$ 、 $-(C_{1-6}-アルキル-(O)C-)N-$ 、 $-(C_{3-6}-シクロアルキル-(O)C-)N-$ 、 $-(C_{1-6}-ハロアルキル-(O)C-)N-$ 、 $-(HO-C_{1-6}-アルキル-(O)C-)N-$ 、 $-(C_{1-6}-アルキル-O-C_{1-6}-アルキル-(O)C-)N-$ 、 $-(C_{3-6}-シクロアルキル-O-C_{1-6}-アルキル-(O)C-)N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 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:

10

20

30

40

50

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、C1、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_{1-6} - 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、

$R^{1\cdot 2}$ が $HO - C_{1-6}$ - アルキル - 又は $R^{1\cdot 1} - O - C_{1-6}$ - 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員ヘテロアリアルであり、各環がハロゲン、 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。

【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_{1-6} - 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る、又は2つの $R^{4\cdot a}$ 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 $CH_2 -$ 基を $-O -$ により置き換えてもよい、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。

【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 $(R^{3\cdot 2})_2N(O)C - CH_2 -$

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、それぞれが $R^{3\cdot 1\cdot 1}$ 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_{1-6} - 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、

$R^{3\cdot 1\cdot 1}$ 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

20

30

40

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

10

に $R^{3.8}$ であり、
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、又は2つの置換基がともに $R^{3.8}$ であり、

$R^{3.3}$ が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-からなる群から独立に選択され、

$R^{3.4}$ がHO-C₁₋₆-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、

$R^{3.6}$ 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-、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、

$R^{3.8}$ が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、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】

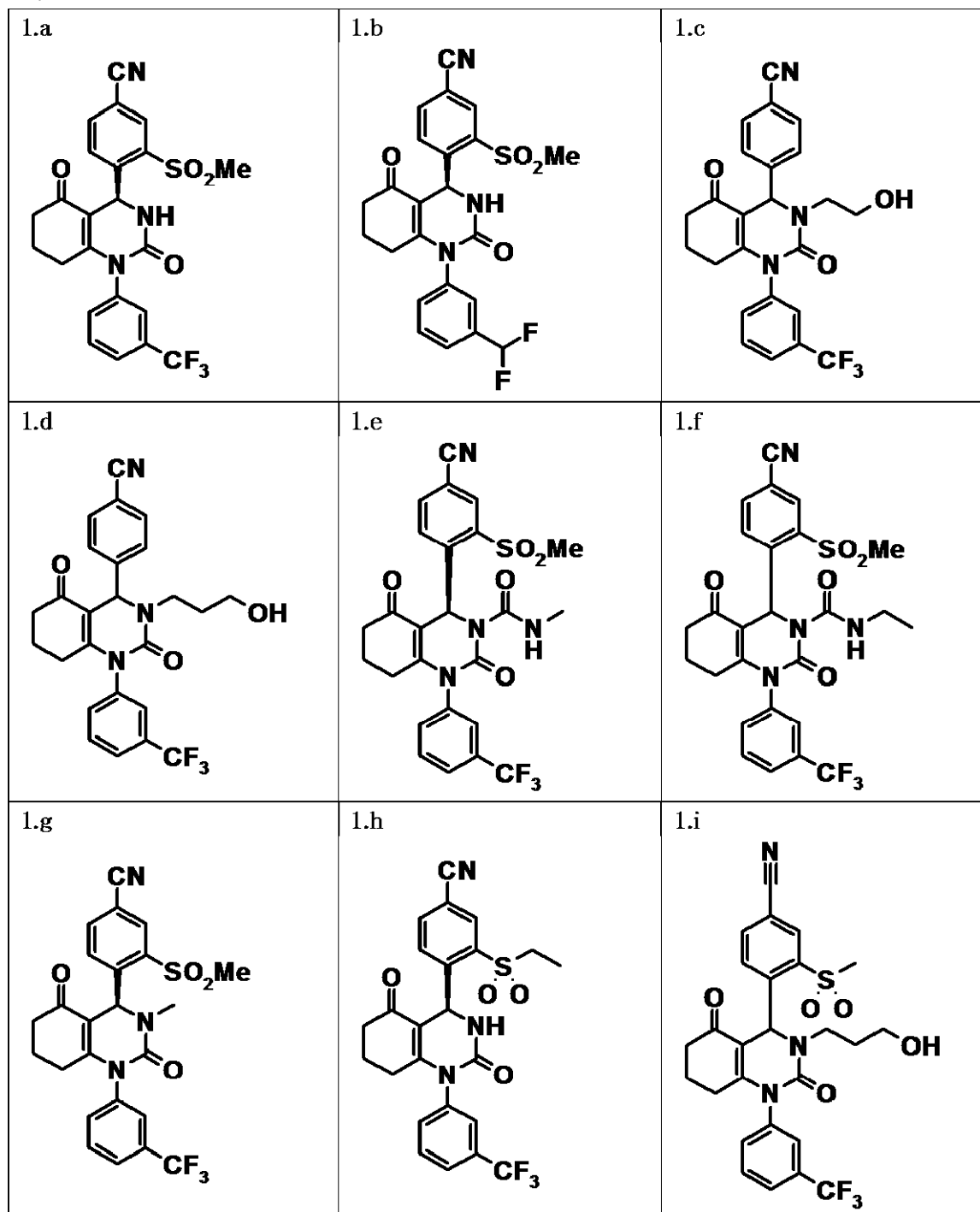
R^3 がHO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、モルホリニル-(O)C-H₂C-、アゼチジニル-(O)C-H₂C-、ピロリジニル-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-、Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-、Et(O)₂S-及びMe(O)₂S-からなる群から独立に選択される、請求項1から7までのいずれか1項に記載の式1の化合物又はその塩。

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】

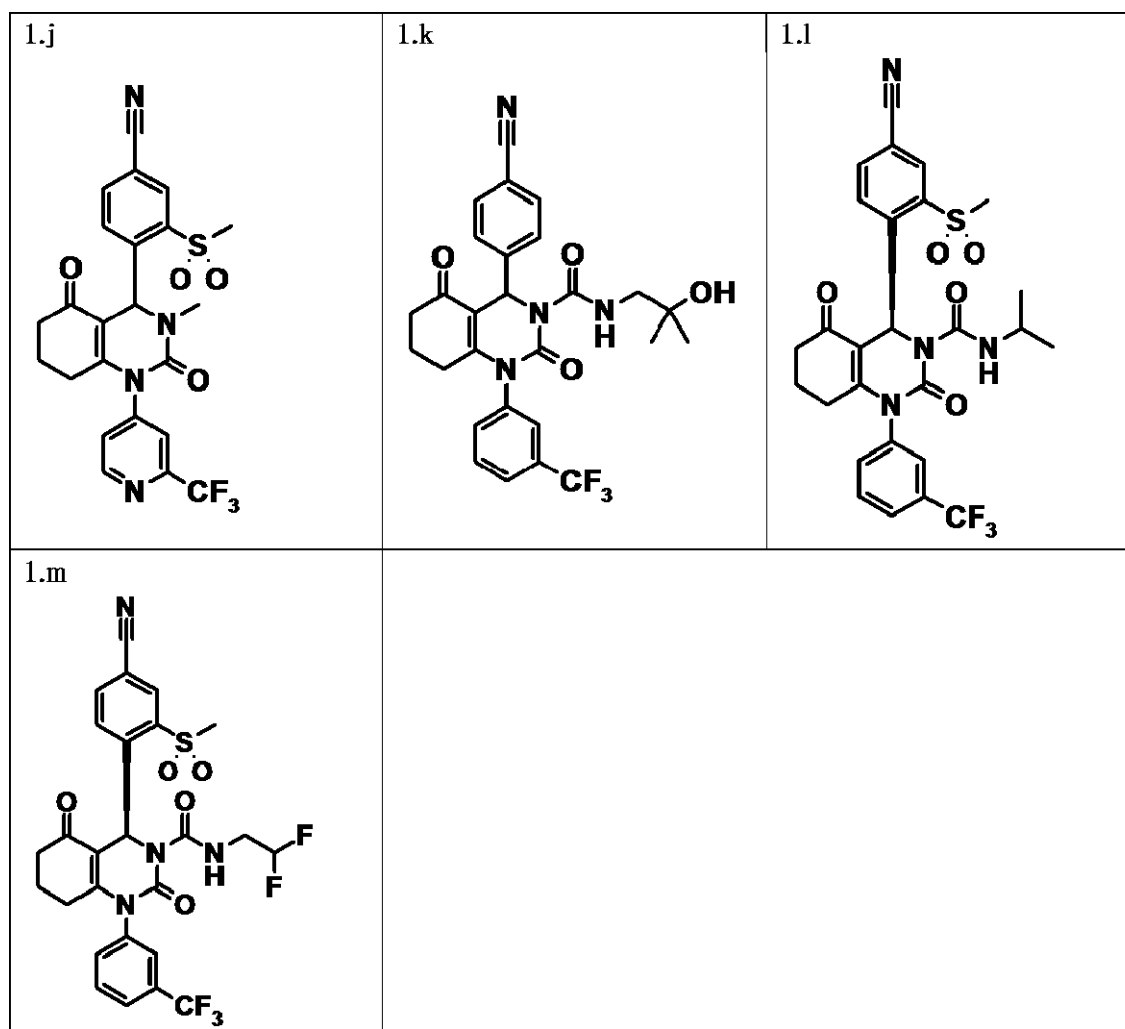


10

20

30

40



10

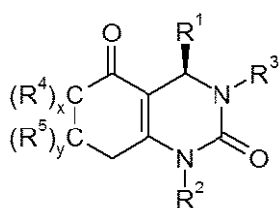
20

【請求項 1 1】

式 1 の配置が式 1'

30

【化 3】



1'

である、請求項 1 から 1 0 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】

40

医薬品の製造のための、請求項 1 から 1 1 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 1 1 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の、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

50

好中球エラスターゼ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 1 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、CRTH2 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】

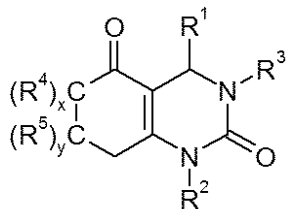
【技術分野】

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ゼ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ゼ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ロピリミジンジオンコアを有する好中球エラスターゼ阻害薬を記載している：WO07129060、WO08135537、US090093477、WO09013444、WO09060206、WO09060203、WO09060158、US110034433。

【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ゼ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

好中球エラスターゼ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】

好中球エラスターゼは、29 kDa のセリンプロテアーゼである。好中球エラスターゼは、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

、フィブロネクチン、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、急性呼吸促進症候群、気管支拡張症、嚢胞性線維症、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(IC₅₀)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(IC₅₀)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(EC₅₀)により判断するとき、好ましい阻害効力を示す。

20

【0006】

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(ED₅₀)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(ED₅₀)により判断するとき、好ましいin vivo効力を示す。

30

【0007】

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 $CL / F_{oral} = \text{用量} / AUC (F_{oral} : \text{経口生物学的利用能}, AUC : \text{曲線下面積})$ 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 MDCK 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す得る。

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

するシトクロム P 4 5 0 (C Y P) アイソザイムの好ましい阻害を示す。C Y P 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。

【 0 0 1 2 】

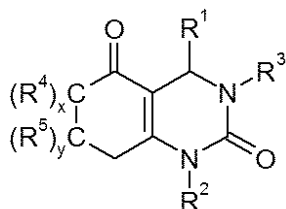
生理学的に許容される塩を含む、本発明によるいくつかの化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 34 and references thereinに記載されているパッチクランプアッセイにおいて h E R G チャンネルの好ましい、すなわち、低い阻害を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 3 】

式 1 の化合物

【化 2】



1

(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 -、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 つの置換基により置換されていてもよく、

R^{1.1}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、

R^{1.2}は、HO - C₁₋₆ - アルキル - 又は R^{1.1} - O - C₁₋₆ - アルキル - であり、

R^{1.3}は、H、HO -、R^{1.1}及び R^{1.2}、好ましくは R^{1.1}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、

【 0 0 1 4 】

R³は、

R^{3.1} -、

R^{3.2}(O)C -、

R^{3.2}O(O)C -、

R^{3.2}O(O)C - A -、好ましくは R^{3.2}O(O)C - CH₂ -、

R^{3.2}S -、R^{3.2}(O)S -、R^{3.2}(O)₂S -、好ましくは R^{3.2}(O)₂S -、

(R^{3.2})₂N(O)C -、及び

(R^{3.2})₂N(O)C - A -、好ましくは (R^{3.2})₂N(O)C - CH₂ -

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 つの置換基で置換されていてもよい、H、R^{3.3}、R^{3.4}、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、

10

20

30

40

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、 $R^{3.3}-(O)S-$ 、 $R^{3.3}-(O)_2S-$ 、 $R^{3.3}(HN)S-$ 、 $R^{3.3}(HN)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(NC-N)S-$ 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 $-S(O)_2-$ により置き換えてもよ

10

20

30

40

50

く、

x は、0、1 又は 2、好ましくは 0 であり、

R^{5.1} 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}-(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 -、- (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) - 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、それに反することが示されない限り、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(単数又は複数)を見ることができる。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

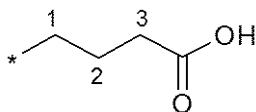
50

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。

【 0 0 2 1 】

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 】

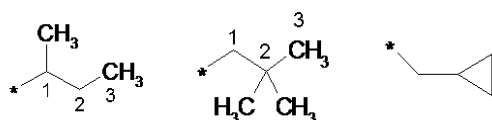


10

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。

【 0 0 2 2 】

【 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(propylactic 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。

30

40

【 0 0 2 3 】

「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化合物を投与することを含む。

50

【 0 0 2 4 】

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ば水和物などのその溶媒和物を含むものとする。

【 0 0 2 5 】

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、例えば、すべてのキラ

10

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、複数のステレオジェン中心、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。

20

【 0 0 2 6 】

本発明は、すべての考えられる立体異性体、特に、例えば、実質的に純粋な形態の、濃縮された形態の（例えば、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、例えば、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、或いは例えば、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。

30

【 0 0 2 7 】

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、例えば、公知の方法により（例えば、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、例えば、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（例えば、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。

40

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。

【 0 0 2 8 】

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（ i i ）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

50

を生じる物質を意味する。

【 0 0 2 9 】

「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

20

【 0 0 3 0 】

「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おり、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。

30

【 0 0 3 1 】

「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おり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。

【 0 0 3 2 】

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塩又は有機酸塩、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、アンモニウム、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''-ニトリロトリス-(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

50

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、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D - グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2 - オキシグルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL - 乳酸、ラクトピオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、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 - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸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も参照)。

10

【0033】

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

20

アセトニトリル又はそれらの混合物のような有機希釈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。

【0034】

n が 2 ~ n の整数であり、単独又は他の遊離基と組み合わせられた「C_{1-n} - アルキル」という用語は、1 ~ 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、C₁₋₅ - アルキルという用語は、遊離基 H₃C - 、H₃C - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH (CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - 、H₃C - CH (CH₃) - CH₂ - 、H₃C - C (CH₃)₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH (CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH₂ - 、H₃C - CH (CH₃) - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - C (CH₃)₂ - 、H₃C - C (CH₃)₂ - CH₂ - 、H₃C - CH (CH₃) - CH (CH₃) - 及び H₃C - CH₂ - CH (CH₂CH₃) - を含む。

30

【0035】

n が 2 ~ n の整数であり、単独又は他の遊離基と組み合わせられた「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、C₁₋₄ - アルキレンという用語は、- CH₂ - 、- CH₂ - CH₂ - 、- CH (CH₃) - 、- CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、- C (CH₃)₂ - 、- CH (CH₂CH₃) - 、- CH (CH₃) - CH₂ - 、- CH₂ - CH (CH₃) - 、- CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、- CH₂ - CH₂ - CH (CH₃) - 、- CH (CH₃) - CH₂ - CH₂ - 、- CH₂ - C (CH₃)₂ - 、- C (CH₃)₂ - CH₂ - 、- CH (CH₃) - CH (CH₃) - 、- CH₂ - CH (CH₂CH₃) - 、- CH (CH₂CH₃) - CH₂ - 、- CH (CH₂CH₂CH₃) - 、- CH (CH (CH₃))₂ - 及び - C (CH₃) (CH₂CH₃) - を含む。

40

【0036】

n が 4 ~ n の整数であり、単独又は他の遊離基と組み合わせられた「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、C₃₋₇ - シクロアルキルという用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロベンチルを含む。

50

10

20

30

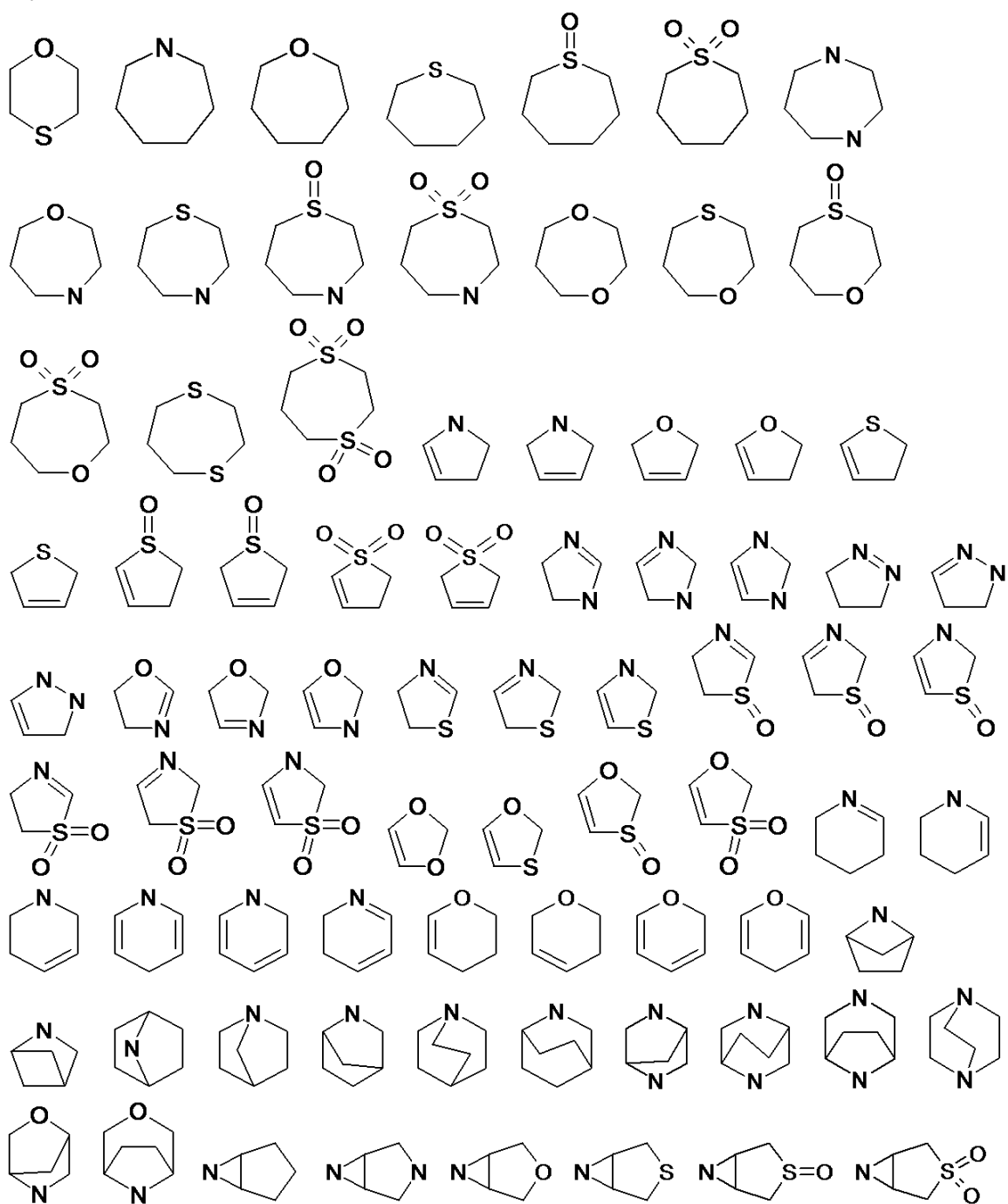
40

The image displays 34 chemical structures of heterocyclic sulfonamides, organized into four rows:

- Row 1:** Aziridine, azetidine, thietidine, pyrrolidine, N-sulfinylpyrrolidine, N-sulfonylpyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, N-sulfinylmorpholine, N-sulfonylmorpholine, and N-sulfonylthiomorpholine.
- Row 2:** 1,2-diazetidine, 1,3-diazetidine, 1,3-dioxetidine, 1,3-dithietidine, N-sulfinylpyrrolidine, N-sulfonylpyrrolidine, 1,3-dioxolane, 1,3-dithiolane, and N-sulfonyl-1,3-dithiolane.
- Row 3:** N-sulfonyl-1,3-dioxolane, N-sulfonyl-1,3-dithiolane, N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, and N-sulfonyl-1,3-dioxane.
- Row 4:** N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, N-sulfonyl-1,3-dioxane, N-sulfonyl-1,3-dithiane, and N-sulfonyl-1,3-dioxane.

【 0 0 4 0 】

【化 6】



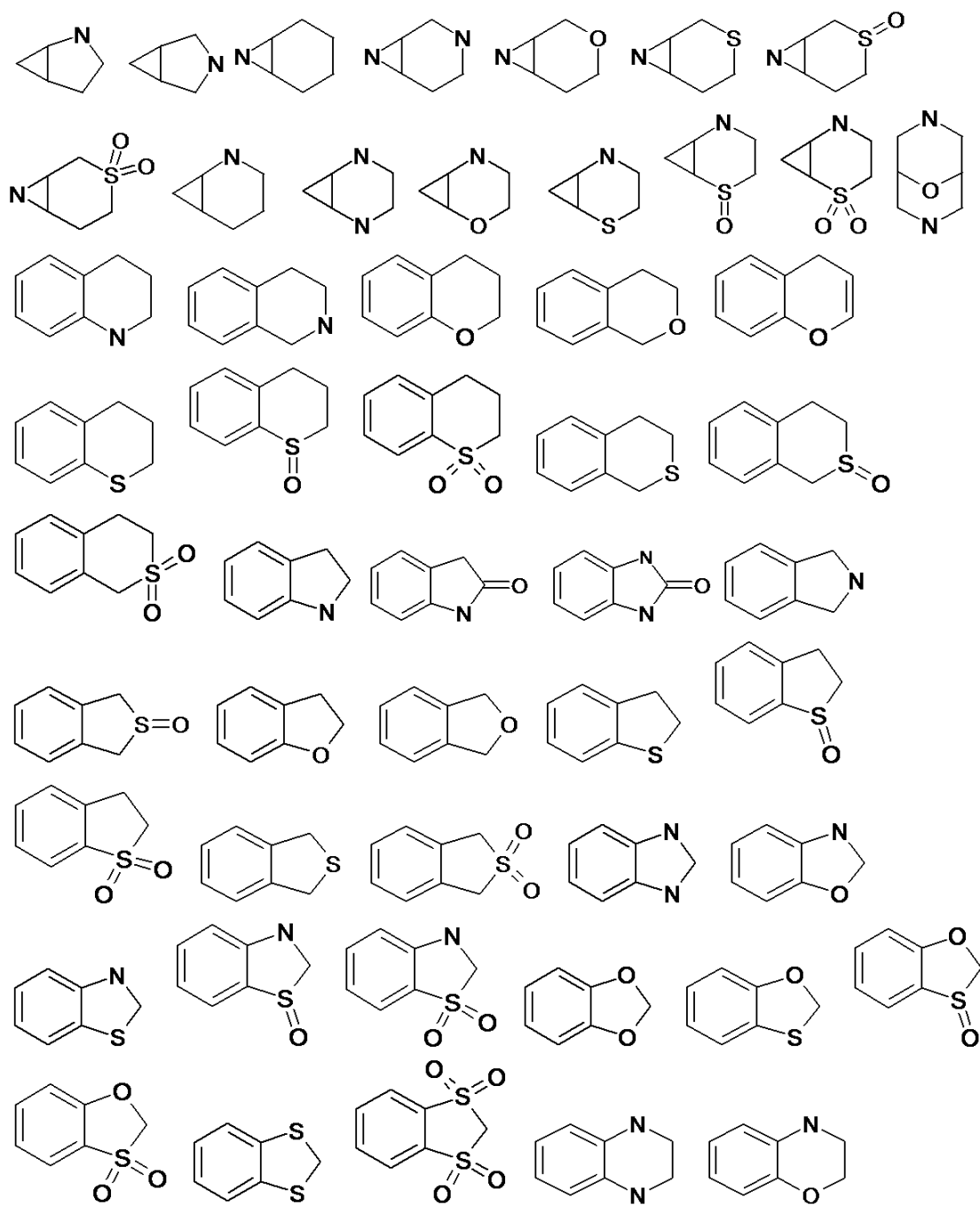
10

20

30

【 0 0 4 1 】

【化 7】



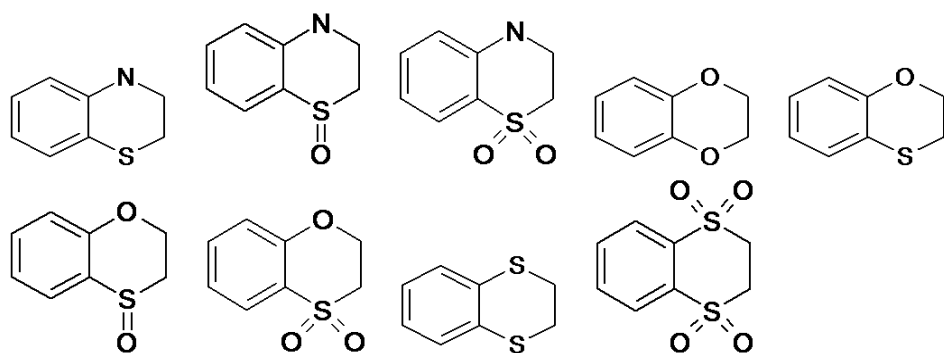
10

20

30

【 0 0 4 2 】

【化 8】



40

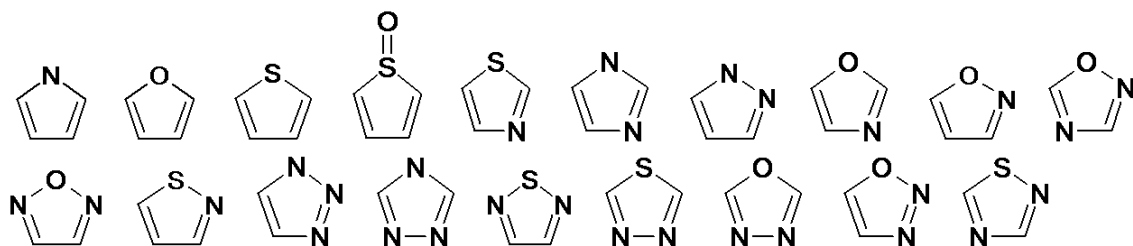
【 0 0 4 3 】

50

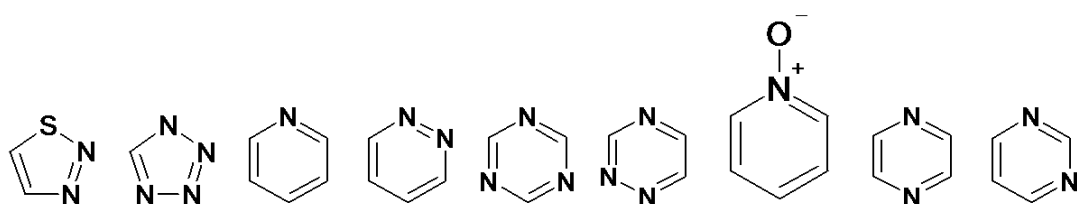
「ヘテロアリアル」という用語は、ヘテロ原子の少なくとも1つが芳香環の一部である、5～14個の環原子からなる、N、O、S、S(O)又はS(O)₂から選択される1つ又は複数の要素を含む単又は多環系を意味する。「ヘテロアリアル」という用語は、すべての可能な異性体を含むものとし、したがって、「ヘテロアリアル」という用語は、各形態のものが、適切な原子価が維持されている限り、あらゆる原子に共有結合により結合され得るため、遊離基として示されていない以下の具体例としての構造を含む。

【 0 0 4 4 】

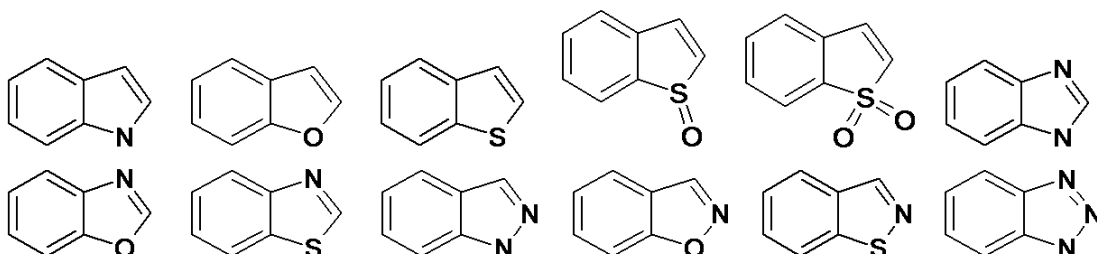
【化 9】



10



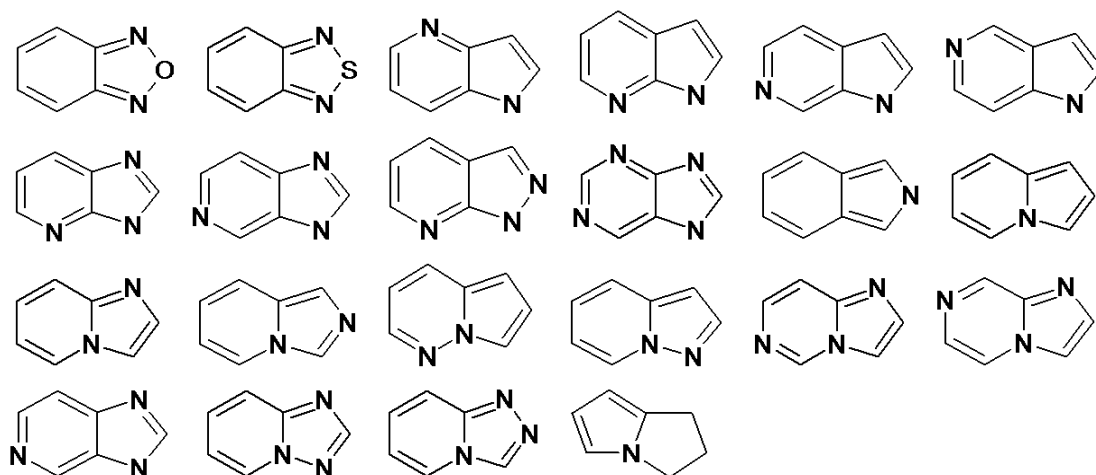
20



【 0 0 4 5 】

【化 1 0】

30



40

【 0 0 4 6 】

好ましい実施形態

好ましいのは、 R^1 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、 O_2N- 、 $NC-$ 、 H_2N- 、 $HO-$ 、 $R^{1,1}$ 、 $R^{1,1}O-$ 、 $R^{1,2}$ 、 $R^{1,3}S-$ 、 $R^{1,3}(O)S-$ 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。

特に好ましいのは、 R^1 が $R^{1 \cdot a}$ であり、 $R^{1 \cdot a}$ がフェニルであり、これがハロゲン、O、

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、Cl、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、Cl、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、Cl、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、Cl、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。

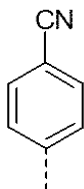
好ましいのは、R¹が R^{1·j}であり、R^{1·j}がピリジニルであり、これが NC - 及び Me(O)₂S - からなる群から独立に選択される 1 つ又は 2 つの残基により置換されていてもよい、式 1 の上記の化合物である。

40

【0050】

好ましいのは、R¹が R^{1·k}であり、R^{1·k}が

【化 11】



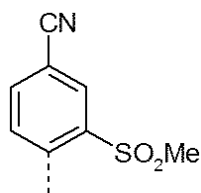
50

である、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 5 1 】

好ましいのは、 R^1 が $R^{1 \cdot m}$ であり、 $R^{1 \cdot m}$ が

【 化 1 2 】



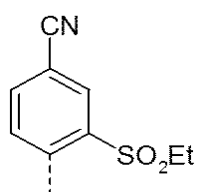
10

である、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 5 2 】

好ましいのは、 R^1 が $R^{1 \cdot n}$ であり、 $R^{1 \cdot n}$ が

【 化 1 3 】



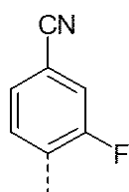
20

である、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 5 3 】

好ましいのは、 R^1 が $R^{1 \cdot o}$ であり、 $R^{1 \cdot o}$ が

【 化 1 4 】



30

である、式 1 の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot a}$ であり、 $R^{2 \cdot a}$ 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、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{1-4} -ハロアルキル-及び C_{1-4} -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、 R^2 が $R^{2 \cdot b}$ であり、 $R^{2 \cdot b}$ 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、 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い、式 1 の上記の化合物である。

40

【 0 0 5 4 】

好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot c}$ であり、 $R^{2 \cdot c}$ がフェニル又はピリジニルであり、それぞれがハロゲン、 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い、式 1 の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot d}$ であり、 $R^{2 \cdot d}$ がフェニル又はピリジニルであり、それぞれが F-、 F_3C -、 F_2HC -及び FH_2C -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。

【 0 0 5 5 】

特に好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot d}$ であり、 $R^{2 \cdot d}$ が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、 R^2 が $R^{2\cdot e}$ であり、 $R^{2\cdot e}$ がフェニルであり、これが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、 R^2 が $R^{2\cdot e}$ であり、 $R^{2\cdot e}$ がフェニルであり、これがF - 及び F_3C - 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、 R^2 が $R^{2\cdot f}$ であり、 $R^{2\cdot f}$ がピリジニルであり、これが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、 R^2 が $R^{2\cdot f}$ であり、 $R^{2\cdot f}$ がピリジニルであり、これがF - 及び F_3C - 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、 R^2 が $R^{2\cdot g}$ であり、 $R^{2\cdot g}$ がフェニル又はピリジニルであり、それぞれが F_3C -、 F_2HC - 及び FH_2C - 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、 R^2 が $R^{2\cdot g}$ であり、 $R^{2\cdot g}$ が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、 R^2 が $R^{2\cdot h}$ であり、 $R^{2\cdot h}$ がフェニルであり、これが F_3C -、 F_2HC - 及び FH_2C - 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、 R^2 が $R^{2\cdot h}$ であり、 $R^{2\cdot h}$ がフェニルであり、これが 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いてもよい、式 1 の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^2 が $R^{2\cdot i}$ であり、 $R^{2\cdot i}$ がピリジニルであり、これが F_3C -、 F_2HC - 及び FH_2C - 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

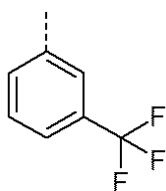
特に好ましいのは、 R^2 が $R^{2\cdot i}$ であり、 $R^{2\cdot i}$ がピリジニルであり、これが F_3C - 及び F_2HC - からなる群から独立に選択される置換基により置換されていてもよい、式 1 の上記の化合物である。

本発明の好ましい実施形態において、 R^2 は、式 1 の化合物による R^2 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、 R^2 が $R^{2\cdot j}$ であり、 $R^{2\cdot j}$ が

【化 15】



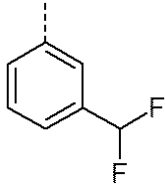
40

である、式 1 の上記の化合物である。

【0059】

好ましいのは、 R^2 が $R^{2\cdot k}$ であり、 $R^{2\cdot k}$ が

【化 1 6】



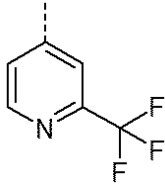
である、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 6 0】

好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot m}$ であり、 $R^{2 \cdot m}$ が

10

【化 1 7】



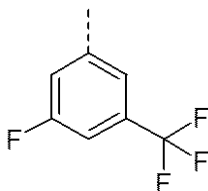
である、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 6 1】

好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot n}$ であり、 $R^{2 \cdot n}$ が

20

【化 1 8】



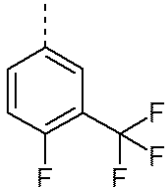
である、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 6 2】

好ましいのは、 R^2 が $R^{2 \cdot o}$ であり、 $R^{2 \cdot o}$ が

30

【化 1 9】



である、式 1 の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^3 が $R^{3 \cdot a}$ であり、 $R^{3 \cdot a}$ が

$R^{3 \cdot 1}$ - 、

$R^{3 \cdot 2}O(O)C$ - 、

$R^{3 \cdot 2}O(O)C-CH_2$ - 、

$R^{3 \cdot 2}(O)_2S$ - 、

$(R^{3 \cdot 2})_2N(O)C$ - 、及び

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

である、式 1 の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^3 が $R^{3 \cdot b}$ であり、 $R^{3 \cdot b}$ が

$R^{3 \cdot 1}$ - 、

$R^{3 \cdot 2}O(O)C$ - 、

$R^{3 \cdot 2}(O)_2S$ - 、

40

50

($R^{3.2}$)₂N(O)C-、及び
 ($R^{3.2}$)₂N(O)C-CH₂-
 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-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、モルホリニル-(O)C-H₂C-、アゼチジニル-(O)C-H₂C-、ピロリジニル-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-、Me(O)₂S(CH₂)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-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、モルホリニル-(O)C-H₂C-、アゼチジニル-(O)C-H₂C-及びピロリジニル-(O)C-H₂C-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(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-及びMe(O)₂S(CH₂)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.	$(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$	$R^{3.2.g}$	$R^{3.3.a}$	$R^{3.4.b}$	$R^{3.5.b}$	$R^{3.6.b}$	$R^{3.7.b}$	$R^{3.8.b}$

10

20

30

40

【 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いてよく、 $R^{3.1.1}$ がH O -、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。

50

【 0 0 6 8 】

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アル環を表し、環のそれぞれが $HO-$ 、 $O=$ 、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

【 0 0 6 9 】

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アル環であり、

環のそれぞれが $HO-$ 、 $O=$ 、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

【 0 0 7 0 】

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。

【 0 0 7 1 】

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アル環であり、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

【 0 0 7 2 】

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員単環式又は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アル環であり、 $HO-$ 、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。

【 0 0 7 3 】

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-、i-Pr(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

50

1 の上記の化合物である。

【 0 0 7 7 】

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。

10

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いてもよい、式1の上記の化合物である。

【 0 0 7 8 】

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いてもよい、式1の上記の化合物である。

20

【 0 0 7 9 】

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。

【 0 0 8 0 】

30

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

40

$R^{3.1.1}$ 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アル環を表し、

$R^{3.1.1}$ 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

50

は6員複素環又はヘテロアリール環であり、各環は、 $\text{HO}-$ 、 $\text{O}=\text{}$ 、 $\text{NC}-$ 、ハロゲン、 $\text{R}^{3.3}$ 、 $\text{R}^{3.3}\text{O}-$ 、 $\text{R}^{3.3}-(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^{3.4}$ 、 $\text{R}^{3.5}$ 、 $\text{R}^{3.6}$ 及び $\text{R}^{3.7}$ 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 $\text{R}^{3.8}$ であり、

或いは2つの $\text{R}^{3.2}$ はともに、窒素に加えてN、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 及び $\text{S}(\text{O})_2$ 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、 $\text{HO}-$ 、F、 $\text{O}=\text{}$ 、 $\text{R}^{3.3}$ 、 $\text{R}^{3.3}\text{O}-$ 、 $\text{R}^{3.3}-(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^{3.4}$ 、 $\text{R}^{3.5}$ 、 $\text{R}^{3.7}$ 及び $\text{R}^{3.6}$ 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 $\text{R}^{3.8}$ であり、

$\text{R}^{3.3}$ 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、

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

$\text{R}^{3.5}$ は、 $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $\text{R}^{3.3}-\text{HN}-$ 、 $(\text{R}^{3.3})_2\text{N}-$ 及び $\text{R}^{3.3}-(\text{O})\text{C}-\text{HN}$ からなる群から独立に選択され、

$\text{R}^{3.6}$ は、 $\text{R}^{3.3}-(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3}-(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3}(\text{HN})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3}(\text{HN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3}(\text{R}^{3.3}\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3}(\text{R}^{3.3}\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3}(\text{R}^{3.4}\text{N})\text{S}-$ 及び $\text{R}^{3.3}(\text{R}^{3.4}\text{N})(\text{O})\text{S}-$ からなる群から独立に選択され、

$\text{R}^{3.7}$ は、 $\text{HO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^{3.3}-\text{O}-(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^{3.3}-\text{NH}-(\text{O})\text{C}-$ 及び $(\text{R}^{3.3})_2\text{N}-(\text{O})\text{C}-$ からなる群から独立に選択され、

$\text{R}^{3.8}$ は、 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 $-\text{HN}-$ 、 $-(\text{R}^{3.3})\text{N}-$ 、 $-(\text{R}^{3.4})\text{N}-$ 、 $-(\text{R}^{3.3}(\text{O})\text{C}-)\text{N}-$ 、 $-(\text{R}^{3.4}(\text{O})\text{C}-)\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ 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、 $\text{HOCH}_2\text{O}-$ 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、 $-\text{CH}_2-$ 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、 $-\text{CH}_2-$ 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 $-\text{CH}_2-$ である、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^4 が $\text{R}^{4.a}$ であり、 $\text{R}^{4.a}$ がフッ素、 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-、 $\text{HO}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル-及び C_{1-6} -アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル-からなる群から独立に選択される、又は2つの $\text{R}^{4.a}$ 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 -基を $-\text{O}-$ により置き換えてもよい、式1の上記の化合物である。

【0082】

好ましいのは、 R^4 が $\text{R}^{4.b}$ であり、 $\text{R}^{4.b}$ がフッ素、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{3-4} -シクロアルキル-、 C_{1-4} -ハロアルキル-、 C_{3-4} -ハロシクロアルキル-、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-及び C_{1-4} -アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-からなる群から独立に選択される、又は2つの $\text{R}^{4.b}$ 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る、式1の上記の化合物である。

好ましいのは、 R^4 が $\text{R}^{4.c}$ であり、 $\text{R}^{4.c}$ がフッ素、 C_{1-4} -アルキル-、 C_{3-4} -シクロアルキル-、 C_{1-4} -ハロアルキル-、 C_{3-4} -ハロシクロアルキル-、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル-及び C_{1-4} -アルキル- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -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、 R^4 が $\text{R}^{4.d}$ であり、 $\text{R}^{4.d}$ 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、 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 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。

【 0 0 8 3 】

好ましいのは、 R^4 が $R^{4\cdot e}$ であり、 $R^{4\cdot e}$ 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 $R^{4\cdot e}$ であり、 $R^{4\cdot e}$ 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 $R^{4\cdot f}$ であり、 $R^{4\cdot f}$ 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。

【 0 0 8 4 】

好ましいのは、 R^5 が $R^{5\cdot a}$ であり、 $R^{5\cdot a}$ が

フッ素、NC-、 $R^{5\cdot 1}$ 、

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

各環がハロゲン、HO-、O=、NC-、 O_2N- 、 H_2N- 、 $R^{5\cdot 1}$ 及び $R^{5\cdot 1}O-$ 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アル環からなる群から独立に選択され、

$R^{5\cdot 1}$ が $R^{5\cdot 1\cdot a}$ であり、 $R^{5\cdot 1\cdot a}$ 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 $R^{5\cdot 1\cdot a}$ 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_{1-6} -アルキル-)N-、-(C_{1-6} -アルキル-(O)C-)N-、-(C_{3-6} -シクロアルキル-(O)C-)N-、-(HO- C_{1-6} -アルキル-(O)C-)N-、-(C_{1-6} -アルキル-O- C_{1-6} -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る、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 8 5 】

好ましいのは、 R^5 が $R^{5\cdot b}$ であり、 $R^{5\cdot b}$ がフッ素、 $R^{5\cdot 1}$ 、HO(O)C-、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{5\cdot 1}-O-(O)C-$ 、 $R^{5\cdot 1}-NH-(O)C-$ 及び $(R^{5\cdot 1})_2N-(O)C-$ からなる群から独立に選択され、 $R^{5\cdot 1}$ が $R^{5\cdot 1\cdot b}$ であり、 $R^{5\cdot 1\cdot b}$ 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_{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-からなる群から独立に選択され、又は2つの $R^{5\cdot 1}$ 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もよい、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 8 6 】

好ましいのは、 R^5 が $R^{5\cdot c}$ であり、 $R^{5\cdot c}$ が $R^{5\cdot 1}$ 、HO(O)C-及び $H_2N(O)C-$ からなる群から独立に選択され、 $R^{5\cdot 1}$ が $R^{5\cdot 1\cdot c}$ であり、 $R^{5\cdot 1\cdot c}$ 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 $CH_3-O-CH_2CH_2C$

10

20

30

40

50

H₂ - 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。

【 0 0 8 7 】

好ましいのは、R⁵がR^{5·c}であり、R^{5·c}がR^{5·1}、HO(O)C - 及びH₂N(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 - ブチル、イソブチル、シクロブチル、tert - ブチル及びF₃C - 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、R⁵がR^{5·d}であり、R^{5·d}がMeO(O)C - 、HO(O)C - 、Ph、H₂N(O)C - 、チオフェン - 2 - イル、Me 及びF₃C - 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

好ましいのは、R⁵がR^{5·e}であり、R^{5·e}がMeO(O)C - 、HO(O)C - 、H₂N(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。

【 0 0 8 8 】

好ましいのは、y が 2 であり、R⁵がR^{5·f}であり、R^{5·f}が互いに独立に他のC₁₋₄ - アルキル - を表す、式 1 の上記の化合物である。

【 0 0 8 9 】

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。

20

【 0 0 9 0 】

好ましいのは、式 1 の上記の化合物 (式中、

R¹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、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く、

R²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、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く、

R³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 - CH₂ -

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 つの置換基で置換されていてもよい、H、R^{3·3}、R^{3·4}、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、

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、

30

40

【 0 0 9 1 】

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

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

$R^{3.8}$ は、 C_{1-6} -アルキレン又は 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、

R^4 は、 $R^{4.a}$ であり、 $R^{4.a}$ は、フッ素、 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、或いは2つの $R^{4.a}$ 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り、1つのCH₂基を-O-により置き換えてもよく、

xは、0、1又は2、好ましくは0であり、

【0092】

R^5 は、 $R^{5.a}$ であり、 $R^{5.a}$ は、

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-、O₂N-、 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、 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_{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-からなる群から独立に選択され、又は2つの $R^{5.1.a}$ は、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CH₂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_{1-6} -アルキル-)N-、-(C_{1-6} -アルキル-(O)C-)N-、-(C_{3-6} -シクロアルキル-(O)C-)N-、(HO- C_{1-6} -アルキル-(O)C-)N-、(C_{1-6} -アルキル-O- C_{1-6} -アルキル-

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、Cl、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、それぞれがフッ素、CF₃ - 及び CF₂H - 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 ~ 54 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 CH₂ 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、それぞれが F - 、F₃C - 及び F₂HC - からなる群から独立に選択される 1 つ又 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 ~ 54 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

から独立に選択され、

$R^{5.1}$ は、 $R^{5.1.c}$ であり、 $R^{5.1.c}$ 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、

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 $R^{1.i}$ 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、 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いてもよく、

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いてもよく、

【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、 $R^{4.d}$ であり、 $R^{4.d}$ 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、

x は、0、1又は2、好ましくは0であり、

R^5 は、 $R^{5.c}$ であり、 $R^{5.c}$ は、 $R^{5.1}$ 、 $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ からなる群から独立に選択され、

$R^{5.1}$ は、 $R^{5.1.c}$ であり、 $R^{5.1.c}$ 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。

【0097】

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 $R^{1.i}$ 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、 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

10

20

30

40

50

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 $F_2H C -$ 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、

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、 $R^{4 \cdot f}$ であり、 $R^{4 \cdot f}$ 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、

x は、0、1又は2、好ましくは0であり、

R^5 は、 $R^{5 \cdot e}$ であり、 $R^{5 \cdot e}$ は、 $R^{5 \cdot 1}$ 、 $MeO(O)C -$ 、 $HO(O)C -$ 、 $H_2N(O)C -$ 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、 $R^{1 \cdot h}$ 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、 $R^{2 \cdot g}$ であり、 $R^{2 \cdot g}$ は、フェニル又はピリジニルであり、それぞれが $F_3C -$ 及び $F_2H C -$ 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 #) 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、

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、 $R^{5 \cdot e}$ であり、 $R^{5 \cdot e}$ 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、 $R^{1 \cdot h}$ 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、 $R^{2 \cdot g}$ であり、 $R^{2 \cdot g}$ 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、29、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、フェニル又はピリジニルであり、各環が F、Cl、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、

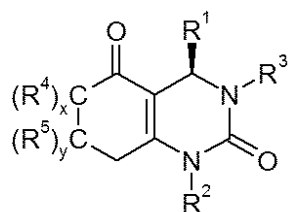
$R^{1,3}$ は、H、 HO -、 $R^{1,1}$ 及び $R^{1,2}$ からなる群から独立に選択される)

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】

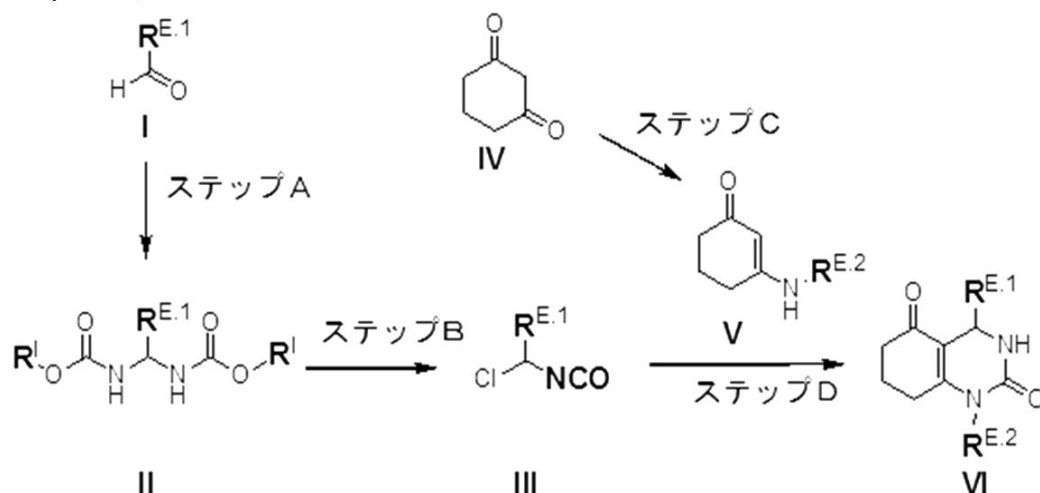
調製

本発明による化合物及びそれらの中間体は、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 VI 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



10

【 0 1 0 4 】

中間体 I I (ステップ A、中間体 I 中間体 I I) 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 2 0 0 4 / 3 6 9 3 1 8 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 1 5、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 ~ 2 4 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 1 6 0 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 1 4 0 ~ 1 6 0 の温度で行わせる。

20

【 0 1 0 5 】

塩素化 (ステップ B、中間体 I I 中間体 I I I) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) 及び Sinitza 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 I I 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ル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 ~ 2 4 時間以内に起こる。好ましい反応温度は、5 0 から 1 5 0 までである。

30

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 - ブ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。

40

【 0 1 0 6 】

中間体 V (ステップ C、中間体 I V 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 (I V) 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 Tietcheu 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

50

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】

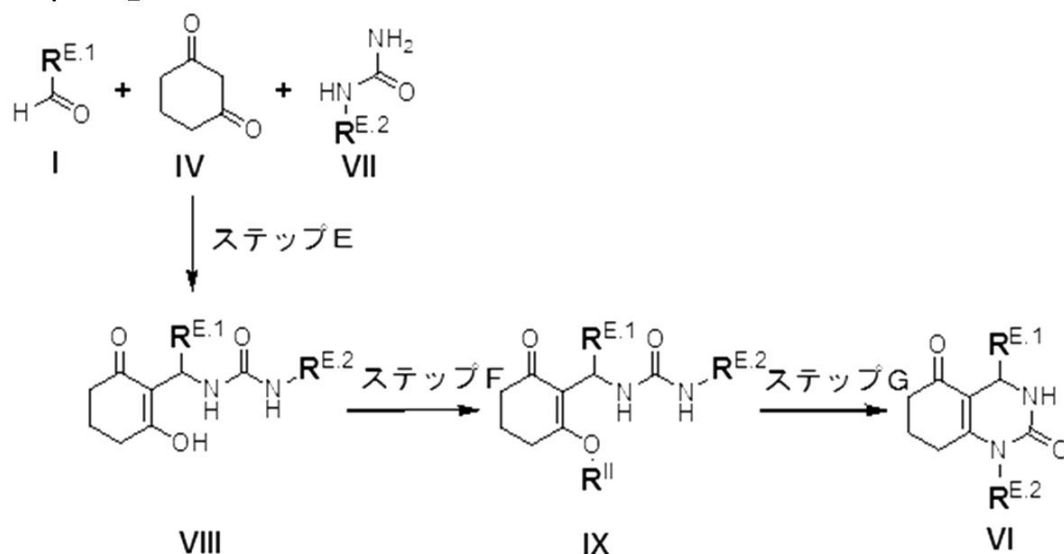
本発明による化合物(ステップD、中間体III、本発明の化合物VI)は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378)及びVovk et al. (Russ. J. Org. Chem. 2010, 46, 709-715)及びKushnir et al. (Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 1727-1732)に記載されているように有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン又はトルエン中で中間体IIIを中間体Vと反応させることにより調製することができる。反応は、1~24時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0℃から100℃ま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

【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VII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VII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、他のブレンステッド又はルイス酸、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ブロミド、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

れて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ⅤⅠⅠⅠのアルキル化(ステップF、中間体ⅤⅠⅠⅠ 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ャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下でエノールⅤⅠⅠⅠ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シ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。

10

【0112】

或いは、エノールⅤⅠⅠⅠ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。

20

【0113】

或いは、エノールⅤⅠⅠⅠ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。

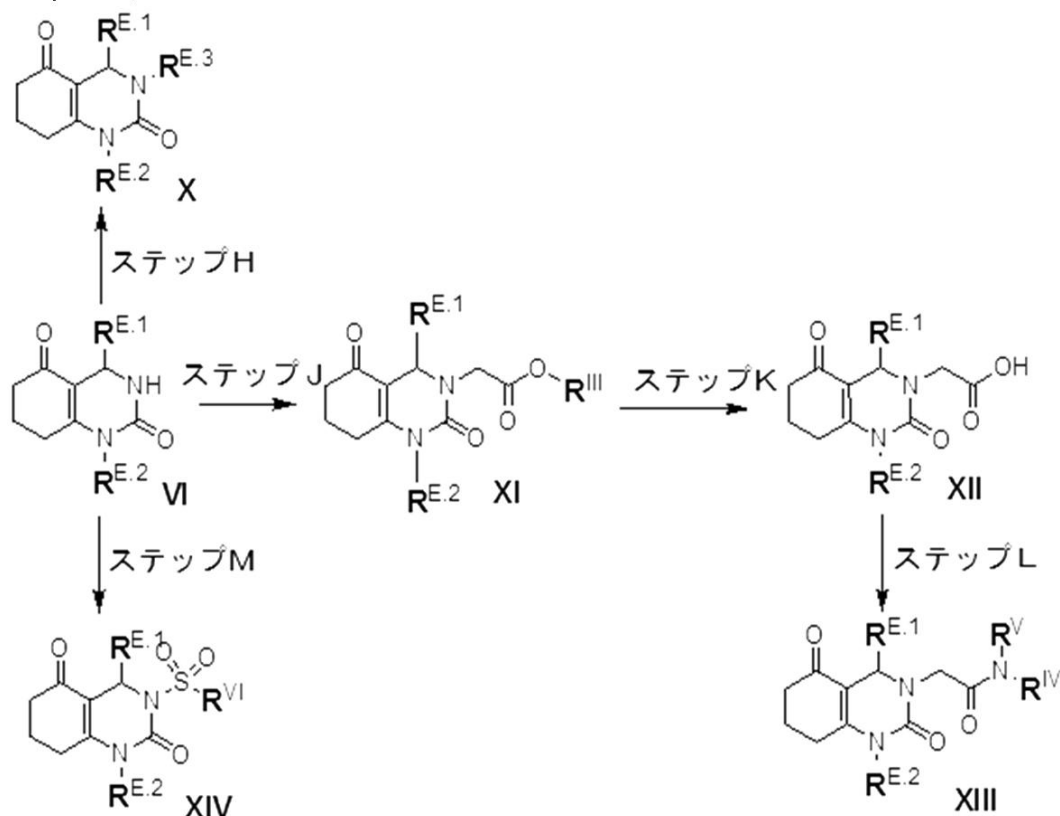
30

【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^{1,1}、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。

【化 2 3】

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ャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で本発明の化合物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）

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プリング試薬、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 (T B T U) 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 (H B T U) の存在下でカルボン酸中間体X I Iをアミン $R^{IV}NH_2$ 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】

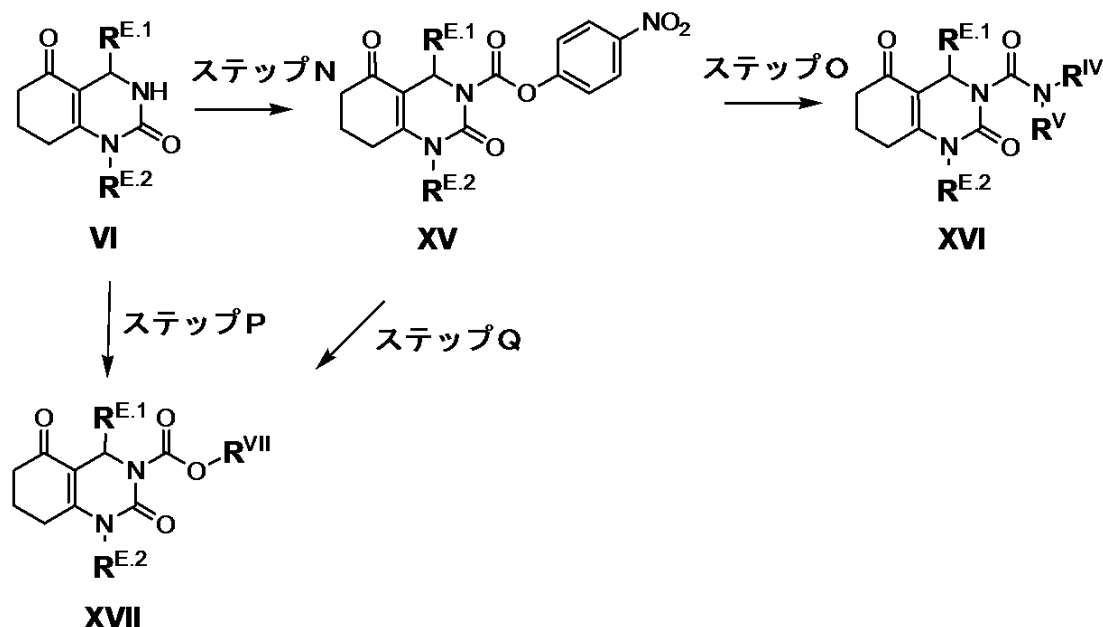
本発明の化合物X I V (ステップM、本発明の化合物V I 本発明の化合物X I V、 R^{VI} = アルキル又はアリアル) は、国際公開第07137874号に記載されているように有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1 , 4 - ジオキサン又はジクロロメタン中で塩基、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、有機リチウム試薬、例えば、tert - ブチルリチウム又はグリニャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で本発明の化合物V Iをスルホニル化剤、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。

【0119】

本発明による化合物X V I及びX V I I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^{VII} 、 $R^{E.1}$ 、 $R^{E.2}$ 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X V (ステップN、本発明の化合物V I 本発明の化合物X V) 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V I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 までで

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 $R^{IV}NH_2$ 又は $R^{IV}R^VNH$ 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ャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で本発明の化合物VIを適切なクロロギ酸エステル $ClCO_2R^{VI}$ 、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。

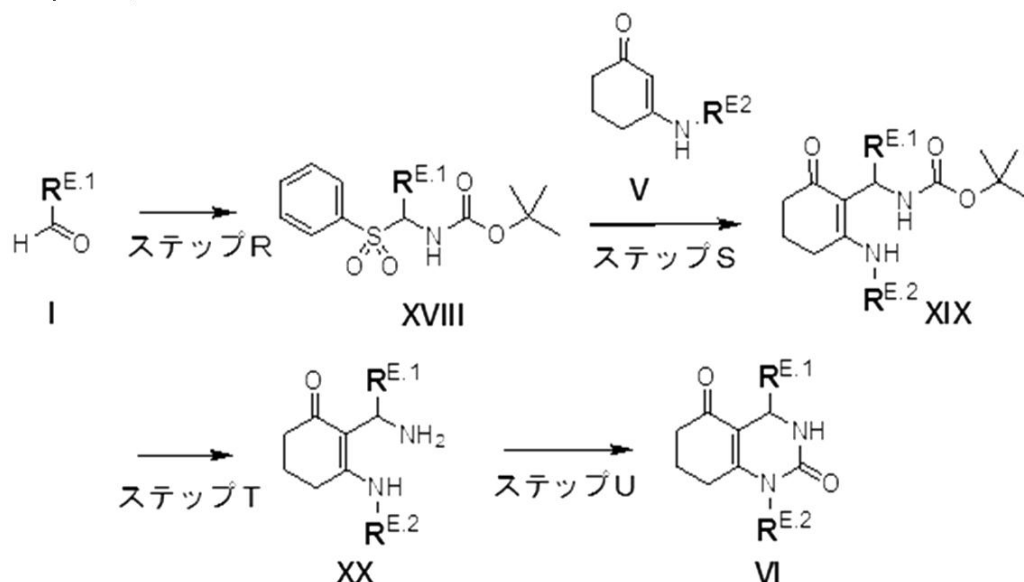
【0123】

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 までであり、最も好ましくは室温である。

【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 2 5】
スキーム5



10

【0125】

中間体XVIII（ステップR、中間体I 中間体XVIII）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 までであり、最も好ましくは室温である。

20

30

【0126】

中間体XIX（ステップS、中間体XVIII 中間体XIX）は、本発明の化合物VIの調製（スキーム1、ステップD、中間体I 中間体VI）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XVIII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 から室温までであり、最も好ましくは室温である。

40

【0127】

本発明の化合物VI（ステップU、中間体XX 本発明の化合物VI）は、Csutortoki et al. (Tetrahedron Lett. 2011, 67, 8564-8571)又は国際公開第11042145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-ジ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

50

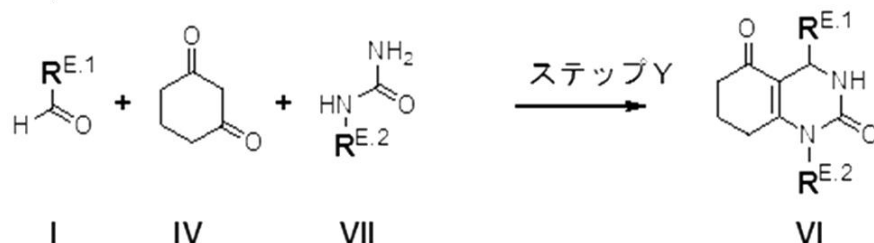
る。反応は、1～72時間以内に起こる。好ましい反応温度は、0 から50 までであり、最も好ましくは室温である。

【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



10

【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I、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。

20

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）。

30

【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

40

方法の名称:		V011_S01		
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% 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 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	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 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	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 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	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 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	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 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	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 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% [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 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% [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 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

10

方法の名称:		001_CA03		
カラム:		Sunfire 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	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 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]
0.0	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 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	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 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]
0.0	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 µm			
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	100

20

方法の名称:		LASH_20_IPROP_DEA			
カラム:		Chiralpak ASH 4.6 x 250 mm, 5 µm			
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 µm			
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 µm			
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 µm			
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	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 µm			
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	150

10

方法の名称:		LIC_20_MeOH_DEA			
カラム:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm			
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	100

20

方法の名称:		LIC_25_IPROP_DEA			
カラム:		Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 µm			
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	100

30

方法の名称:		001_CA07			
カラム:		SunFire C18, 2.1 x 50 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]	
0.0	95	5	1.5	60.0	
0.75	0	100	1.5	60.0	
0.85	0	100	1.5	60.0	

40

方法の名称:		002_CA03		
カラム:		SunFire C18, 3.0 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]
0.0	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 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	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 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	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 1 8 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 1 8 A) は、それぞれ 4 . 8 n M (例 1 8 A) 及び 2 5 0 9 n M (例 1 8 B) の測定 IC_{50} 値からわかるように、(R) - 鏡像異性体 (例 1 8 B) より好中球エラストラ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 1 8 A、すなわち、好中球エラストラ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 IC_{50} 値を有する鏡像異性体は、例 1 8 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

【 0 1 3 3 】

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

【 0 1 3 4 】

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 0 9 1 3 5 5 9 9 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 0 9 1 3 5 5 9 9 号。

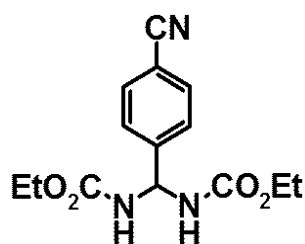
10

【 0 1 3 5 】

中間体の合成

中間体 1

【 化 2 7 】



20

ジエチル (4 - シアノフェニル) メチレンジカルバメート

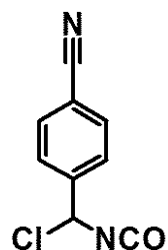
塩化カルシウムを満たした乾燥管及び窒素用入口を備えた 3 頸丸底フラスコ中で 4 - ホルミルベンゾニトリル (2 5 . 0 g、1 9 1 m m o l) 及びカルバミン酸エチル (3 7 . 4 g、4 1 9 m m o l) を 1 4 5 で加熱する。フラスコを窒素の気流でパージし、濃硫酸 (約 2 0 0 μ L、約 3 m m o l) を 1 滴ずつ徐々に加える。7 時間後に固化反応混合物を室温に冷却し、破碎し、水と十分に混合し、乾燥する。収量 : 5 3 . 0 g、E S I 質量スペクトル : $[M + H]^+ = 314$ 、H P L C 保持時間 : 0 . 8 8 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

30

【 0 1 3 6 】

中間体 2

【 化 2 8 】



40

4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゾニトリル

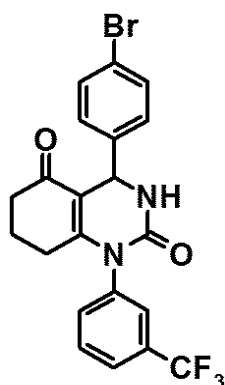
五塩化リン (8 3 . 3 g、4 0 0 m m o l) をベンゼン (2 0 0 m L) 中ジエチル (4 - シアノフェニル) メチレンジカルバメート (中間体 1、5 3 . 0 g、1 8 2 m m o l) の懸濁液に加え、混合物を 2 時間加熱還流する。ベンゼンを蒸発させ、混合物を減圧下で蒸留により精製する。第 1 の画分 (約 4 0 、約 0 . 0 1 ミリパール) を捨てる。第 2 の画分 (約 1 1 0 、約 0 . 6 ミリパール) を収集する。収量 : 2 8 . 4 g、E S I 質量スペクトル : $[M + MeOH - HCl + H]^+ = 189$ 、H P L C 保持時間 : 0 . 6 5 分 (Z 0 0 3 _ 0 0 4)

【 0 1 3 7 】

中間体 3

50

【化 29】



10

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(1H,6H)-ジノン

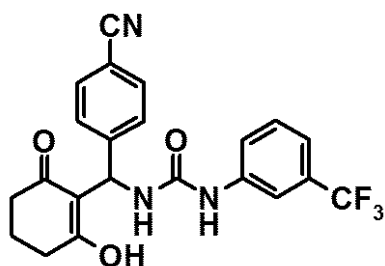
ジクロロメタン(30 mL)中1-ブロモ-4-(クロロ(イソシアナト)メチル)ベンゼン(4.25 g、17.24 mmol)の溶液をジクロロメタン(60 mL)中3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ-2-エノン(4.00 g、15.67 mmol)の溶液に加え、得られた混合物を3時間加熱還流し、室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール勾配100:0~98:2)により精製する。収量：5.10 g、ESI質量スペクトル： $[(^{79}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 465$ 、 $[(^{81}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 467$ 、HPLC保持時間：1.44分(V001__006)

20

【0138】

中間体4

【化 30】



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-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

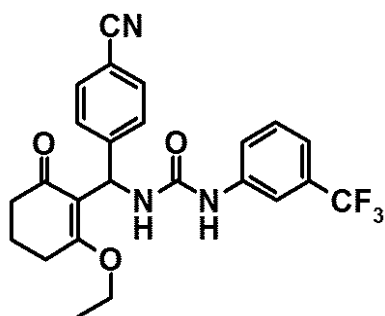
塩化トリメチルシリル(50.7 mL、400 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)及びアセトニトリル(150 mL)の混合物中シクロヘキサン-1,3-ジオン(11.2 g、100 mmol)、4-ホルミルベンズナイトリル(13.8 g、105 mmol)及び1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(20.4 g、100 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。反応混合物を水と氷の混合物(2 L)に注加し、2時間攪拌した。混合物をろ過し、沈殿物を減圧下で乾燥する。収量：41.9 g、ESI質量スペクトル： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 430$ 、HPLC保持時間：0.91分(Z018__Z04)

40

【0139】

中間体5

【化 3 1】



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

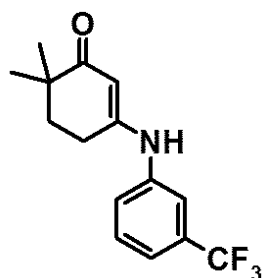
N, N - ジイソプロピルエチルアミン (9 . 4 1 m L 、 5 4 . 0 m m o l) をジクロロ
メタン (2 0 0 m L) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシ
クロヘキサ - 1 - エニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体
4 、 1 0 . 0 0 g 、 2 3 . 2 9 m m o l) の懸濁液に加える。トリエチルオキソニウムテ
トラフルオロボレート (8 . 8 5 g 、 4 6 . 6 m m o l) を加え、混合物を室温で 2 0 分
間攪拌する。混合物を水で 3 回洗浄し、次いで減圧下で濃縮する。収量 : 1 0 . 0 8 g 、
E S I 質量スペクトル : [M + H] ⁺ = 4 5 8 、 H P L C 保持時間 : 0 . 9 8 分 (Z 0 1
8 _ Z 0 4)

20

【 0 1 4 0 】

中間体 6

【化 3 2】



30

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

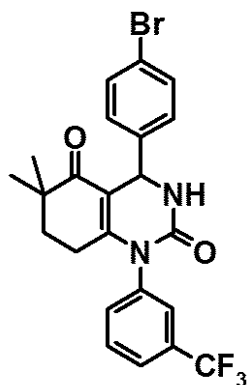
4 , 4 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (5 6 3 m g 、 4 . 0 2 m m o l)
、 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (5 0 0 μ L 、 6 4 5 m g 、 4 . 0 2 m m o l)
、 イッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (1 2 . 5 m g 、 2 0 μ m
o l 、 0 . 5 m o l %) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m L) の混合物を室
温で一晩攪拌する。メタノール及び水を加え、混合物をろ過する。沈殿物を水で洗浄し、
減圧下で乾燥する。収量 : 6 5 4 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H] ⁺ = 2 8 4 、
H P L C 保持時間 : 1 . 1 8 分 (Z 0 0 5 _ 0 0 1)

40

【 0 1 4 1 】

中間体 7

【化 3 3】



10

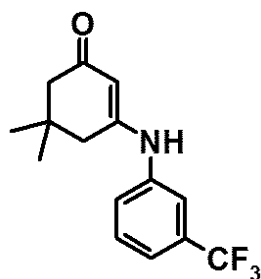
4 - (4 - ブロモフェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン
ジクロロメタン (5 mL) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (569 mg 、 2 . 31 mmol) の溶液をジクロロメタン (15 mL) 中 6 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 6 、 654 mg 、 2 . 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 : $[(^{79}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 493$ 、 $[(^{81}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 495$ 、HPLC 保持時間 : 1 . 37 分 (Z005 __ 001)

20

【 0 1 4 2 】

中間体 8

【化 3 4】



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

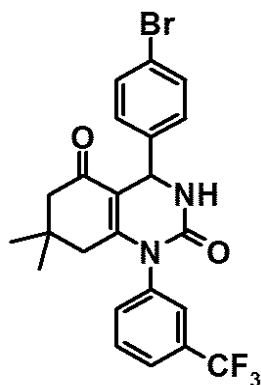
表題化合物は、5 , 5 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 . 13 g 、 8 . 04 mmol) を出発物質として用いて 6 , 6 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 6) と同様に調製する。収量 : 1 . 73 g 、 ESI 質量スペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 284$ 、HPLC 保持時間 : 1 . 18 分 (Z005 __ 001)

40

【 0 1 4 3 】

中間体 9

【化 3 5】



10

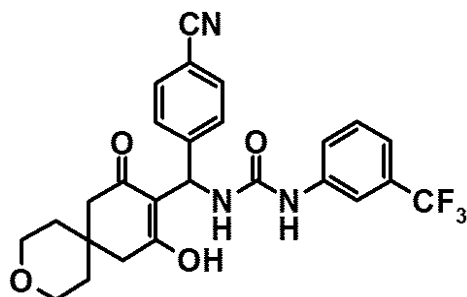
4 - (4 - ブロモフェニル) - 7 , 7 - ジメチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 - (1 H , 6 H) - ジオン
ジクロロメタン (5 m L) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (435 mg 、 1 . 77 mmol) の溶液をジクロロメタン (15 m L) 中 5 , 5 - ジメチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 8 、 500 mg 、 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 : $[(^{79}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 493$ 、 $[(^{81}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 495$ 、 HPLC 保持時間 : 1 . 38 分 (Z002 __ 002)

20

【 0 1 4 4 】

中間体 10

【化 3 6】



30

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] ウンデカン - 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

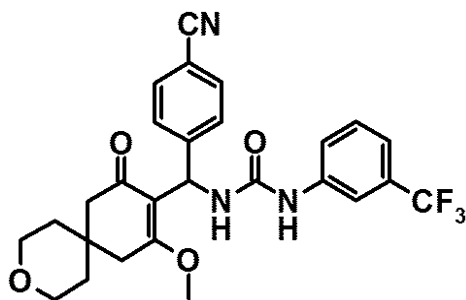
塩化トリメチルシリル (275 μL 、 2 . 17 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 5 mL) 及びアセトニトリル (2 . 5 mL) の混合物中 3 - オキサスピロ [5 . 5] ウンデカン - 8 , 10 - ジオン (360 mg 、 1 . 98 mmol) 、 4 - ホルミルベンズニトリル (259 mg 、 1 . 98 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (403 mg 、 1 . 98 mmol) の溶液に加え、混合物を 50 で 1 時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加した。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 : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 500$ 、 HPLC 保持時間 : 1 . 12 分 (V012 __ S01)

40

【 0 1 4 5 】

中間体 11

【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

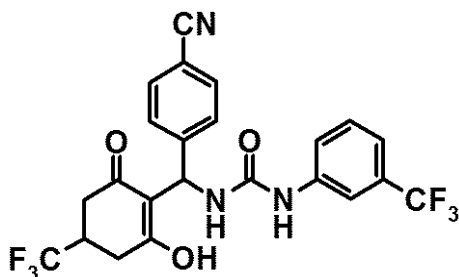
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (320 g、2 . 16 mmol) をジクロロメタン (20 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (8 - ヒドロキシ - 10 - オキソ - 3 - オキサスピロ [5 . 5] ウンデカ - 8 - エン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 10、712 mg、1 . 43 mmol) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (490 μ L、2 . 81 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 30 分間攪拌し、水で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮し、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)

20

【 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

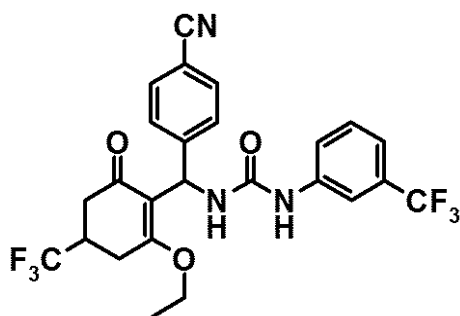
塩化トリメチルシリル (775 μ L、6 . 11 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 3 mL) 及びアセトニトリル (8 . 3 mL) の混合物中 5 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 , 3 - ジオン (1 . 00 g、5 . 55 mmol)、4 - ホルミルベンゾニトリル (728 mg、5 . 55 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (1 . 13 mg、5 . 55 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。沈殿物をろ過し、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 3 9】



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

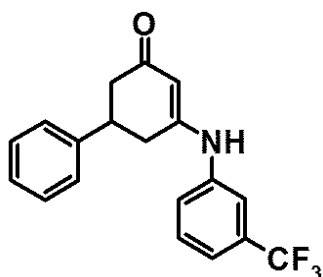
トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート (1 . 8 2 g 、 9 . 5 7 m m o l) をジクロロメタン (3 0 m L) 中 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 9 2 m L 、 1 1 . 0 m m o l) 及び 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 1 2 、 2 . 3 8 g 、 4 . 7 9 m m o l) の混合物に加える。混合物を室温で 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 5 2 5$ 、 H P L C 保持時間 : 1 . 2 5 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

20

【 0 1 4 8 】

中間体 1 4

【化 4 0】



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

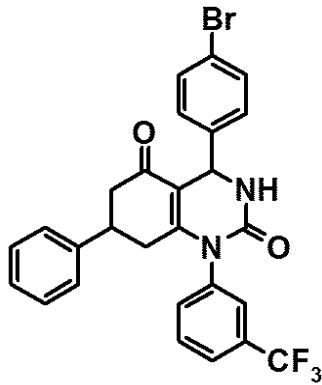
5 - フェニルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 . 5 1 g 、 8 . 0 4 m m o l) 、 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (1 . 0 0 m L 、 1 . 2 9 g 、 8 . 0 4 m m o l) 、 イッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (2 5 m g 、 4 0 μ m o l 、 0 . 5 m o l %) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m l) の混合物を室温で一晩攪拌する。メタノール及び水を加え、混合物をろ過する。沈殿物を N , N - ジメチルホルムアミド、メタノール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 : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 3 3 2$ 、 H P L C 保持時間 : 1 . 0 9 分 (Z 0 0 3 _ 0 0 1)

40

【 0 1 4 9 】

中間体 1 5

【化 4 1】



10

4-(4-ブロモフェニル)-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

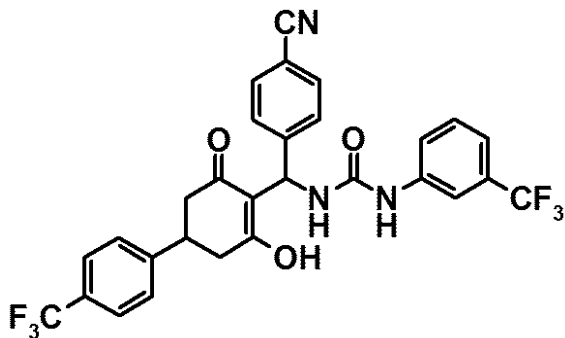
ジクロロメタン(3mL)中1-ブロモ-4-(クロロ(イソシアナト)メチル)ベンゼン(201mg、0.815mmol)の溶液をジクロロメタン(7mL)中5-フェニル-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ-2-エノン(中間体14、270mg、0.815mmol)の溶液に加え、混合物を4時間加熱還流し、室温に冷却する。2日後に、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配90:10~60:40)により精製する。収量:195mg、ESI質量スペクトル:[(⁷⁹Br)-M+H]⁺=541、[(⁸¹Br)-M+H]⁺=543、HPLC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



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

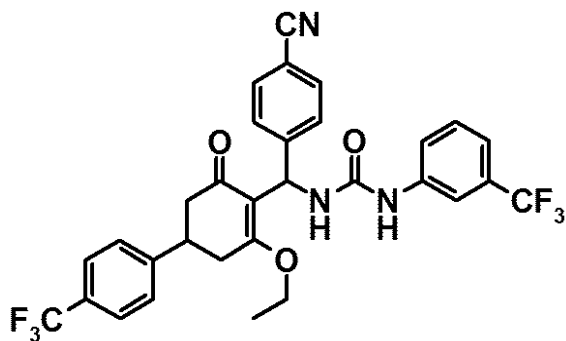
表題化合物は、5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ-1,3-ジオン(500mg、1.95mmol)を出発物質として用いて1-((4-シアノフェニル)(2-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体12)と同様に調製する。収量:930mg、ESI質量スペクトル:[M+H]⁺=574、HPLC保持時間:0.85分(V011__S01)

40

【0151】

中間体17

【化 4 3】



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

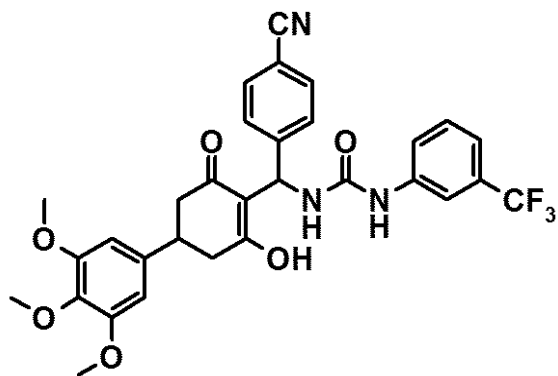
表題化合物は、1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (中間体 16、930 mg、1.62 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (中間体 13) と同様に調製する。収量：825 mg、ESI 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 4 4】



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

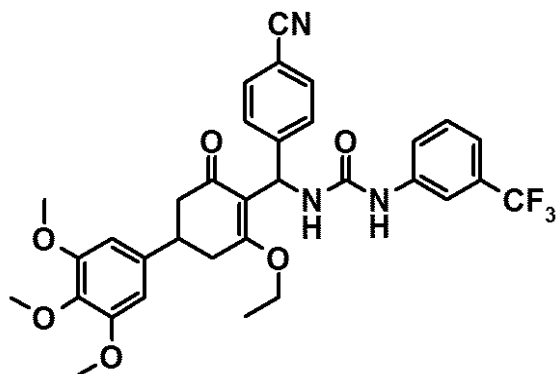
表題化合物は、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)シクロヘキサ - 1, 3 - ジオン (300 mg、1.08 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (中間体 12) と同様に調製する。収量：590 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 596、HPLC 保持時間：0.76 分 (V011__S01)

40

【0153】

中間体 19

【化 4 5】



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

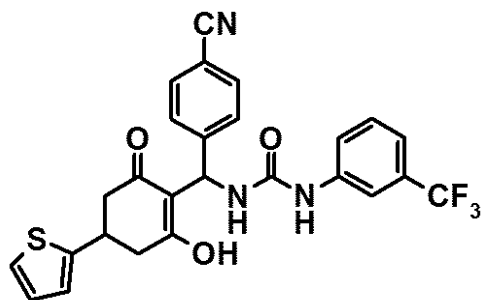
表題化合物は、1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 1 8 、 6 8 0 m g 、 1 . 1 4 m m o l) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 1 3) と同様に調製する。収量：6 8 4 m g 、 E S I 質量スペクトル：[M + H] ⁺ = 6 2 4 、 H P L C 保持時間：1 . 2 7 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

20

【 0 1 5 4 】

中間体 2 0

【化 4 6】



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

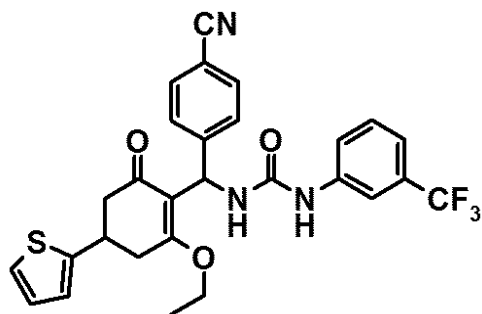
塩化トリメチルシリル (2 1 6 μ L 、 1 . 7 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 2 m L) 及びアセトニトリル (2 . 3 m L) の混合物中 5 - (チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 , 3 - ジオン (3 0 0 m g 、 1 . 5 4 m m o l) 、 4 - ホルミルベンゾニトリル (2 0 2 m g 、 1 . 5 4 m m o l) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (3 1 5 m g 、 1 . 5 4 m m o l) の溶液に加える。混合物を室温で一晩攪拌し、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：4 4 4 m g 、 E S I 質量スペクトル：[M + H] ⁺ = 5 1 2 、 H P L C 保持時間：0 . 7 5 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

40

【 0 1 5 5 】

中間体 2 1

【化 4 7】



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

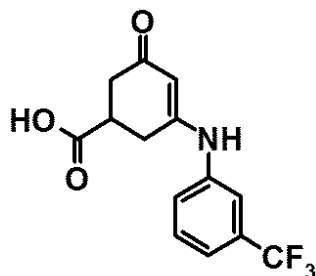
表題化合物は、1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 2 0、4 4 4 m g、0 . 8 7 m m o l) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 1 3) と同様に調製する。収量：5 0 7 m g、E S I 質量スペクトル：[M + H] ⁺ = 5 4 0、H P L C 保持時間：1 . 2 9 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

20

【 0 1 5 6 】

中間体 2 2

【化 4 8】



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

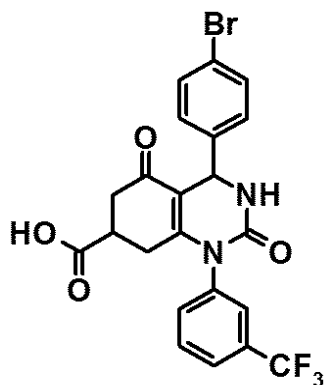
3 , 5 - ジオキソシクロヘキササンカルボン酸 (1 . 0 0 g、6 . 4 1 m m o l)、3 - (トリフルオロメチル) アニリン (8 8 0 μ L、1 . 1 4 g、4 . 0 5 m m o l)、イッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (2 0 m g、3 2 μ m o l、0 . 5 m o l %) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) の混合物を室温で一夜攪拌する。水及び水性水酸化ナトリウムを加え、混合物をジエチルエーテルで洗浄する。有機層を捨て、水層を水性塩化水素で酸性化し、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量：1 . 3 0 g、E S I 質量スペクトル：[M + H] ⁺ = 3 0 0、H P L C 保持時間：1 . 0 8 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

40

【 0 1 5 7 】

中間体 2 3

【化 4 9】



10

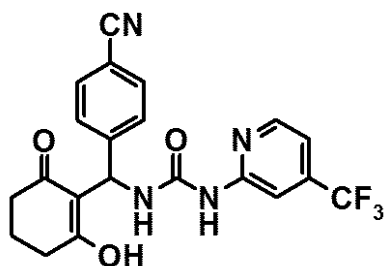
4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 7 - カルボン酸
ジクロロメタン (5 mL) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (1 . 0 7 g , 4 . 3 4 mmol) の溶液をジクロロメタン (1 5 mL) 中 5 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 3 - エンカルボン酸 (中間体 2 2 , 1 . 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 : 7 7 0 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

【 0 1 5 8 】

中間体 2 4

【化 5 0】



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

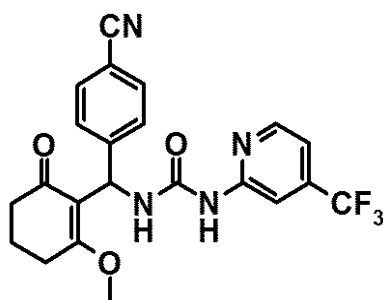
塩化トリメチルシリル (1 2 5 μL , 0 . 9 8 2 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (6 7 0 μL) 及びアセトニトリル (1 . 2 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 0 0 mg , 0 . 8 9 2 mmol) 、 4 - ホルミルベンゾニトリル (1 1 7 mg , 0 . 8 9 2 mmol) 及び 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 (1 8 3 mg , 0 . 8 9 2 mmol) の溶液に加え、混合物を 5 0 で 1 時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、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

【 0 1 5 9 】

中間体 2 5

【化 5 1】



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

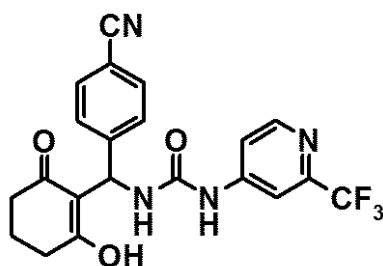
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (185 mg、1.25 mmol) を
N, N - ジイソプロピルエチルアミン (210 μ L、1.21 mmol) 及び 1 - ((4 -
シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル)
- 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) 尿素 (中間体 24、264 mg、
0.613 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、水で抽出する。
有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量 : 200 mg、ESI 質量ス
ペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 445$ 、HPLC 保持時間 : 1.08 分 (V001 __ S01)

【0160】

中間体 26

20

【化 5 2】



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

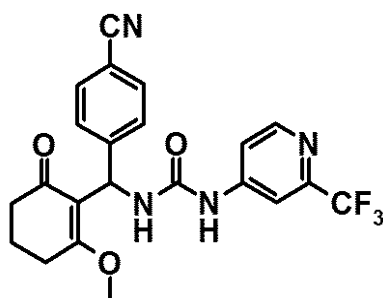
塩化トリメチルシリル (187 μ L、1.47 mmol) を N, N - ジメチルホルムア
ミド (1.0 mL) 及びアセトニトリル (1.8 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1,
3 - ジオン (150 mg、1.34 mmol)、4 - ホルミルベンズニトリル (175 mg、
1.34 mmol) 及び 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) 尿
素 (274 mg、1.34 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。
反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水
で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量 : 410 mg、ESI 質量スペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 431$ 、HPLC 保持時間 : 0.60 分 (V011 __ S01)

【0161】

中間体 27

40

【化 5 3】



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

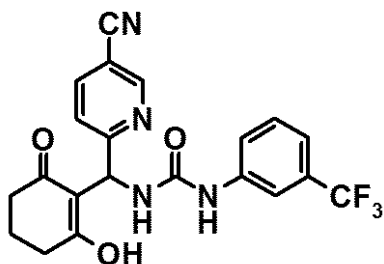
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (47 mg、0.318 mmol) を
ジクロロメタン (10 mL) 中 N, N - ジイソプロピルエチルアミン (72 μ L、0.4
12 mmol) 及び 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロ
ヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル)
尿素 (中間体 26、90 mg、0.209 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で
1 時間攪拌し、水で 3 回抽出する。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。
収量 : 100 mg、ESI 質量スペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 445$ 、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

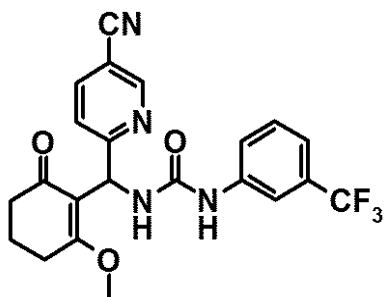
塩化トリメチルシリル (125 μ L、0.98 mmol) を N, N - ジメチルホルムア
ミド (670 μ L) 及びアセトニトリル (1.2 mL) の混合物中シクロヘキサン - 1,
3 - ジオン (100 mg、0.89 mmol)、6 - ホルミルニコチノニトリル (118
mg、0.89 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (18
2 mg、0.89 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。反応混
合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水で洗浄し
、減圧下で乾燥する。収量 : 330 mg、ESI 質量スペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 431$
、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 : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 445$ 、HPLC

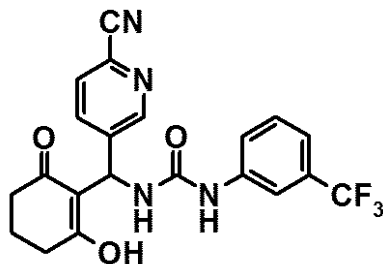
50

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

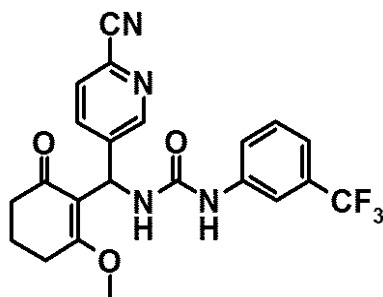
塩化トリメチルシリル(125 μ L、0.982 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(670 μ L)及びアセトニトリル(1.2 mL)の混合物中シクロヘキサン-1,3-ジオン(100 mg、0.892 mmol)、5-ホルミルピコリノニトリル(118 mg、0.892 mmol)及び1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(183 mg、0.829 mmol)の溶液に加え、混合物を50℃で1時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、水と氷の混合物に注加する。混合物をろ過し、沈殿物を水で洗淨し、減圧下で乾燥する。収量：346 mg、ESI質量スペクトル： $[M+H]^+=431$ 、HPLC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

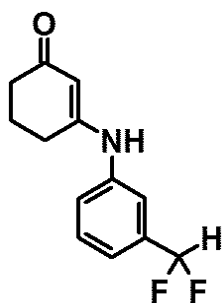
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(121 mg、0.82 mmol)をジクロロメタン(10 mL)中N,N-ジイソプロピルエチルアミン(276 μ L、1.58 mmol)及び1-((6-シアノピリジン-3-イル)(2-ヒドロキシ-6-オキソシクロヘキサ-1-エニル)メチル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体30、346 mg、0.804 mmol)の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレートの他の一部(121 mg、0.82 mmol)を加える。1時間後に混合物をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨する。有機層を Na_2SO_4 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 5 8】



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

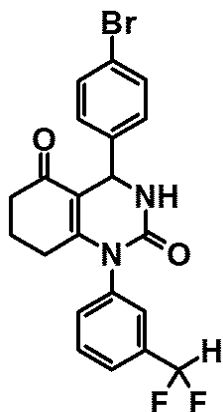
シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (2 . 0 0 g 、 1 7 . 8 4 m m o l) 、 3 - (ジフルオロメチル) アニリン (2 . 5 5 g 、 1 7 . 8 2 m m o l) 及びイッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホネート (1 1 1 m g 、 1 7 8 μ m o l 、 1 . 0 m o l %) の混合物を室温で 2 時間攪拌する。メタノール及び水を加え、混合物をジクロロメタンで 2 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (勾配シクロヘキサン / 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 : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 237$ 、 H P L C 保持時間 : 0 . 4 0 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

【 0 1 6 7 】

中間体 3 3

20

【化 5 9】



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

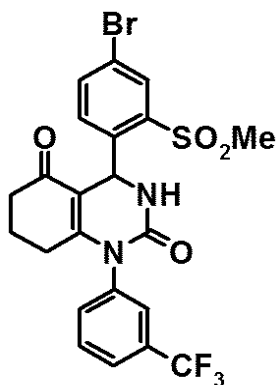
ジクロロメタン (2 . 5 m L) 中 1 - ブロモ - 4 - (クロロ (イソシアナト) メチル) ベンゼン (4 0 0 m g 、 1 . 6 2 m m o l) の溶液をジクロロメタン (2 . 5 m L) 中 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 3 2 、 3 8 5 m g 、 1 . 6 2 m m o l) の溶液に加える。混合物を 2 時間加熱還流し、室温に冷却する。水を加え、混合物をジクロロメタンで 2 回抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上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 : $[(^{79}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 447$ 、 $[(^{81}\text{Br}) - \text{M} + \text{H}]^+ = 449$ 、 H P L C 保持時間 : 0 . 6 1 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

40

【 0 1 6 8 】

中間体 3 4

【化 6 0】



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

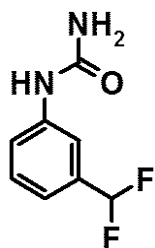
リン酸トリエチル (4 0 0 μ L 、 4 2 8 m g 、 2 . 3 5 m m o l) 及び五酸化リン (2 1 6 m g 、 1 . 5 2 m m o l) の混合物を 5 0 で一夜加熱し、tert - ブチルメチルエーテル (1 0 m L) で希釈する。シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (3 2 0 m g 、 2 . 8 5 m m o l) 、 4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) ベンズアルデヒド (5 0 0 m g 、 1 . 9 0 m m o l) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (3 8 8 m g 、 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 (A g i l e n t Z O R B A X (商標) S B - C₁₈、水、0 . 1 5 % 酢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 : [(⁷⁹Br) - M + H]⁺ = 5 4 3 、 [(⁸¹Br) - M + H]⁺ = 5 4 5 、 H P L C 保持時間 : 1 . 0 6 分 (Z 0 1 7 _ S 0 4)

20

【 0 1 6 9 】

中間体 3 5

【化 6 1】



30

1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) 尿素

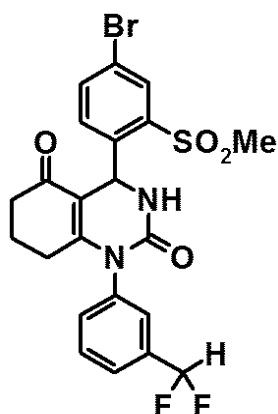
水 (1 0 m L) を氷酢酸 (6 m L) 中 3 - (ジフルオロメチル) アニリン (2 . 0 0 g 、 1 3 . 9 7 m m o l) の混合物に 1 滴ずつ加える。水 (1 0 m L) 中シアン酸ナトリウム (1 . 0 0 g 、 1 5 . 3 8 m m o l) の溶液を 1 滴ずつ加え、混合物を室温で 4 時間攪拌する。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥する。収量 : 1 . 8 0 g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 1 8 7 、 H P L C 保持時間 : 0 . 7 0 分 (Z 0 1 2 _ S 0 4)

40

【 0 1 7 0 】

中間体 3 6

【化 6 2】



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

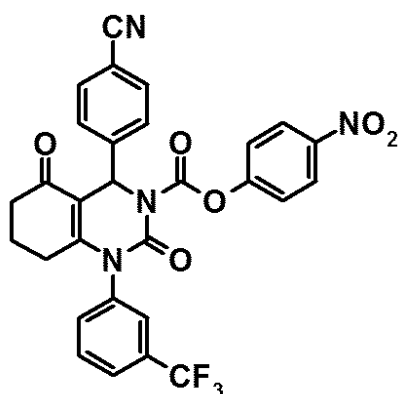
表題化合物は、1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 3 5、7 0 7 m g、3 . 8 0 m m o l) を出発物質として 4 - (4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 3 4) と同様に調製する。収量 : 3 1 9 m g、E S I 質量スペクトル : [(^{79}Br) - M + H] $^{+} = 5 2 5$ 、[(^{81}Br) - M + H] $^{+} = 5 2 7$ 、H P L C 保持時間 : 1 . 0 1 分 (Z 0 1 7 _ S 0 4)

20

【 0 1 7 1】

中間体 3 7

【化 6 3】



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 - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 6 5 m L、9 . 7 2 m m o l) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (5 9 m g、0 . 4 9 m m o l) をジクロロメタン (6 m 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、1 . 0 0 g、2 . 4 3 m m o l) 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 m L) 中クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (5 4 0 m g、2 . 6 7 m m o l) 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 (9 8 0 m g、4 . 8 6 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (8 3 0 μ L、4 . 8 6 m m o l) 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 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 1 0 0 : 0 ~ 7 0 : 3 0、第 2 の精製 : シクロヘキサン / 酢酸エチル

40

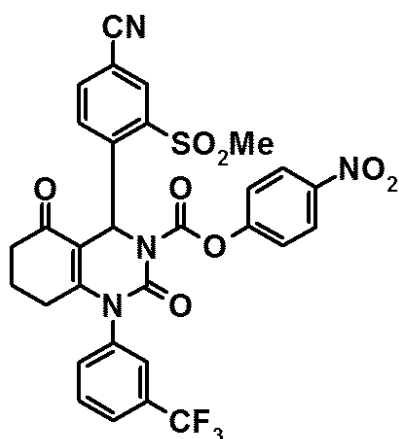
50

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

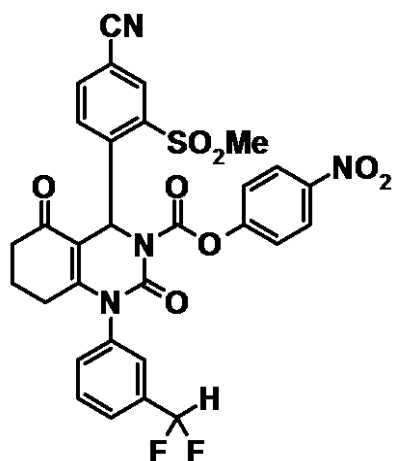
マイクロ波容器にトルエン (3 mL) 中 4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 18、50 mg、0.10 mmol)、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (31 mg、0.15 mmol) 及びスバチュラー杯の 4 - ジメチルアミノピリジンの混合物を入れる。トリエチルアミン (0.1 mL) を加え、混合物をマイクロ波で 150 で 10 分間加熱する。クロロギ酸 4 - 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 % 酢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 - (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

50

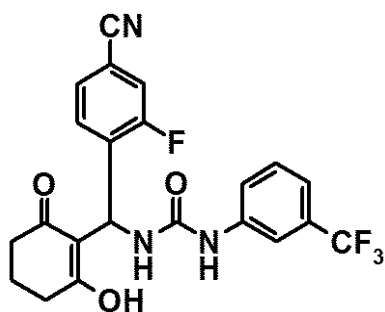
表題化合物は、4 - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 19、100 mg、0.212 mmol) を出発物質として用いて 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - 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 : 16 mg、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】



20

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

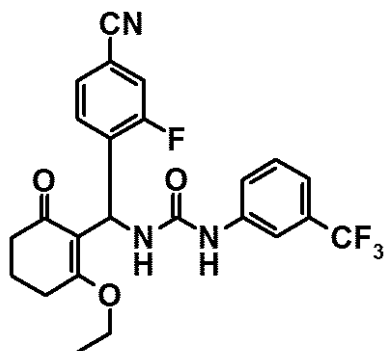
塩化トリメチルシリル (ジクロロメタン中 1 M、4.90 mL、4.90 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 及びアセトニトリル (2.0 mL) の混合物中シクロヘキサ - 1, 3 - ジオン (0.50 g、4.46 mmol)、3 - フルオロ - 4 - ホルミルベンゾニトリル (0.67 g、4.46 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (0.91 g、4.46 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 45 分間攪拌し、次いで氷水に注加する。混合物を室温で一夜攪拌し、沈殿物をろ過し、乾燥する。収量 :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



40

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

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

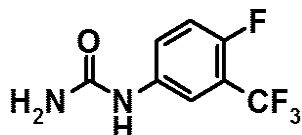
50

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、1.80g、4.02mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.60mL、9.2mmol)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: 1.82g、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

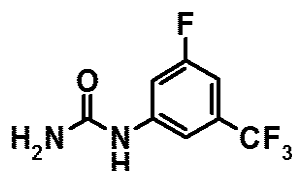
水(2.5mL)を氷酢酸(1.5mL)中4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン(500mg、2.79mmol)の混合物に徐々に加える。水(2.5mL)中シアン酸ナトリウム(200mg、3.07mmol)の溶液を徐々に加え、混合物を室温で4時間攪拌する。混合物をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮する。収量: 588mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 223、HPLC保持時間: 0.87分(Z018__S04)

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

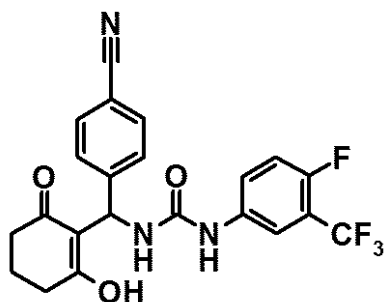
表題化合物は、5 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン(1.00g、5.58mmol)を出発物質として用いて1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素(中間体42)と同様に調製する。収量: 630mg、ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 223、HPLC保持時間: 0.91分(Z018__S04)

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(620μL、3.66mmol)及び五酸化リン(346mg、2.44mmol)の混合物を50℃で一晩加熱し、tert-ブチルメチルエーテル(7mL)で希釈する。シクロヘキサン - 1,3 - ジオン(513mg、4.57mmol)、1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素(677mg、3.

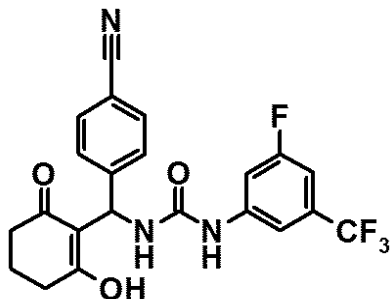
50

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 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 - オキシシクロヘキサ - 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

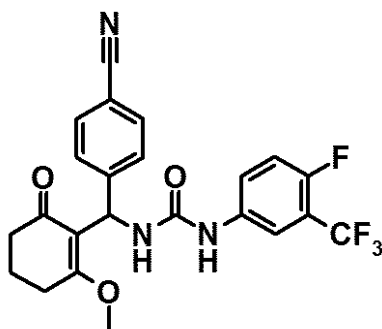
表題化合物は、1 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 43、630 mg、1.99 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 44) と同様に調製する。収量: 378 mg、ESI 質量スペクトル: $[M + H]^+ = 448$ 、HPLC 保持時間: 1.07 分 (Z018__S04)

20

【0180】

中間体 46

【化 72】



30

1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 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

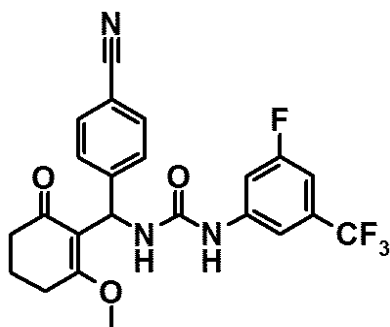
N, N - ジイソプロピルエチルアミン (450 µL、2.59 mmol) 及びトリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート (331 mg、2.24 mmol) をジクロロメタン (4.0 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - ((4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 44、500 mg、1.12 mmol) の混合物に加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。ジクロロメタン (20 mL) を加え、相を分離する。有機層を水で 3 回洗浄し、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 7 3】



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

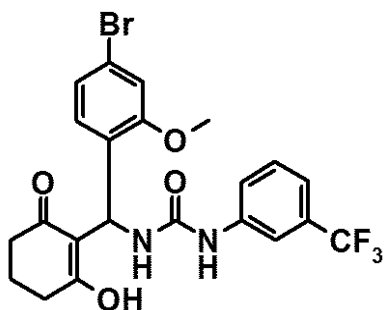
表題化合物は、1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 4 5、378 mg、0.85 mmol) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 4 6) と同様に調製する。収量：367 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 462、HPLC 保持時間：1.11 分 (Z018 __ S04)

【0182】

20

中間体 4 8

【化 7 4】



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

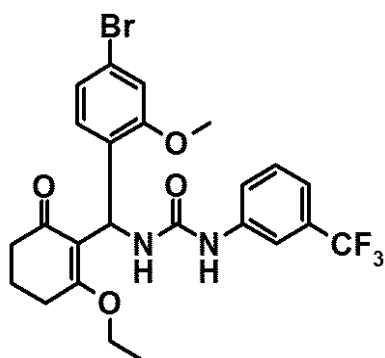
N, N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 及びアセトニトリル (3.0 mL) 中シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (700 mg、6.24 mmol)、4 - ブロモ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (1.35 g、6.28 mmol) 及び 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (1.27 g、6.24 mmol) の混合物を室温で 20 分間攪拌する。塩化トリメチルシリル (ジクロロメタン中 1 M、9.0 mL、9.0 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌し、氷水に注加する。混合物を 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 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：900 mg、ESI 質量スペクトル：[(⁷⁹Br) - M + H]⁺ = 513、[(⁸¹Br) - M + H]⁺ = 515、HPLC 保持時間：0.68 分 (Z011 __ S03)

40

【0183】

中間体 4 9

【化 7 5】



10

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

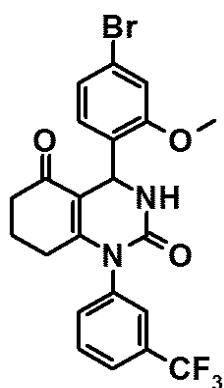
表題化合物は、1 - ((4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ヒドロキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 4 8、9 0 0 m g、1 . 7 5 m m o l) を出発物質として用いて 1 - ((4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 4 1) と同様に調製する。収量：9 1 0 m g、E S I 質量スペクトル：[(^{79}Br) - M + H] $^{+}$ = 5 4 1、[(^{81}Br) - M + H] $^{+}$ = 5 4 3、H P L C 保持時間：0 . 9 2 分 (Z 0 1 1 _ S 0 3)

20

【 0 1 8 4 】

中間体 5 0

【化 7 6】



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

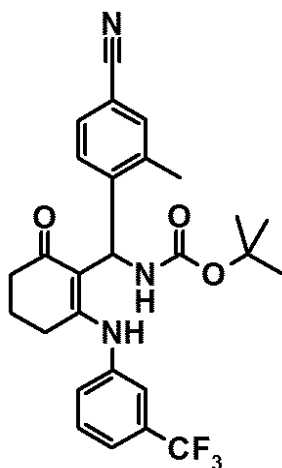
ナトリウム *tert* - ブトキシド (1 7 5 m g、1 . 8 2 m m o l) をアセトニトリル (4 m L) 中 1 - ((4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 4 9、7 6 0 m g、1 . 4 0 m m o l) の溶液に加え、混合物を超音波浴中で 2 0 分間振とうする。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 H P L C (W a t e r s X b r i d g e (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：4 1 m g、E S I 質量スペクトル：[(^{79}Br) - M + H] $^{+}$ = 4 9 5、[(^{81}Br) - M + H] $^{+}$ = 4 9 7、H P L C 保持時間：0 . 9 6 分 (Z 0 1 1 _ S 0 3)

40

【 0 1 8 5 】

中間体 5 1

【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 m L 、 8 . 8 m m o l) をテトラヒドロフラン (7 m L) 及び水 (1 . 8 m L) の混合物中カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 6 1 g 、 1 . 3 . 8 m m o l) 、 4 - ホルミル - 3 - メチルベンズニトリル (2 . 0 0 g 、 1 . 3 . 8 m m o l) 及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム (2 . 2 6 g 、 1 . 3 . 8 m m o l) 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 . 7 7 g

【 0 1 8 6 】

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 (鉱油中 6 0 % 、 1 . 5 0 g 、 3 . 7 5 m m o l) 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 . 8 8 g 、 3 . 4 1 m m o l) 及び 2 - メチルテトラヒドロフラン (1 0 m L) の混合物に少しずつ加え、混合物を室温で 3 0 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 (8 6 9 m g 、 3 . 4 1 m m o l) 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 H P L C (W a t e r s X b r i d g e (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 : 1 . 5 7 g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 5 0 0 、 H P L C 保持時間 : 0 . 7 9 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

【 0 1 8 7 】

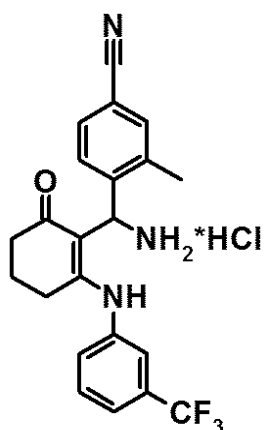
中間体 5 2

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

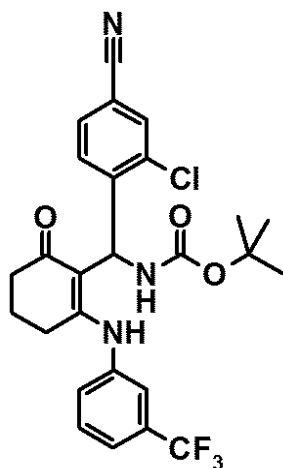
塩化水素 (1, 4 - ジオキサン中 4 M、5.50 mL、22.0 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中 tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - メチルフェニル) (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート (中間体 51、1.57 g、3.14 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜撹拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を tert -
ブチルメチルエーテルで処理する。沈殿物をろ過し、乾燥する。収量：1.18 g、ESI
質量スペクトル：[M + H]⁺ = 400、HPLC 保持時間：0.56 分 (X012 __
S01)

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

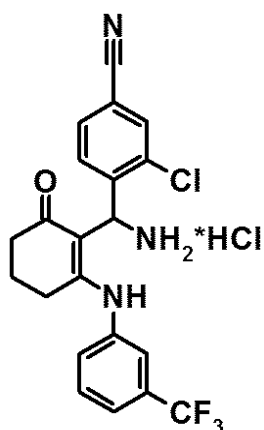
40

表題化合物は、3 - クロロ - 4 - ホルミルベンゾニトリル (500 mg、6.04 mmol) 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：1.05 g、ESI
質量スペクトル：[M + H]⁺ = 520、HPLC 保持時間：0.81 分 (X012 __
S01)

【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

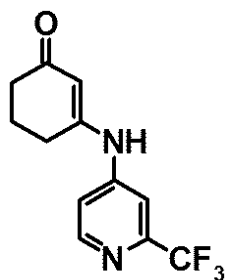
塩化水素 (1, 4 - ジオキサン中 4 M、4.0 mL、16.2 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中 *tert* - ブチル (2 - クロロ - 4 - シアノフェニル) (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート (中間体 53、1.05 g、2.02 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一晩撹拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を *tert* - ブチルメチルエーテルで処理する。沈殿物をろ過し、乾燥する。収量：690 mg、ESI 質量スペクトル：[M + 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

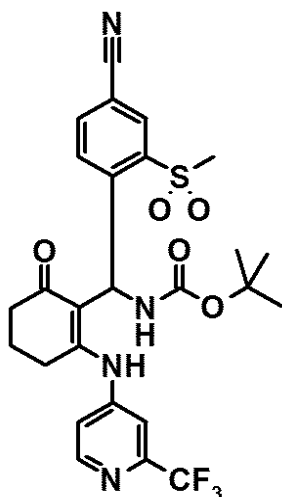
シクロヘキサ - 1, 3 - ジオン (2.00 g、17.8 mmol)、4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルピリジン (2.89 g、17.8 mmol) 及び氷酢酸 (10 mL) の混合物を 130 °C で 4 時間加熱する。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で 3 回抽出する。相を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール勾配 95 : 5) により精製する。収量：940 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 257、HPLC 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 m L 、 1 0 9 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 2 m L) 及び水 (4 8 m L) の混合物中カルバミン酸 tert - ブチル (2 . 0 0 g 、 1 7 . 1 m m o l) 、 4 - ホルミル - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (3 . 5 7 g 、 1 7 . 1 m m o l) 及びベンゼンスルフィン酸ナトリウム (2 . 8 0 g 、 1 7 . 1 m m o l) の混合物に加え、混合物を室温で 5 日間攪拌する。水 (6 0 m L) を加え、沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥する。収量 : 5 . 0 0 g

【 0 1 9 2 】

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

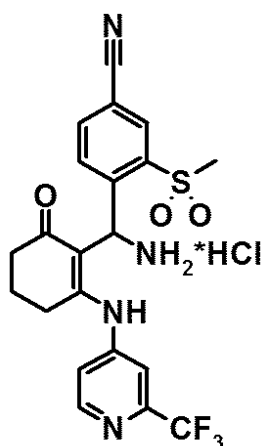
水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 1 5 3 m g 、 3 . 8 4 m m o l) を tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) (フェニルスルホニル) メチルカルバメート (ステップ 1 、 1 . 6 0 g 、 純度 9 0 % に基づく 3 . 2 0 m m o l) 及び 2 - メチルテトラヒドロフラン (1 5 m L) の混合物に少しずつ加え、混合物を室温で 2 0 分間攪拌する。3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イルアミノ) シキロヘキサ - 2 - エノン (中間体 5 5 、 9 4 0 m g 、 3 . 7 0 m m o l) 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ュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール勾配 9 5 : 1 ~ 9 7 : 3) により精製する。収量 : 2 . 1 0 g 、 E S I 質量スペクトル : $[M + H]^+ = 565$ 、 H P L C 保持時間 : 0 . 6 7 分 (X 0 1 2 _ S 0 2)

40

【 0 1 9 3 】

中間体 5 7

【化 8 3】



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

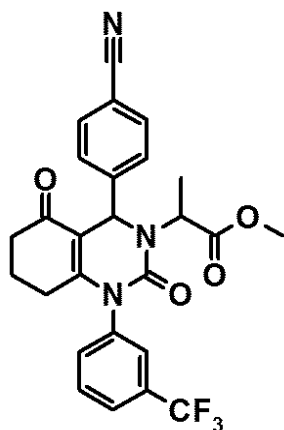
塩化水素 (1, 4 - ジオキサン中 4 M、4.7 mL、18.6 mmol) をアセトニトリル (15 mL) 中 tert - ブチル (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル)フェニル) (6 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イルアミノ)シクロヘキサ - 1 - エニル)メチルカルバメート (中間体 56、2.10 g、3.72 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 3 時間攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をアセトニトリルから再結晶する。収量：970 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 465、HPLC 保持時間：0.45 分 (X012 __ S01)

20

【0194】

中間体 58

【化 8 4】



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

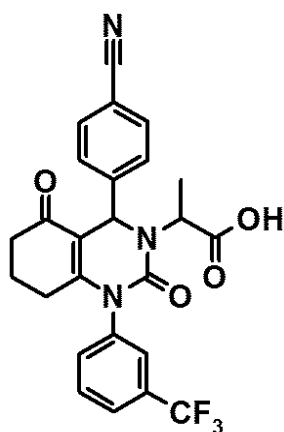
炭酸セシウム (713 mg、2.19 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中 4 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル)ベンゾニトリル (例 1、300 mg、0.73 mmol) 及び 2 - プロモプロパン酸メチル (244 mg、1.46 mmol) の溶液に加え、混合物を 50 °C で 6 時間、室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出する。有機層を水及びブラインで抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量：353 mg、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 59

【化 85】



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

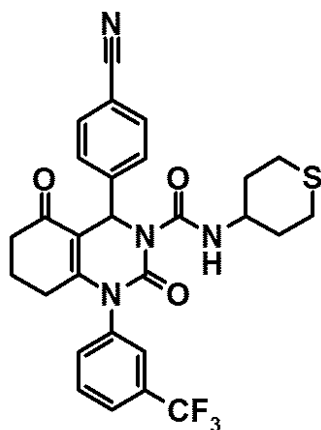
水性水酸化リチウム (2 M 、 1 . 0 6 m L 、 2 . 1 2 m m o l) をメチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) プロパノエート (中間体 58 、 3 5 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l) の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌する。水及びジクロロメタンを加え、相を分離する。有機層を捨て、水層を水性塩化水素 (1 M) で酸性化し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。収量 : 2 7 4 m g 、 E S I 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 484$ 、 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 60

【化 86】



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 m g 、 0 . 6 5 m m o l) をアセトニトリル (6 m L) 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 、 2 2 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 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 (Waters 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 m g 、 E S I 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 555$ 、

40

50

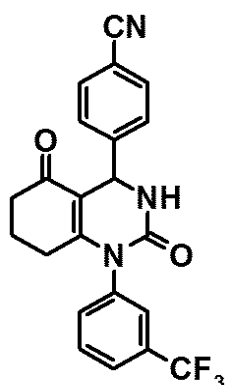
HPLC 保持時間：1.19 分 (Z018__S04)

【0197】

例の合成

(例1)

【化87】



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:

アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)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(1H,6H)-ジオン(中間体3、5.10 g、10.96 mmol)、シアン化亜鉛(1.50 g、12.8 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)(600 mg、0.52 mmol)の混合物を90 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100:0~98:2)により精製する。収量:2.40 g、ESI質量スペクトル:[M+H]⁺=412、HPLC保持時間:1.29分(V001__006)

20

【0198】

方法B:

ジクロロメタン(15 mL)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、2.20 g、11.4 mmol)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(2.24 g、8.78 mmol)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80:20~40:60)により精製する。収量:550 mg、ESI質量スペクトル:[M+H]⁺=412、HPLC保持時間:1.29分(V001__006)

30

【0199】

方法C:

ナトリウムtert-ブトキシド(2.55 g、26.5 mmol)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、10.1 g、22.1 mmol)及びアセトニトリル(100 mL)の混合物に加える。20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tert-ブチルエーテルで洗浄する。沈殿物を水(300 mL)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:5.24 g、ESI質量スペクトル:[M+H]⁺=412、HPLC保持時間:0.88分(Z018__S04)

40

【0200】

例1A及び1B: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,

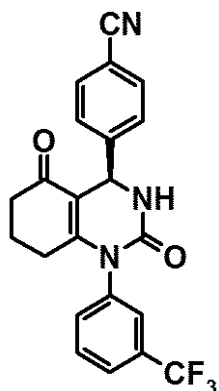
50

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、260 mg、462 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 ADH、2 x 10 mm x 250 mm、5 μm、超臨界 CO₂ 中 15% MeOH + 0.2% ジエチルアミン、40 °C、背圧 120 バール) により分離する。

【0201】

(例 1A)

【化 88】



10

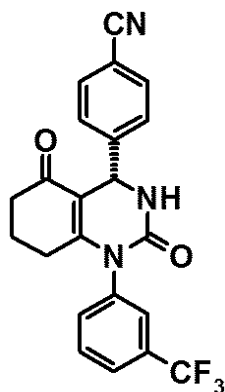
(R) - 4 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

収量: 75 mg、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) (IADH 20 MeOH DEA)

【0202】

(例 1B)

【化 89】



30

(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) ベンゾニトリル

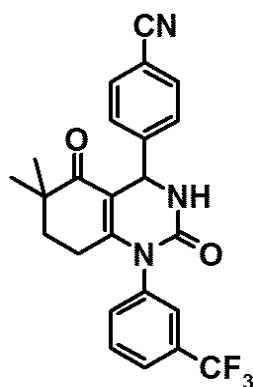
収量: 75 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 412、HPLC 保持時間: 3.02 分 (早期溶出鏡像異性体) (IADH 20 MeOH DEA)

【0203】

(例 2)

40

【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

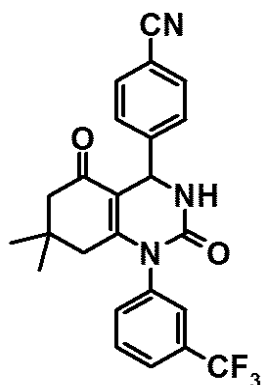
アルゴン雰囲気中で、N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中 4 - (4 - ブロモフェニル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 7、372 mg、0.754 mmol)、シアン化亜鉛 (110 mg、0.937 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (50 mg、43 μmol) の混合物を 110 ° で一夜加熱する。水を加え、混合物をろ過する。沈殿物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー (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

40

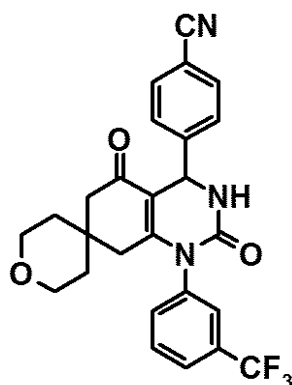
表題化合物は、4 - (4 - ブロモフェニル) - 7 , 7 - ジメチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 - (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 9、389 mg、0.789 mmol) を出発物質として用いて 4 - (6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 2) と同様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

50

【化 9 2】



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

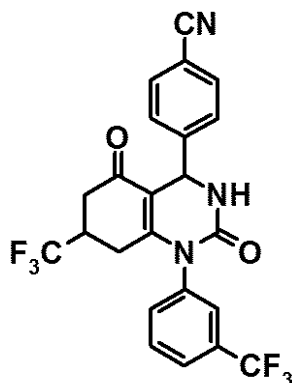
カリウム *tert* - ブトキシド (49 mg、0.44 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (8 - メトキシ - 10 - オキソ - 3 - オキサスピロ [5 . 5] ウンデカ - 8 - エン - 9 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (中間体 11、224 mg、0.44 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、次いで逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 21 mg、ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 482、HPLC 保持時間 : 1.04 分 (V011 __ S01)

20

【 0 2 0 6 】

(例 5)

【化 9 3】



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

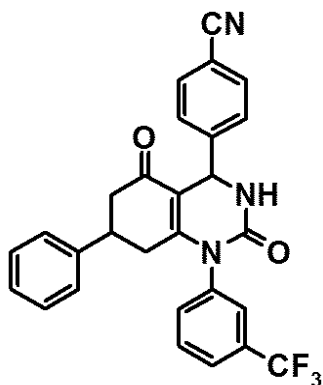
ナトリウム *tert* - ブトキシド (364 mg、3.79 mmol) をアセトニトリル (19 mL) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (中間体 13、1.66 g、3.16 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。すべての揮発性物質を蒸発させ、残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 90 mg、ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 480、HPLC 保持時間 : 1.17 分 (V011 __ S01)

【 0 2 0 7 】

(例 6)

50

【化 9 4】



10

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 7 - フェニル - 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

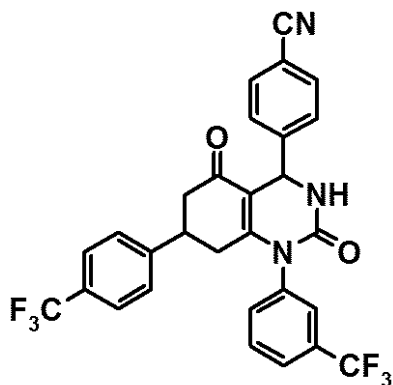
表題化合物は、4 - (4 - ブロモフェニル) - 7 - フェニル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 , 4 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 , 5 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 1 5 、 2 8 7 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を出発物質として用いて 4 - (6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 2) と同様に調製する。収量 : 8 2 m g 、 E S I 質量スペクトル : $[M + H]^+ = 488$ 、HPLC 保持時間 : 1 . 1 3 分、1 . 5 0 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (Z 0 0 3 _ 0 0 1)

20

【 0 2 0 8 】

(例 7)

【化 9 5】



30

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 7 - (4 - (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

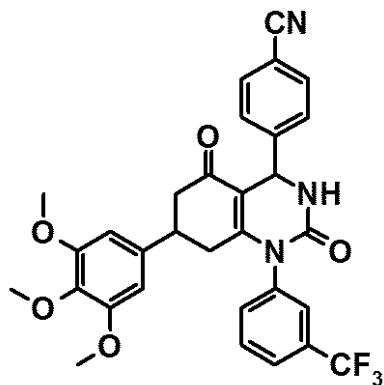
ナトリウム *tert* - ブトキシド (2 1 1 m g 、 2 . 1 9 m m o l) をアセトニトリル (1 2 m L) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 1 7 、 8 2 5 m g 、 1 . 3 7 m m o l) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。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 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 0) により精製する。収量 : 1 3 5 m g 、 E S I 質量スペクトル : $[M + H]^+ = 556$ 、HPLC 保持時間 : 1 . 2 7 分、1 . 2 9 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (V 0 1 1 _ S 0 1)

50

【 0 2 0 9 】

(例 8)

【 化 9 6 】



10

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

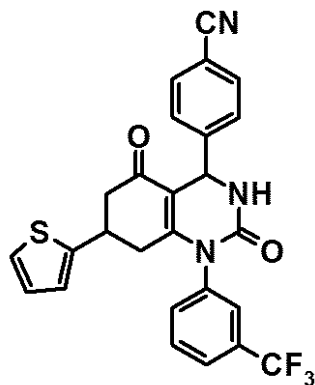
ナトリウム *tert* - ブトキシド (1 2 6 m g 、 1 . 3 2 m m o l) をアセトニトリル (8 m L) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 1 9 、 6 8 4 m g 、 1 . 1 0 m m o l) の溶液に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。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 : 1 9 0 m g 、ESI 質量スペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 578$ 、HPLC 保持時間 : 1 . 1 3 分、1 . 1 4 分 (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) (V 0 1 1 _ S 0 1)

20

【 0 2 1 0 】

(例 9)

【 化 9 7 】



40

4 - (2 , 5 - ジオキソ - 7 - (チオフエン - 2 - イル) - 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

ナトリウム *tert* - ブトキシド (1 0 8 m g 、 1 . 1 3 m m o l) をアセトニトリル (6 m L) 中 1 - ((4 - シアノフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキソ - 4 - (チオフエン - 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 (中間体 2 1 、 5 0 7 m g 、 0 . 9 4 m m o l) 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

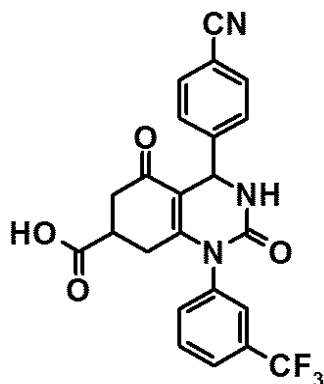
50

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

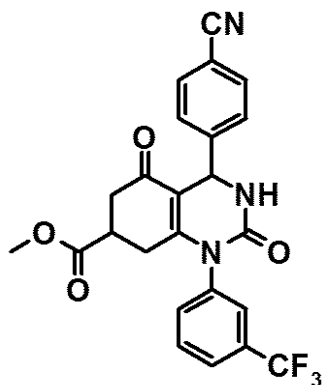
4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
アルゴン雰囲気中で、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)中4-(4-ブロモフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-7-カルボン酸(中間体23、760 mg、1.49 mmol)、シアン化亜鉛(300 mg、2.56 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(170 mg、0.15 mmol)の混合物を110 °Cで一晩加熱する。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】



40

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

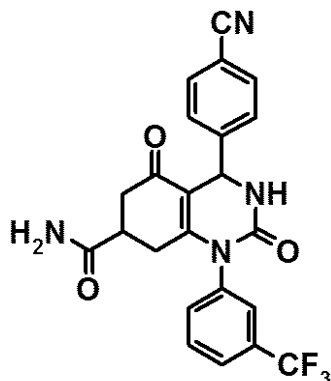
50

酸（例 10、70 mg、0.154 mmol）及び塩化水素（メタノール中 1.3 M、1.0 mL、1.3 mmol）の混合物を 50 で 72 時間撹拌する。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：11 mg、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

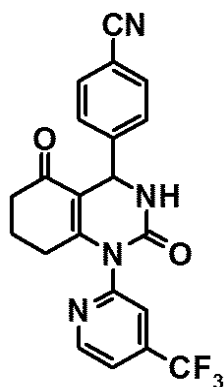
4 - (4 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

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 (50 mg、0.16 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (60 µL、0.34 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 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、70 mg、0.154 mmol）の溶液に加える。10 分後に水性アンモニア (35%、0.5 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌する。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：15 mg、ESI 質量スペクトル：[M + H]⁺ = 455、HPLC 保持時間：1.02 分（V001__006）

【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

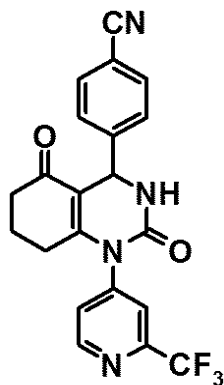
50

カリウム *tert*-ブトキシド (47 mg、0.421 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) 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、200 mg、0.405 mmol) 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: 9 mg、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】



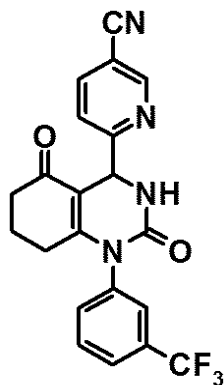
4 - (2,5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1,2,3,4,5,6,7,8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

カリウム *tert*-ブトキシド (15.8 mg、0.140 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) 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、60 mg、0.135 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で一晩攪拌し、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: 9 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 413、HPLC 保持時間: 1.01 分 (V012 __ S01)

【0216】

(例 15)

【化 103】



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 (53 mg、0.475 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中 1 - ((5 - シアノピリジン - 2 - イル) (2 - メトキシ - 6

10

20

30

40

50

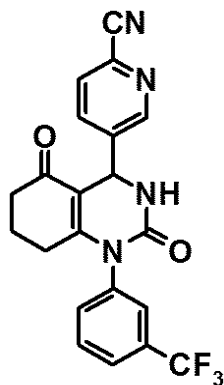
- オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 29、203 mg、0.458 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で一夜攪拌し、カリウム *tert* - ブトキシドの他の一部 (26 mg、0.23 mmol) を加える。30分後に、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 5 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 413、HPLC 保持時間: 1.02 分 (V011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

【0217】

(例 16)

【化 104】

10



20

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

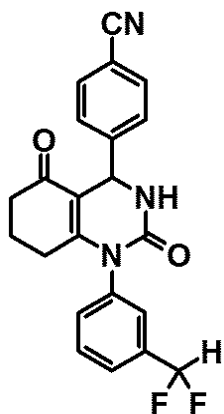
カリウム *tert* - ブトキシド (63 mg、0.56 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中 1 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル) (2 - メトキシ - 6 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (中間体 31、240 mg、0.54 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で 30 分間攪拌し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量: 30 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 413、HPLC 保持時間: 1.02 分 (V011 __ S01)

30

【0218】

(例 17)

【化 105】



40

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 - 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 (中間体 33、75 mg、0.168 mmol)

50

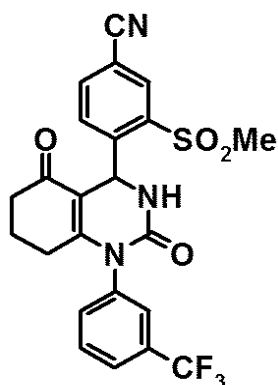
1)、シアン化亜鉛(34 mg、0.290 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20 mg、17 μ mol)の混合物を110 で2時間加熱し、室温に冷却する。水を加え、混合物をジクロロメタンで2回抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄上で減圧下で濃縮する。残留物をシリカ上フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル勾配100:0~0:100)により精製する。収量: 30 mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=394、HPLC保持時間: 0.53分(X012__S01)

【0219】

(例18)

【化106】

10



20

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romo-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(1H,6H)-ジオン(中間体34)、シアン化亜鉛(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[M+H]⁺=490、HPLC保持時間: 0.98分(Z012__S04)

30

【0220】

例18A及び18B: 例18の鏡像異性体

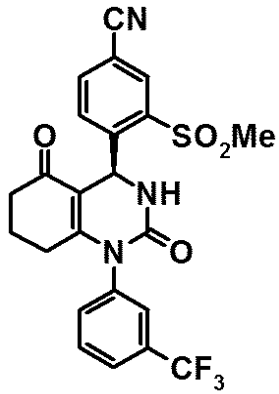
ラセミ4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18、40 mg、82 μ mol)の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー(DaiceI Chiralpak IB、10 mm x 250 mm、5 μ m、超臨界CO₂中20% MeOH + 0.2% ジエチルアミン、40

40

【0221】

(例18A)

【化 1 0 7】



10

(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

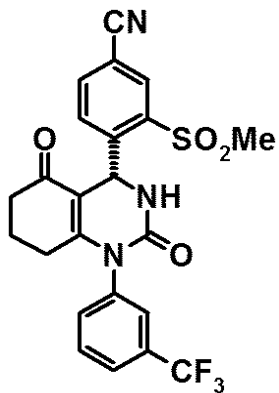
収量 : 14 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 490$ 、保持時間 : 1.99 分 (早期溶出鏡像異性体) (I __ I B __ 2 0 __ Me O H __ D E A)

【 0 2 2 2 】

(例 1 8 B)

【化 1 0 8】

20



30

(R) - 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

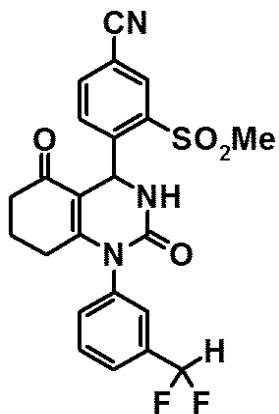
収量 : 9 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 490$ 、保持時間 : 2.66 分 (後期溶出鏡像異性体) (I __ I B __ 2 0 __ Me O H __ D E A)

【 0 2 2 3 】

(例 1 9)

【化 1 0 9】

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 (1 H , 6 H) - ジオン (中間体 3 6) 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 1 8) と同様に調製する。収量 : 1 8 5 m g 、 E S I 質量スペクトル $[M+H]^+ = 472$ 、 H P L C 保持時間 : 0 . 9 3 分 (Z 0 1 2 _ S 0 4)

10

【 0 2 2 4 】

例 1 9 A 及び 1 9 B : 例 1 9 の鏡像異性体

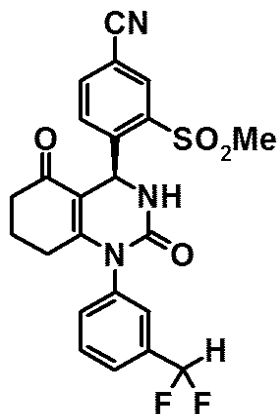
ラセミ 4 - (1 - (3 - ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 1 9 、 1 3 0 m g 、 0 . 2 7 6 m m o l) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (D a i c e l C h i r a l p a k I B 、 1 0 m m x 2 5 0 m m 、 5 μ m 、 超臨界 C O₂ 中 1 5 % M e O H + 0 . 2 % ジエチルアミン 、 4 0 、 背圧 1 2 0 バール) により分離する。

【 0 2 2 5 】

(例 1 9 A)

20

【 化 1 1 0 】



30

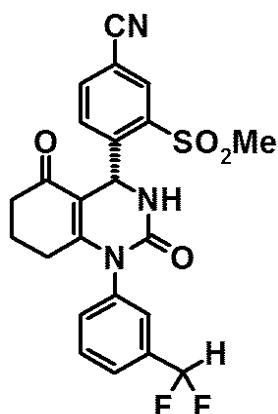
(S) - 4 - (1 - (3 - ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル

収量 : 4 7 m g 、 E S I 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 472$ 、 保持時間 : 4 . 9 3 分 (早期溶出鏡像異性体) (I _ I B _ 2 0 _ I P R O P _ D E A)

【 0 2 2 6 】

(例 1 9 B)

【化 1 1 1】



10

(R) - 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

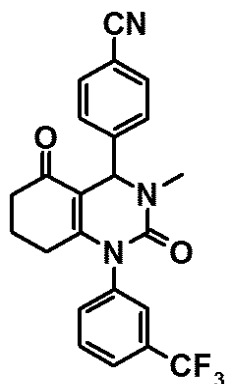
収量 : 50 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 472$ 、保持時間 : 5.55 分 (後期溶出鏡像異性体) (I __ I B __ 20 __ I P R O P __ D E A)

【0 2 2 7】

(例 20)

【化 1 1 2】

20



30

4 - (1 - (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

【0 2 2 8】

例 20 A 及び 20 B : 例 20 の鏡像異性体

ラセミ 4 - (1 - (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

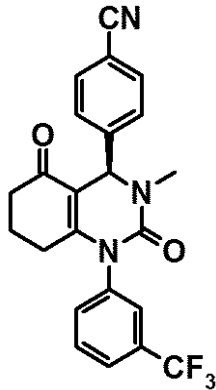
50

0 パール) により分離する。

【0229】

(例20A)

【化113】



10

(R) - 4 - (1 - (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

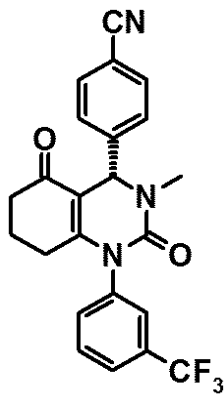
収量 : 28 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 426$ 、保持時間 : 3.76 分 (早期溶出鏡像異性体) (I __ I C __ 20 __ MeOH __ DEA)

20

【0230】

(例20B)

【化114】



30

(S) - 4 - (1 - (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

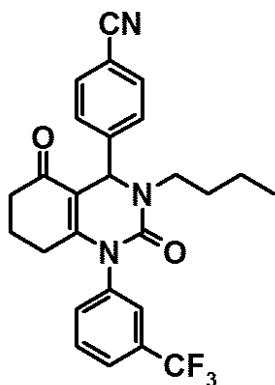
収量 : 29 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 426$ 、保持時間 : 4.93 分 (後期溶出鏡像異性体) (I __ I C __ 20 __ MeOH __ DEA)

【0231】

(例21)

40

【化 1 1 5】



10

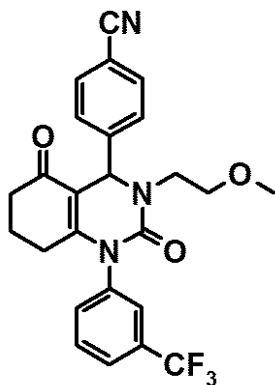
4 - (3 - ブチル - 1 - (3 - トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル
 リチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン中 2 . 0 M 、 1 3 5 μ L 、 0 . 2 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) の溶液に 0 で加える。ヨウ化 n - ブチル (3 0 μ L 、 0 . 2 6 4 m m o l) 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 (1 5 μ L 、 0 . 1 3 2 m m o l) を加え、混合物を一夜攪拌し、逆相 H P L C (W a t e r s X b r i d g e (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 : 2 8 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 4 6 8 、 H P L C 保持時間 : 1 . 4 7 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

20

【 0 2 3 2 】

(例 2 2)

【化 1 1 6】



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

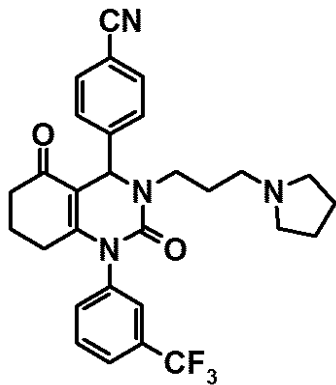
40

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 2 1) と同様に調製する。収量 : 1 5 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 4 7 0 、 H P L C 保持時間 : 1 . 3 3 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

【 0 2 3 3 】

(例 2 3)

【化 1 1 7】



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 - (ピロリジン - 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ン - 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 . 0 M 、 1 3 5 μ L 、 0 . 2 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 m 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 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) 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 . 0 M 、 1 3 5 μ L 、 0 . 2 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 中 1 - (3 - ブロモプロピル) ピロリジンヒドロブロミド (7 0 m g 、 0 . 2 5 6 m m o l) 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撹拌する。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 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残留物を逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C_{18} 、水、0 . 1 % TFA 中メタノールの勾配) により精製する。収量 : 1 5 m g 、ESI 質量スペクトル : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 523$ 、HPLC 保持時間 : 1 . 1 5 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

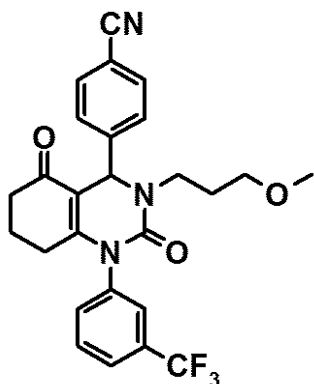
20

【 0 2 3 4 】

(例 2 4)

30

【化 1 1 8】



40

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

アルゴン雰囲気中で、N , N - ジメチルホルムアミド (2 m 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 、 5 0 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) 及び 1 - ブロモ - 3 - メトキシプロパン (1 5 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 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 . 0 M 、 5 5 μ L 、 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: 4 mg、ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 484、HPLC 保持時間: 0.86 分 (X018_S01)

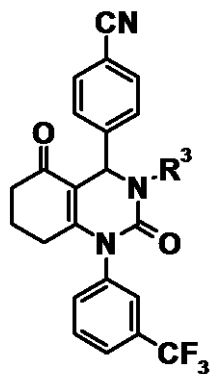
【0235】

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。

【0236】

【表3】

表2

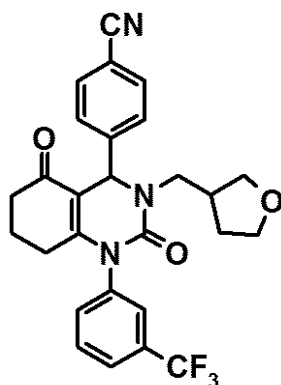


例	R ³	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
24.1		506	1.73	W018_S01
24.2		506	0.81	X018_S01
24.3		506	0.82	X018_S01

【0237】

(例25)

【化119】



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

10

20

30

40

50

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

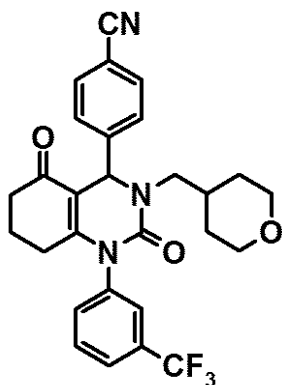
炭酸カリウム (67 mg、0.486 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中 4 - (2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル)ベンゾニトリル (例 1、100 mg、0.243 mmol) の溶液に加える。3 - (プロモメチル)テトラヒドロフラン (60 mg、0.365 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、逆相 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0.1% NH₃ 中アセトニトリルの勾配) 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

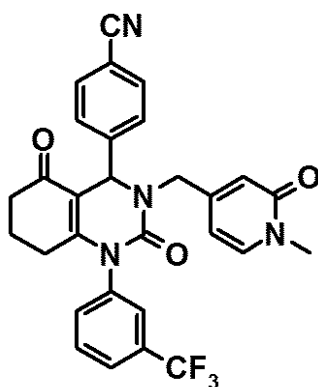
表題化合物は、4 - (プロモメチル)テトラヒドロ - 2H - ピランをアルキル化剤として用い、反応混合物を室温で 2 日間攪拌して 4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)メチル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル)ベンゾニトリル (例 25) と同様に調製する。収量: 24 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 510、HPLC 保持時間: 0.92 分 (Z011__S03)

30

【0239】

(例 27)

【化 121】



40

4 - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - ((1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 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

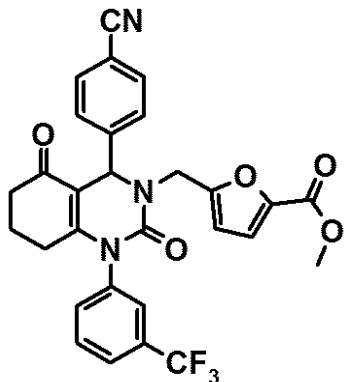
50

表題化合物は、4 - (クロロメチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンをアルキル化剤として用い、反応混合物を室温で24時間撹拌して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: 60 mg、ESI質量スペクトル $[M + H]^+ = 533$ 、HPLC保持時間: 0.84分(Z011__S03)

【0240】

(例28)

【化122】



10

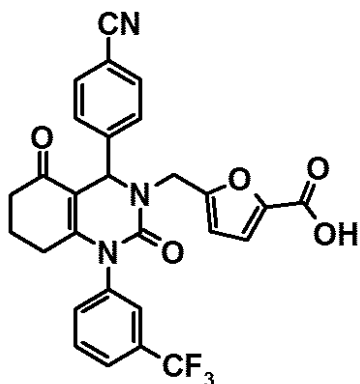
メチル5 - ((4 - (4 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル)メチル)フラン - 2 - カルボキシレート

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日間撹拌して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)

【0241】

(例29)

【化123】



40

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 μ L、100 μ mol)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 (4 H) - イル)メチル)フラン - 2 - カルボキシレート(例28、25 mg

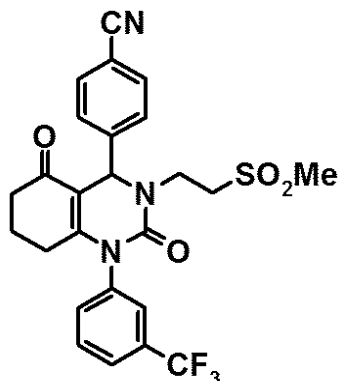
50

、 $45\text{ }\mu\text{mol}$) の溶液に加え、混合物を室温で一夜撹拌する。水酸化ナトリウム水溶液の他の一部 (4 M 、 $100\text{ }\mu\text{L}$ 、 $400\text{ }\mu\text{mol}$) を加え、撹拌を一夜継続する。混合物を塩化水素水溶液 (1 M 、 $100\text{ }\mu\text{L}$ 、 $100\text{ }\mu\text{mol}$) で酸性化し、逆相 HPLC (Waters Xbridge (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： 11 mg 、ESI 質量スペクトル： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 536$ 、HPLC 保持時間： 0.91 分 (Z018__S04)

【 0 2 4 2 】

(例 3 0)

【 化 1 2 4 】



10

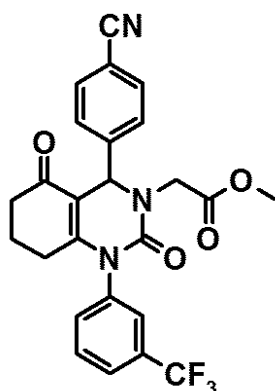
4 - (3 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

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) - C_{18} 、水、 0.1% NH_3 中アセトニトリルの勾配、第 2 の精製 : Waters Xbridge (商標) - C_{18} 、水、 0.1% TFA 中アセトニトリルの勾配) 。収量： 22 mg 、ESI 質量スペクトル： $[\text{M} + \text{H}]^+ = 518$ 、HPLC 保持時間： 0.86 分 (Z011__S03)

【 0 2 4 3 】

(例 3 1)

【 化 1 2 5 】



40

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

50

N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 及びアセトニトリル (3 0 m L) 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 . 5 6 g 、 6 . 1 2 m m o l) 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 m L 、 1 3 . 4 m m o l) を加える。温度を 1 0 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 H P L C (W a t e r s S u n F i r e (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 : 1 . 8 7 g 、 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 5 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

10

【 0 2 4 4 】

例 3 1 A 及び 3 1 B : 例 3 1 の鏡像異性体

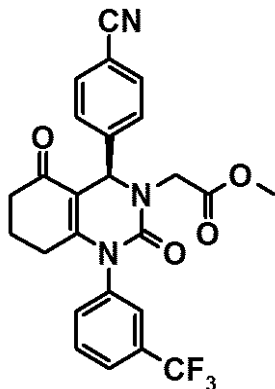
ラセミメチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセテート (例 3 1 、 2 2 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (D a i c e l C h i r a l p a k I C 、 1 0 m m x 2 5 0 m m 、 5 μ m 、 超臨界 C O₂ 中 2 5 % イソ - P r O H + 0 . 2 % ジエチルアミン、4 0 、背圧 1 2 0 バール) により分離する。

【 0 2 4 5 】

(例 3 1 A)

20

【 化 1 2 6 】



30

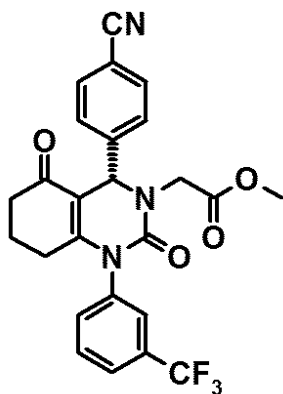
(R) - メチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセテート

収量 : 3 0 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 4 8 4 、 保持時間 : 6 . 6 6 分 (早期溶出鏡像異性体) (I _ I C _ 2 5 _ I P R O P _ D E A)

【 0 2 4 6 】

(例 3 1 B)

【化 1 2 7】



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 (4 H) - イル) アセテート

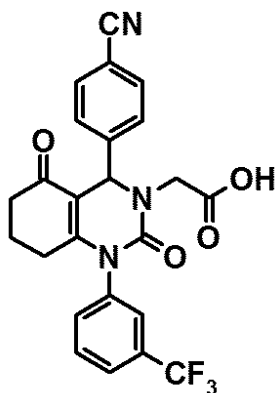
収量 : 30 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 484$ 、保持時間 : 9.33 分 (後期溶出鏡像異性体) (I _ I C _ 2 5 _ I P R O P _ D E A)

【 0 2 4 7】

(例 3 2)

【化 1 2 8】

20



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) 酢酸

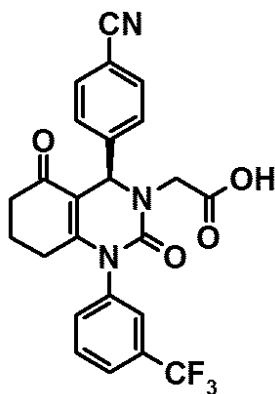
水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、7.27 mL、7.27 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (15 mL) 中メチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセテート (例 3 1、1.76 g、3.64 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌する。水 (80 mL) を加え、混合物をジエチルエーテルで 2 回抽出する。有機層を捨て、水相を水性塩化水素 (1 M) 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 : 1.69 g、ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 470$ 、保持時間 : 0.88 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

40

【 0 2 4 8】

(例 3 2 A)

【化 1 2 9】



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) 酢酸

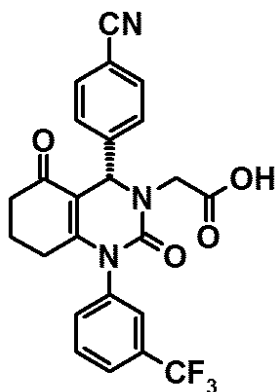
表題化合物は、(R) - メチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセテート (例 3 1 A、3 0 m g、6 2 μ m o l) を出発物質として用いて 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸 (例 3 2) と同様に調製する。収量：2 7 m g、E S I 質量スペクトル $[M + H]^+ = 470$ 、保持時間：1 . 0 9 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

20

【 0 2 4 9】

(例 3 2 B)

【化 1 3 0】



30

(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) 酢酸

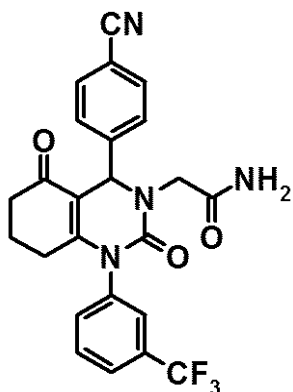
表題化合物は、(S) - メチル 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) アセテート (例 3 1 B、3 0 m g、6 2 μ m o l) を出発物質として用いて 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸 (例 3 2) と同様に調製する。収量：2 3 m g、E S I 質量スペクトル $[M + H]^+ = 470$ 、保持時間：1 . 0 9 分 (V 0 0 1 _ 0 0 6)

40

【 0 2 5 0】

(例 3 3)

【化 1 3 1】



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

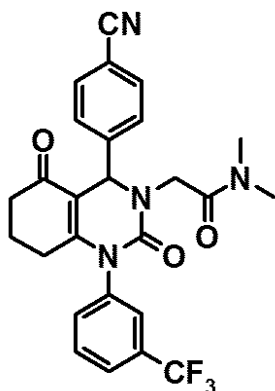
O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (38 mg、100 μmol) 及びトリエチルアミン (70 μL、500 μmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) 酢酸 (例 3 2、47 mg、100 μmol) 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 μL、100 μmol) 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

【 0 2 5 1】

(例 3 4)

【化 1 3 2】



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 3 3) 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)

【 0 2 5 2】

例 3 4 A 及び 3 4 B : 例 3 4 の鏡像異性体

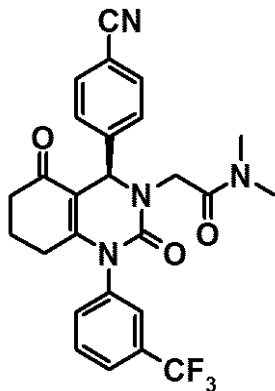
50

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 3 4 、 1 4 7 m g 、 0 . 2 9 6 m m o l
) 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 (D a i c e l C h i
r a l p a k I A 、 1 0 m m × 2 5 0 m m 、 5 μ m 、 超臨界 C O₂ 中 2 5 % イソ - P r
O H + 0 . 2 % ジエチルアミン、 4 0 、 背圧 1 2 0 バール) により分離する。

【 0 2 5 3 】

(例 3 4 A)

【 化 1 3 3 】



10

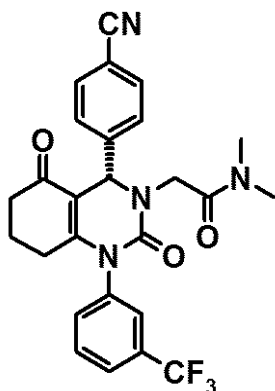
(R) - 2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフル
オロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H
) - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド

収量 : 5 1 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 4 9 7 、 保持時間 : 1 . 8 分
(早期溶出鏡像異性体) (I _ I A _ 2 5 _ I P R O P _ D E A)

【 0 2 5 4 】

(例 3 4 B)

【 化 1 3 4 】



30

(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

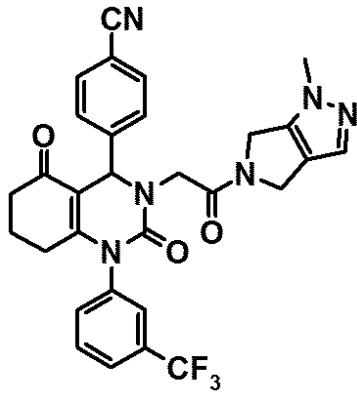
収量 : 5 3 m g 、 E S I 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 4 9 7 、 保持時間 : 2 . 8 分
(後期溶出鏡像異性体) (I _ I A _ 2 5 _ I P R O P _ D E A)

【 0 2 5 5 】

(例 3 5)

40

【化 1 3 5】



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 (1 6 1 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (2 1 0 μ L 、 1 . 5 1 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 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 3 2 、 2 3 5 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 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 m L) 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 (1 2 3 m g 、 1 . 0 0 m m o l) の溶液を加え、混合物を一夜攪拌し、分取 H P L C (Waters X b r i d g e (商標) - C₁₈、水、0 . 1 % N H₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 8 6 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 5 7 5 、 H P L C 保持時間 : 0 . 8 6 分 (Z 0 1 1 _ S 0 3)

20

【 0 2 5 6 】

例 3 5 A 及び 3 5 B : 例 3 5 の鏡像異性体

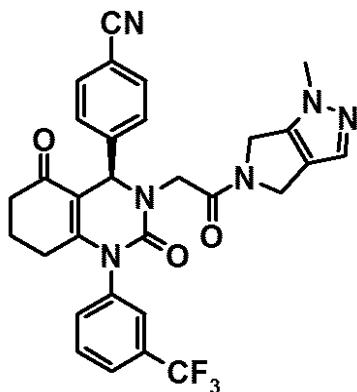
ラセミ 4 - (3 - (2 - (1 - メチルピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H , 4 H , 6 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 3 5 、 8 6 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak AS - H 、 1 0 m m x 2 5 0 m m 、 5 μ m 、 超臨界 C O₂ 中 2 0 % イソ - P r O H + 0 . 2 % ジエチルアミン、4 0 、 背圧 1 2 0 バール) により分離する。

30

【 0 2 5 7 】

(例 3 5 A)

【化 1 3 6】



40

50

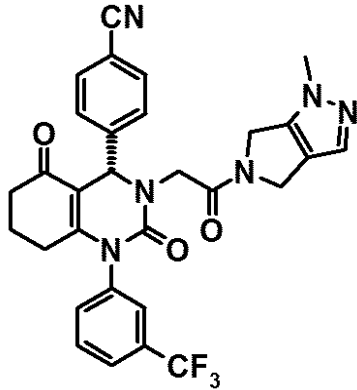
(R) - 4 - (3 - (2 - (1 - メチルピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H , 4 H , 6 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

収量 : 27 mg、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) (I _ A S H _ 20 _ I P R O P _ D E A)

【 0258 】

(例 35B)

【 化 137 】



10

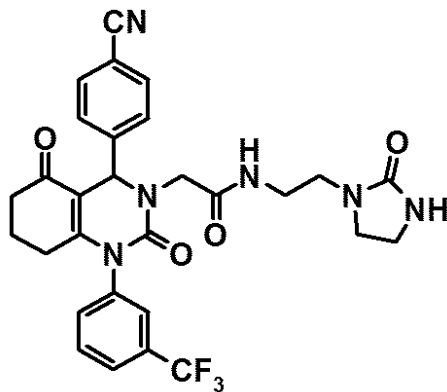
(S) - 4 - (3 - (2 - (1 - メチルピロロ [3 , 4 - c] ピラゾール - 5 (1 H , 4 H , 6 H) - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル

収量 : 28 mg、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) (I _ A S H _ 20 _ I P R O P _ D E A)

【 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 (4 H) - 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 (38 mg、100 μmol) 及びトリエチルアミン (35 μL 、250 μmol) 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 μmol) の溶液に加える。30 分後に N , N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 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。収量: 25 mg、ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 581、HPLC保持時間: 0.97分 (001__CA04)

【0260】

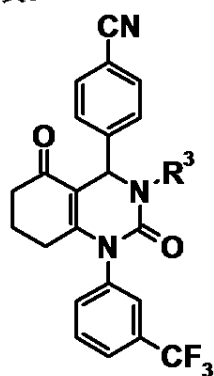
以下の表3の例は、1 - (2 - アミノエチル) イミダゾリジン - 2 - オンの代わりに適切なアミンを出発物質として用いて2 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4H) - イル) - N - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチル) アセトアミド (例36) と同様に調製する。

10

【0261】

【表 4】

表3



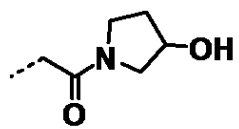
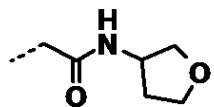
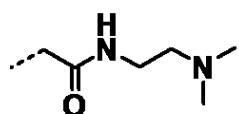
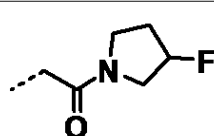
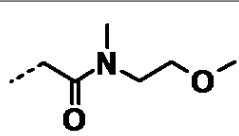
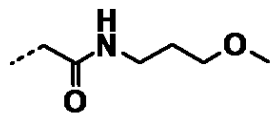
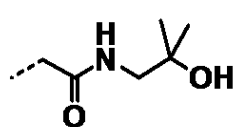
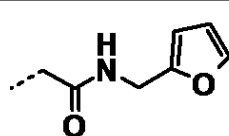
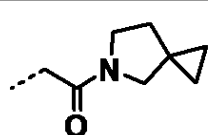
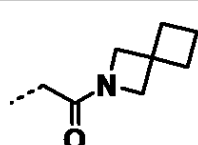
10

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

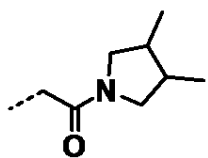
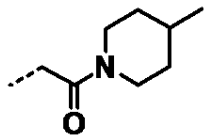
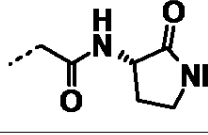
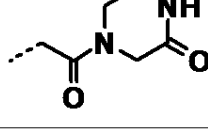
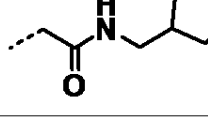
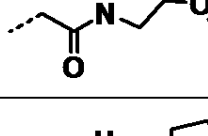
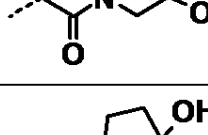
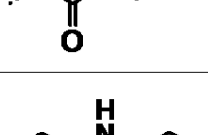
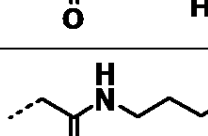

36.8		539	0.85	Z018_S04
36.9		539	1.10	004_CA01
36.10		540	0.85	004_CA01
36.11		541	1.18	004_CA01
36.12		541	1.17	004_CA01
36.13		541	1.33	004_CA01
36.14		541	0.69	004_CA05
36.15		549	1.22	004_CA01
36.16		549	1.27	004_CA01
36.17		549	1.28	004_CA01

10

20

30

40

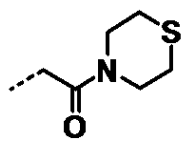
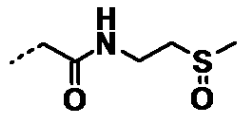
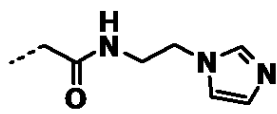
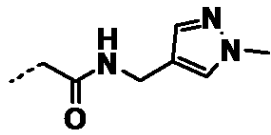
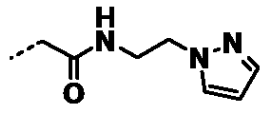
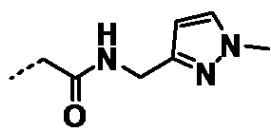
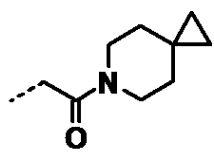
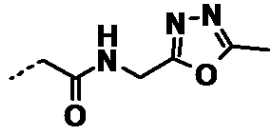
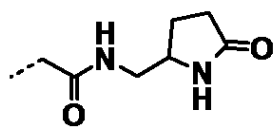
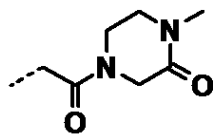
36.18		551	0.77	004_CA05
36.19		551	1.33	004_CA01
36.20		552	1.01	004_CA01
36.21		552	0.65	004_CA05
36.22		553	1.11	004_CA01
36.23		553	0.73	004_CA05
36.24		553	0.73	004_CA05
36.25		553	0.69	004_CA05
36.26		554	1.02	004_CA01
36.27		555	1.19	004_CA01

10

20

30

40

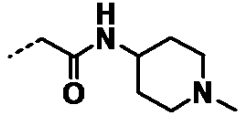
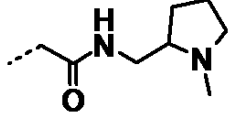
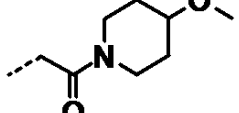
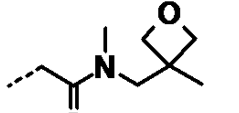
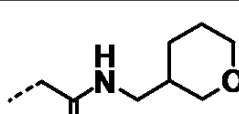
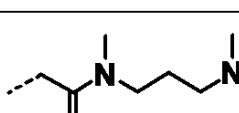
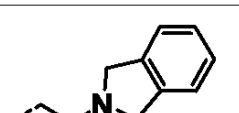
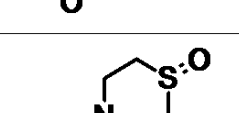
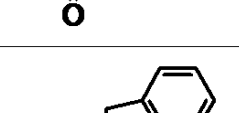
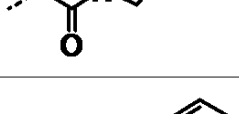
36.28		555	1.24	004_CA01
36.29		559	0.99	004_CA01
36.30		563	0.86	004_CA01
36.31		563	1.06	004_CA01
36.32		563	1.11	004_CA01
36.33		563	1.09	004_CA01
36.34		563	1.33	004_CA01
36.35		565	1.07	004_CA01
36.36		566	1.01	004_CA01
36.37		566	0.67	004_CA05

10

20

30

40

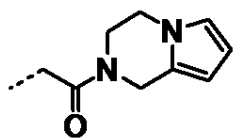
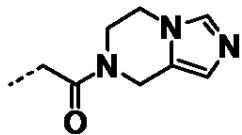
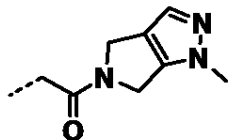
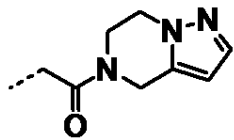
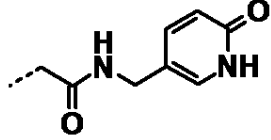
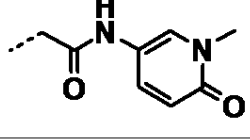
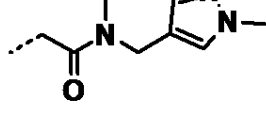
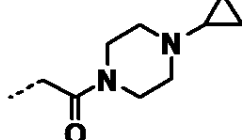
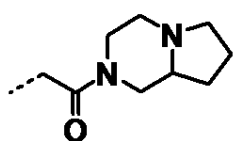
36.38		566	0.86	004_CA01
36.39		566	0.87	004_CA01
36.40		567	1.19	004_CA01
36.41		567	1.15	004_CA01
36.42		567	0.73	004_CA05
36.43		568	0.87	004_CA01
36.44		571	1.30	004_CA01
36.45		571	1.03	004_CA01
36.46		572	1.03	004_CA01
36.47		573	1.32	004_CA01

10

20

30

40

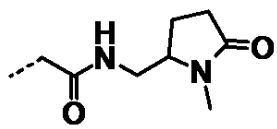
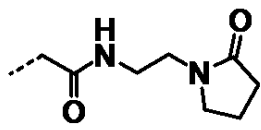
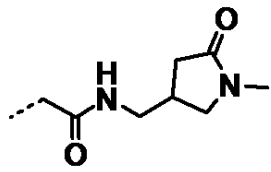
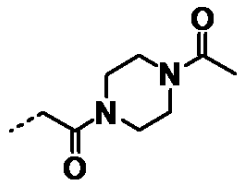
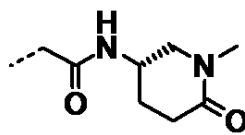
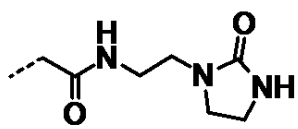
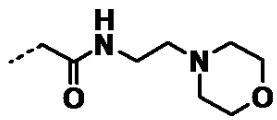
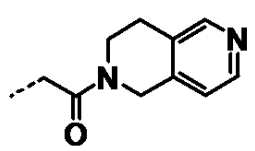
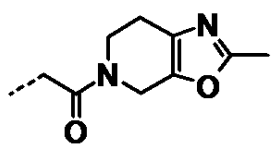
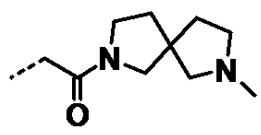
36.48		574	1.28	004_CA01
36.49		575	0.88	004_CA01
36.50		575	1.11	004_CA01
36.51		575	0.72	004_CA05
36.52		576	0.98	004_CA01
36.53		576	1.04	004_CA01
36.54		577	0.89	Z018_S04
36.55		578	0.88	004_CA01
36.56		578	0.87	004_CA01

10

20

30

40

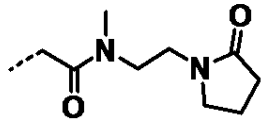
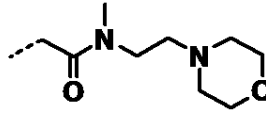
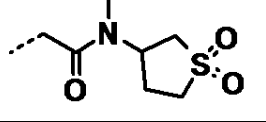
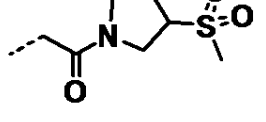
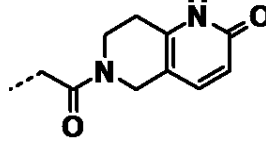
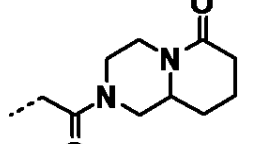
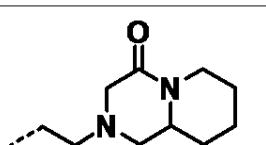
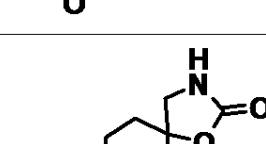
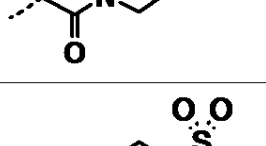
36.57		580	1.03	004_CA01
36.58		580	1.06	004_CA01
36.59		580	1.03	004_CA01
36.60		580	1.07	004_CA01
36.61		580	1.03	004_CA01
36.62		581	1.02	004_CA01
36.63		582	0.68	004_CA05
36.64		586	0.88	004_CA01
36.65		590	1.17	004_CA01
36.66		592	0.86	004_CA01

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

10

20

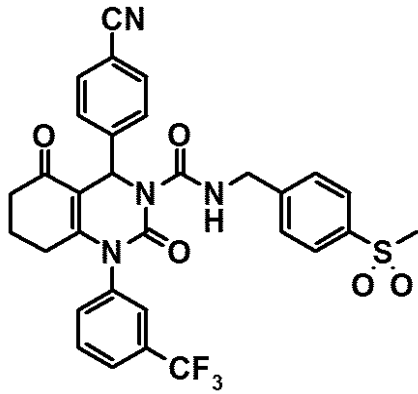
30

40

【 0 2 6 2 】

(例 3 7)

【化 1 3 9】



10

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

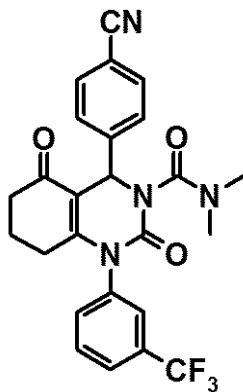
アセトニトリル (5 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 3 7 、 2 0 0 mg 、 0 . 3 4 7 mmol) 及び (4 - (メチルスルホニル) フェニル) メタンアミン (1 9 3 mg 、 1 . 0 4 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0 . 1 % TFA 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 9 2 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 6 2 3、HPLC 保持時間 : 0 . 6 6 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

20

【 0 2 6 3 】

(例 3 8)

【化 1 4 0】



30

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

40

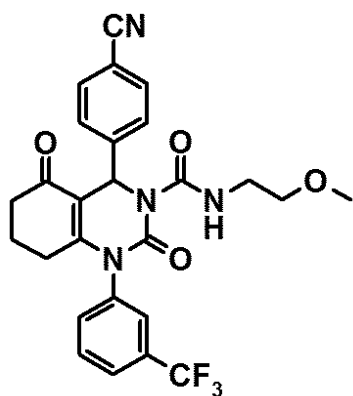
アセトニトリル (1 . 5 mL) 中 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 3 7 、 5 1 mg 、 8 μmol) 及びジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 . 0 M 、 2 2 0 μL 、 4 4 0 μmol) の混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、分取 HPLC (Waters Xbridge (商標) - C₁₈、水、0 . 1 % NH₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 1 4 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 8 3、HPLC 保持時間 : 1 . 0 3 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

【 0 2 6 4 】

(例 3 9)

50

【化 1 4 1】



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 m L) 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、5 8 m g、1 0 0 μ m o l) の溶液をアセトニトリル (0 . 5 m L) 中 2 - メトキシエタンアミン (4 3 μ L、5 0 0 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 (W a t e r s X b r i d g e (商標) - C₁₈、水、0 . 1 % N H₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 3 3 m g、E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 5 1 3、H P L C 保持時間 : 0 . 9 8 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

20

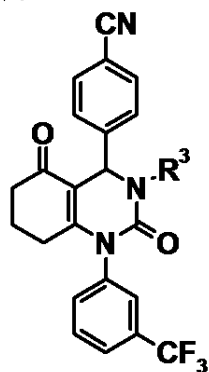
【 0 2 6 5】

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 3 9) と同様に調製する。

【 0 2 6 6】

【表 5】

表4



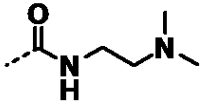
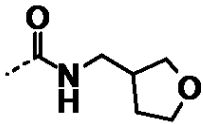
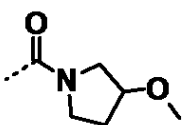
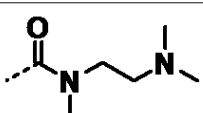
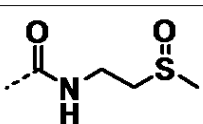
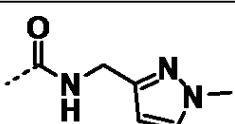
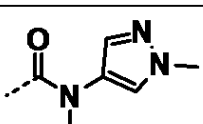
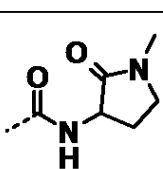
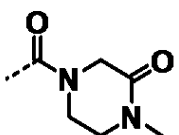
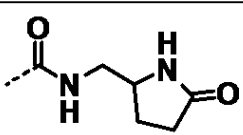
10

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

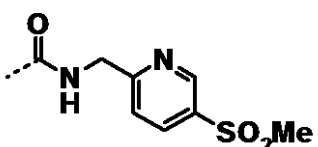
39.8		526	0.87	004_CA01
39.9		539	1.24	004_CA01
39.10		539	1.19	004_CA01
39.11		540	0.87	004_CA01
39.12		545	1.07	004_CA01
39.13		549	1.21	004_CA01
39.14		549	1.14	004_CA01
39.15		552	1.16	004_CA01
39.16		552	1.08	004_CA01
39.17		552	1.09	004_CA01

10

20

30

40

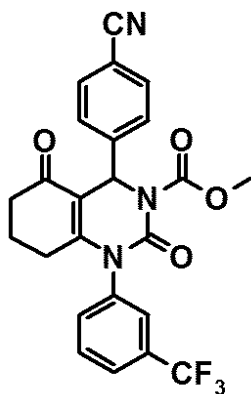
39.18		553	1.20	004_CA01
39.19		561	1.16	004_CA01
39.20		624	1.20	004_CA01

10

【 0 2 6 7 】

(例 4 0)

【 化 1 4 2 】



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

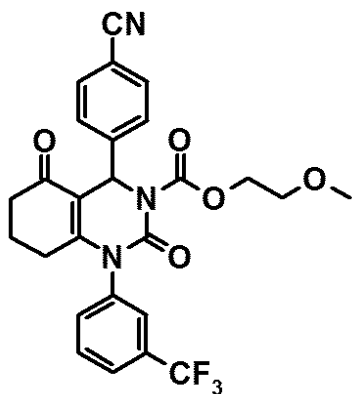
テトラヒドロフラン (0 . 8 m L) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1 、 6 0 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l) の溶液をテトラヒドロフラン (0 . 5 m L) 中水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 7 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の懸濁液に加える。20 分後にクロロギ酸メチル (1 1 μ L 、 0 . 1 5 m m o l) を加え、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 (鉱油中 6 0 % 、 3 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を加える。2 時間後に混合物を水及び N , N - ジメチルホルムアミドで希釈し、次いで分取 H P L C (W a t e r s X b r i d g e (商 標) - C₁₈、水、0 . 1 % N H₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 8 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 7 0 、 H P L C 保持時間 : 1 . 1 4 分 (V 0 1 1 _ S 0 1)

40

【 0 2 6 8 】

(例 4 1)

【化 1 4 3】



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

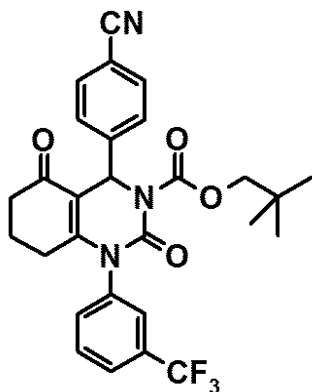
乾燥テトラヒドロフラン (5 0 0 μ L) 中 2 - メトキシエタノール (7 μ L 、 8 9 μ m o l) の溶液を - 7 8 で冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 9 m g 、 0 . 1 4 m m o l) で処理する。3 0 分後に 4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 3 7 、 5 0 m g 、 8 7 μ m o l) 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 H P L C (W a t e r s X b r i d g e (商 標) - C ₁₈ 、水、0 . 1 % N H ₃ 中アセトニトリルの勾配) により精製する。収量 : 8 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H] ⁺ = 5 1 4 、 H P L C 保持時間 : 0 . 6 4 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

20

【 0 2 6 9 】

(例 4 2)

【化 1 4 4】



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 m L) 中 2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノール (9 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の溶液を - 7 8 で冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) で処理する。2 0 分後にテトラヒドロフラン (1 m L) 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 、 6 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 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 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 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 (1 8 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を加え、混合物を 5 0 で 2 時間加熱する。

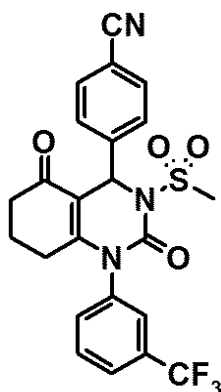
50

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）

【0270】

（例43）

【化145】



10

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

20

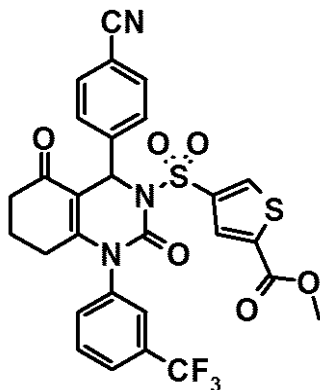
水素化ナトリウム（鉱油中60%、6 mg、0.15 mmol）及びトリエチルアミン（26 μ L、182 μ mol）をテトラヒドロフラン（600 μ L）中4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル（例1、25 mg、61 μ mol）の溶液に加え、混合物を室温で15分間攪拌する。塩化メタンスルホニル（6 μ L、0.07 mmol）を加え、混合物を2.5時間攪拌し、分取HPLC（Waters Xbridge（商標）- 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：13 mg、ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 490$ 、HPLC保持時間：0.95分（Z018__S04）

30

【0271】

（例44）

【化146】



40

メチル 4 - (4 - (4 - シアノフェニル (Cyanophenylcyanophenyl)) - 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60%、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 μ L）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 ,

50

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、41 mg、100 μmol) 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 (0.5 mL) 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 (48 mg、200 mmol) 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: 24 mg、ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 616$ 、HPLC 保持時間: 1.30 分 (001 __CA04)

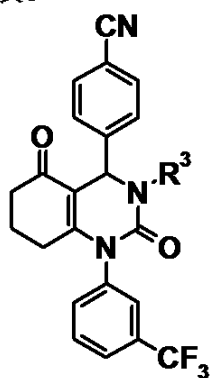
【0272】

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。

【0273】

【表 6】

表5



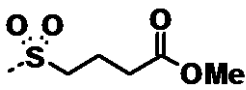
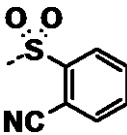
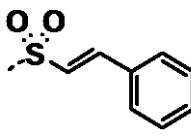
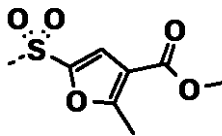
10

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

20

30

40

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

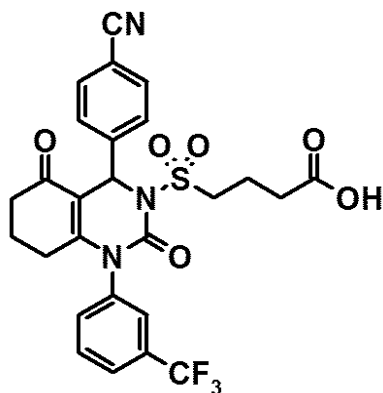
10

【 0 2 7 4 】

(例 4 5)

【 化 1 4 7 】

20



30

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

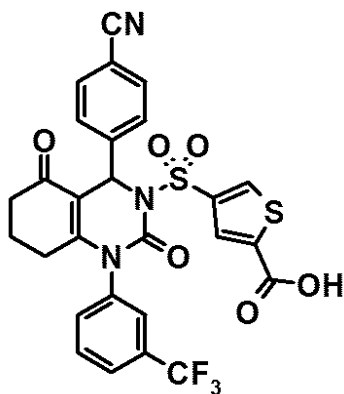
水 (2 0 0 m L) 中水酸化リチウム (2 m g 、 8 4 μ m o l) の溶液を 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中メチル 4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) ブタノエート (例 4 4 . 1 0 、 1 9 m g 、 3 3 μ m o l) の溶液に加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、分取 H P L C (W a t e r s S u n F i r e (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)

40

【 0 2 7 5 】

(例 4 6)

【化 1 4 8】



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

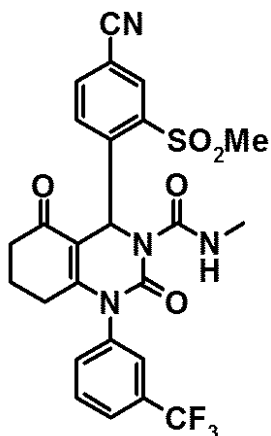
表題化合物は、メチル 4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - カルボキシレート (例 4 4 、 2 2 m g 、 3 6 μ m o l) を出発物質として用いて 4 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イルスルホニル) ブタン酸 (例 4 5) と同様に調製する。収量：9 m g 、 E S I 質量スペクトル $[M + H]^+ = 602$ 、 H P L C 保持時間：0 . 9 4 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

20

【 0 2 7 6 】

(例 4 7)

【化 1 4 9】



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

40

メチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 . 0 M 、 6 9 μ L 、 1 3 8 μ m o l) をアセトニトリル (1 m L) 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 3 8 、 3 0 m g 、 4 6 μ m o l) の溶液に加える。混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、逆相 H P L C (A g i l e n t Z O R B A X (商標) S B - C ₁₈ 、 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：2 2 m g 、 E S I 質量スペクトル $[M + H]^+ = 547$ 、 H P L C 保持時間：1 . 0 1 分 (Z 0 1 7 _ S 0 4)

【 0 2 7 7 】

50

例 47A 及び 47B : 例 47 の鏡像異性体

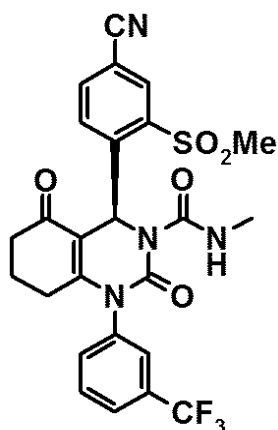
ラセミ 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (例 47 、 50 mg 、 91 μ mol) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB 、 10 mm \times 250 mm 、 5 μ m 、 超臨界 CO₂ 中 30 % MeOH + 0.2 % ジエチルアミン 、 40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

【 0278 】

(例 47A)

【 化 150 】

10



20

(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

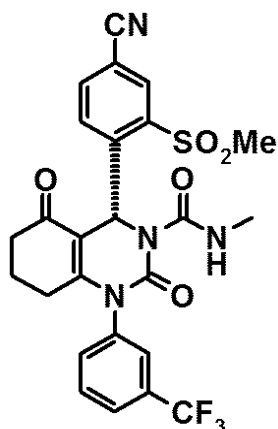
収量 : 22 mg 、 ESI 質量スペクトル : [M + H]⁺ = 547 、 保持時間 : 1.28 分 (早期溶出鏡像異性体) (I __ I B __ 30 __ MeOH __ DEA)

【 0279 】

(例 47B)

【 化 151 】

30



40

(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) (I __ I B __ 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

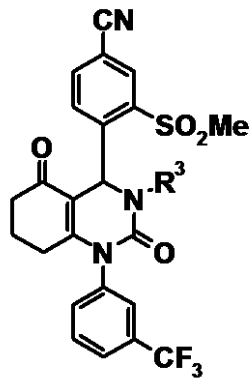
50

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(4H)-カルボキサミド(例47)と同様に調製する。

【0281】

【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

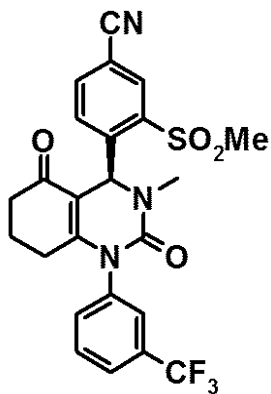
20

30

【0282】

(例48)

【化152】



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

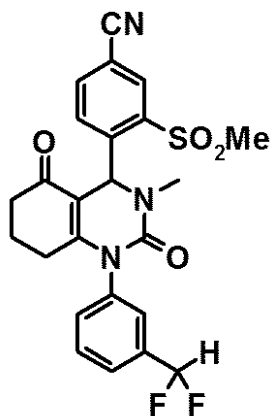
リチウムジイソプロピルアミド(テトラヒドロフラン中1.8M、62μL、0.11mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中(S)-4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例18A、50mg、0.10mmol)の溶液に加える。ヨウ化メチル(8μL、0.13mmol)を加え、混合物を1時間撹拌する。水を加え、混合物を逆相HPLC(Agilent ZORBAX(商標)SB-C₁₈、水、0.15%ギ酸中アセトニトリルの勾配)により精製する。収量:20mg、ESI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

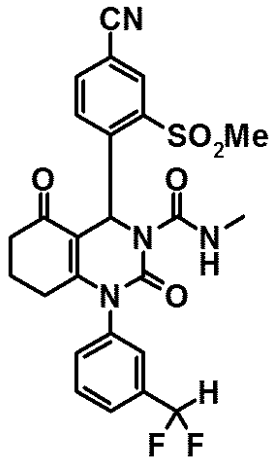
表題化合物は、4-(1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例19、60mg、0.13mmol)を出発物質として用いて(S)-4-(3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゾニトリル(例48)と同様に調製する。収量:20mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=486、HPLC保持時間:0.99分(Z017__S04)

30

【0284】

(例50)

【化 1 5 4】



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

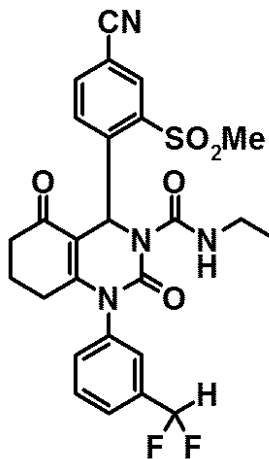
表題化合物は、4 - ニトロフェニル 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキシレート (中間体 3 9、1 6 m g、2 5 μ m o l) を出発物質として用いて 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - N - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 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 4 7) と同様に調製する。収量 : 9 m g、E S I 質量スペクトル [M + H] ⁺ = 5 2 9、H P L C 保持時間 : 0 . 9 7 分 (Z 0 1 7 _ S 0 4)

20

【 0 2 8 5 】

(例 5 1)

【化 1 5 5】



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 3 9、3 4 m g、5 3 μ m o l) 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

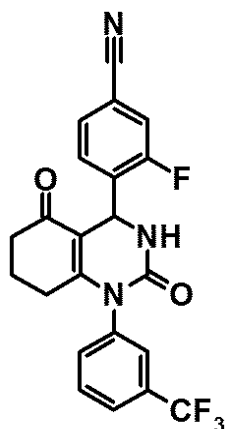
50

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。収量 : 10 mg、ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 543$ 、HPLC 保持時間 : 1.02 分 (Z018__S04)

【 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ン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

20

ナトリウム *tert* - ブトキシド (0.51 g、5.31 mmol) をアセトニトリル (6 mL) 中 1 - ((4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) (2 - エトキシ - 6 - オキシシクロヘキサ - 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、1.82 g、3.83 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 HPLC (Waters SunFire (商標) - C_{18} 、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 : 695 mg、ESI 質量スペクトル : $[M+H]^+ = 430$ 、HPLC 保持時間 : 1.01 分 (Z018__S04)

30

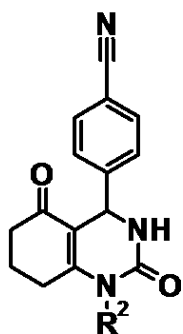
【 0 2 8 7 】

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 *tert* - ブトキシドの代わりにカリウム *tert* - ブ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ン - 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

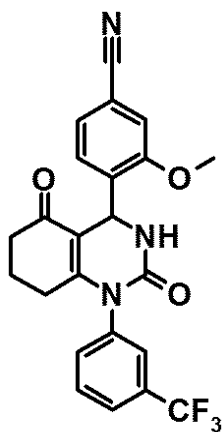
例	出発物質	R ²	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
52.1	中間体44		430	1.01	Z017_S04
52.2	中間体44.1		430	1.03	Z018_S04

20

【 0 2 8 9 】

(例 5 3)

【 化 1 5 7 】



30

40

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 - ジメチルホルムアミド (1 m L) 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 5 0 、 2 1 m g 、 4 2 μ m o l) 、シアン化銅 (I) (1 0 m g 、 0 . 1 1 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) (5 m g 、 4 μ m o l) の混合物を 1 4 0 ° 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 H P L C (W a t e r

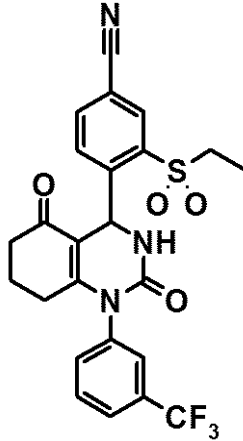
50

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: 4 mg、ESI 質量スペクトル: [M + H]⁺ = 442、HPLC 保持時間: 0.87 分 (Z011__S03)

【0290】

(例 54)

【化158】



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-(エチルスルホニル)ベンゾニトリル

20

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% 酢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)

30

【0291】

例 54A 及び 54B: 例 54 の鏡像異性体

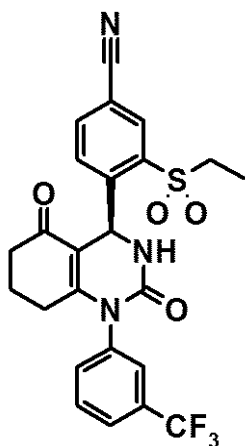
ラセミ 4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-(エチルスルホニル)ベンゾニトリル (例 54、65 mg、0.13 mmol) の鏡像異性体をキラル相上分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IB、10 mm x 250 mm、5 µm、超臨界 CO₂ 中 20% MeOH、40、背圧 120 บาร์) により分離する。

【0292】

(例 54A)

40

【化 1 5 9】



10

(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 - (エチルスルホニル) ベンゾニトリル

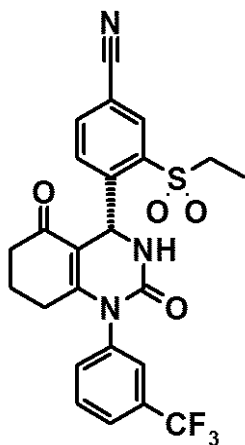
収量 : 2 7 m g 、 E S I 質 量 ス ペ ク ト ル $[M + H] ^ + = 5 0 4$ 、 保 持 時 間 : 2 . 1 3 分
(早 期 溶 出 鏡 像 異 性 体) (I _ I B _ 2 0 _ M e O H _ D E A)

【 0 2 9 3 】

(例 5 4 B)

20

【化 1 6 0】



30

(R) - 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

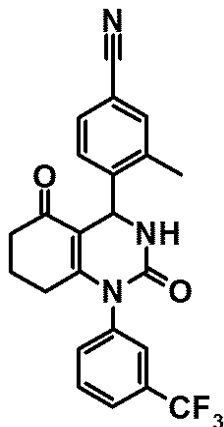
収 量 : 2 8 m g 、 E S I 質 量 ス ペ ク ト ル $[M + H] ^ + = 5 0 4$ 、 保 持 時 間 : 3 . 3 3 分
(後 期 溶 出 鏡 像 異 性 体) (I _ I B _ 2 0 _ M e O H _ D E A)

【 0 2 9 4 】

(例 5 5)

40

【化 1 6 1】



10

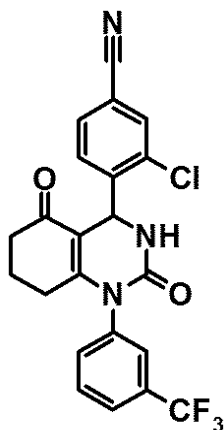
4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル アセトニトリル (10 mL) 中 4 - (アミノ (6 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - メチルベンゾニトリル塩酸塩 (中間体 5 2、1 . 0 6 g、2 . 4 3 mmol)、1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (4 9 5 mg、3 . 0 5 mmol) 及びトリエチルアミン (6 8 5 μ L、4 . 8 7 mmol) の混合物を室温で一夜撹拌する。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 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 : 3 6 4 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 2 6、HPLC 保持時間 : 0 . 6 5 分 (X 0 1 2 __ S 0 1)

20

【 0 2 9 5 】

(例 5 6)

【化 1 6 2】



30

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 5 4、6 2 0 mg、1 . 3 6 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 5 5) と同様に調製する。収量 : 1 9 1 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 4 6、HPLC 保持時間 : 0 . 6 5 分 (X 0 1 2 __ S 0 1)

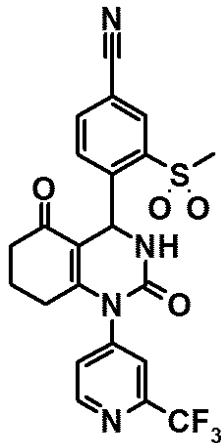
40

【 0 2 9 6 】

(例 5 7)

50

【化 1 6 3】



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

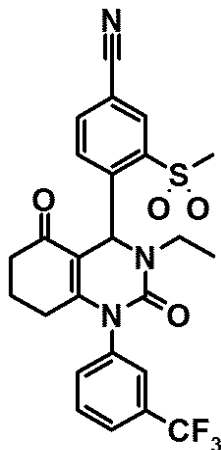
アセトニトリル (15 mL) 中 4 - (アミノ (6 - オキソ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル塩酸塩 (中間体 57、970 mg、1.94 mmol)、1,1 - カルボニルジイミダゾール (392 mg、2.42 mmol) 及びトリエチルアミン (68 μ L、0.48 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌する。すべての揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をイソプロパノールで処理する。沈殿物をろ過し、イソプロパノールで洗浄し、乾燥する。収量：800 mg、ESI 質量スペクトル $[M+H]^+$ = 491、HPLC 保持時間：0.55 分 (X012 __S02)

20

【 0 2 9 7】

(例 5 8)

【化 1 6 4】



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

40

臭化エチル (18 μ L、0.25 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (2 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、60 mg、0.12 mmol) 及び炭酸セシウム (80 mg、0.25 mmol) 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：18 mg、ESI 質量スペクトル $[M+H]^+$ = 518、HPLC 保持時間：0.81 分 (004 __CA05)

50

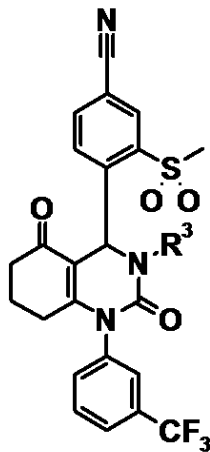
【 0 2 9 8 】

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：W a t e r s X b r i d g e（商標）- C₁₈、水、0.1% NH₃中アセトニトリルの勾配、方法 B：W a t e r s X b r i d g e（商標）- C₁₈、水、0.1% T F A 中メタノールの勾配、方法 C：W a t e r s S u n F i r e（商標）- C₁₈、水、0.1% T F A 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) - 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 5 8）と同様に調製する。

【 0 2 9 9 】

【表 9】

表8

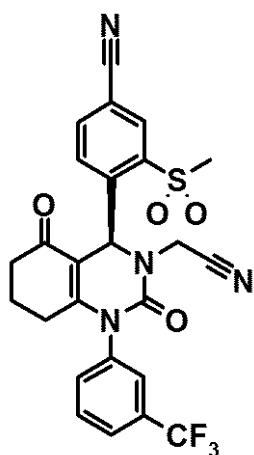


例	R ³	精製方法	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
58.1		A	548	0.79	004_CA05
58.2		B	548	1.01	Z018_S04
58.3		C	554	1.11	Z018_S04
58.4		A	562	0.80	004_CA05
58.5		C	588	1.09	Z018_S04
58.6		A	602	0.83	004_CA05

【 0 3 0 0 】

(例 5 9)

【化 1 6 5】



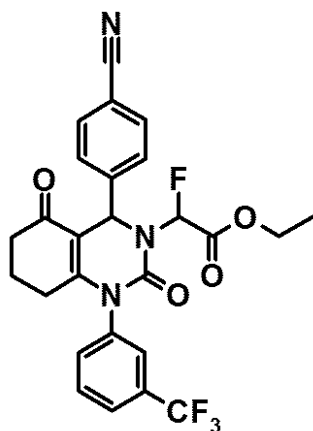
(S) - 4 - (3 - (シアノメチル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル

水素化ナトリウム（鉱油中 60%、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 18A、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】



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

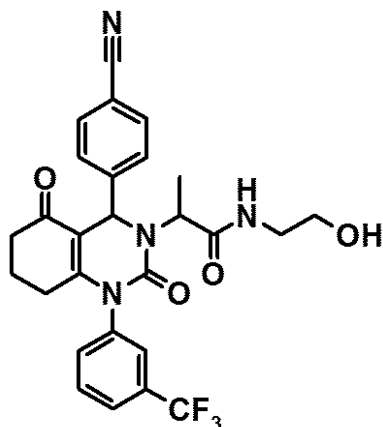
テトラヒドロフラン（4 mL）中4 - （2，5 - ジオキソ - 1 - （3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 1，2，3，4，5，6，7，8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル）ベンゾニトリル（例1、200 mg、0.49 mmol）の溶液を氷浴中で冷却する。リチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン中2 M、270 μ L、0.54

mmol)を加え、混合物を15分間攪拌する。エチル2-ブロモ-2-フルオロアセテート(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)

【0302】

(例61)

【化167】



10

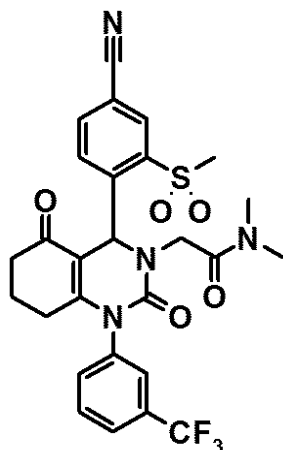
2-(4-(4-シアノフェニル)-2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)プロパンアミド

トリエチルアミン(55μL、0.40mmol)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(4H)-イル)プロパン酸(中間体59、50mg、0.10mmol)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(33mg、0.10mmol)を加え、混合物を15分間攪拌する。エタノールアミン(15μL、0.25mmol)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(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: 39mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=527、HPLC保持時間: 0.86分(Z018__S04)

【0303】

(例62)

【化168】



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

ブromo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。ブromo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。収量 : 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。収量 : 22 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 575、HPLC 保持時間 : 1.02 分 (Z018 __ S04)

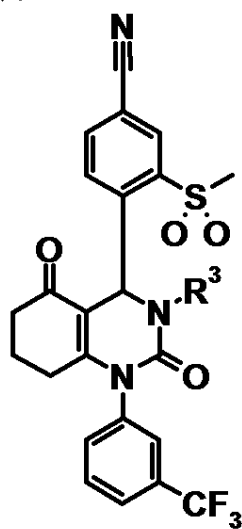
【 0305 】

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。

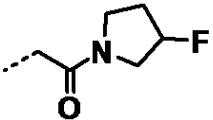
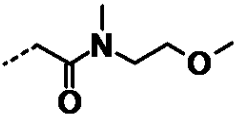
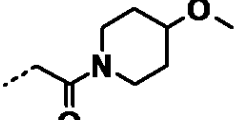
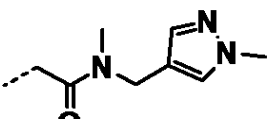
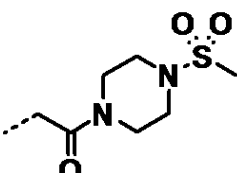
【 0306 】

【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

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

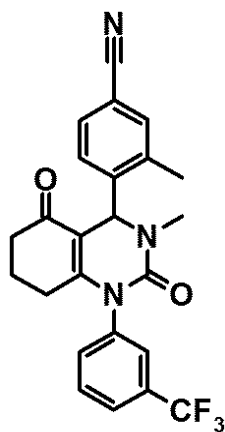
10

20

【 0 3 0 7 】

(例 6 3)

【 化 1 6 9 】



30

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

40

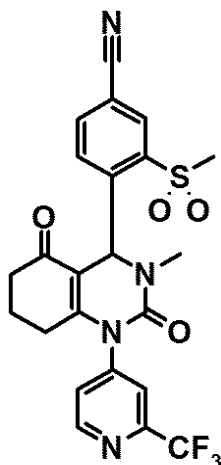
水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 6 m g 、 0 . 1 6 m m o l) をアセトニトリル (3 m L) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル (例 5 5 、 6 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液に加え、混合物を室温で 2 0 分間攪拌する。ヨウ化メチル (1 6 μ L 、 0 . 2 6 m m o l) を加え、混合物を一夜攪拌し、N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) で希釈し、分取 H P L C (W a t e r s X b r i d g e (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 : 1 3 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 4 0 、 H P L C 保持時間 : 0 . 6 5 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

50

【 0 3 0 8 】

(例 6 4)

【 化 1 7 0 】



10

4 - (3 - メチル - 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) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル

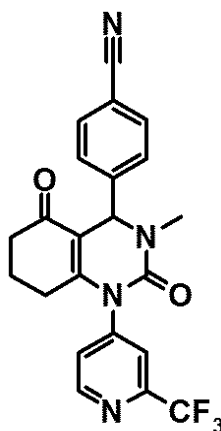
炭酸セシウム (2 6 5 m g 、 0 . 8 2 m m o l) 及びヨウ化メチル (5 1 μ L 、 0 . 8 2 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンゾニトリル (例 5 7 、 2 0 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) の溶液に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌する。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 9 9 : 1 ~ 9 7 : 3) により精製する。収量 : 1 3 4 m g 、 E S I 質量スペクトル $[M+H]^+ = 505$ 、 H P L C 保持時間 : 0 . 6 0 分 (X 0 1 2 _ S 0 2)

20

【 0 3 0 9 】

(例 6 5)

【 化 1 7 1 】



30

40

4 - (3 - メチル - 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

炭酸セシウム (3 9 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 及びヨウ化メチル (6 μ L 、 0 . 1 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 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 1 4 、 2 5 m g 、 6 1 μ m o l

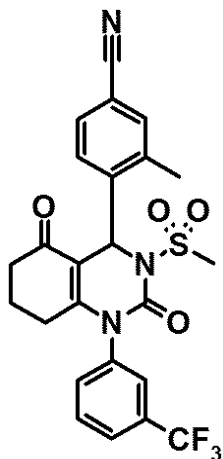
50

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)

【0310】

(例66)

【化172】



10

20

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

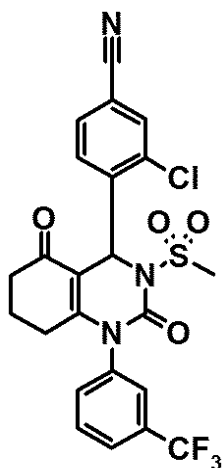
水素化ナトリウム(鉱油中60%、15 mg、0.38 mmol)をテトラヒドロフラン(3 mL)中4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)-3-メチルベンゾニトリル(例55、60 mg、0.13 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で20分間攪拌する。塩化メタンスルホニル(22 µL、0.28 mmol)を加え、混合物を室温で一夜攪拌する。水素化ナトリウム(鉱油中60%、5 mg、0.13 mmol)及び塩化メタンスルホニル(10 µL、0.13 mmol)の他の一部を加え、混合物を1時間攪拌し、分取HPLC (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

【0311】

(例67)

【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

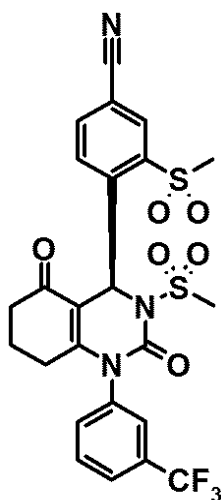
ルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム(鉱油中60%、14mg、0.36mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)中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(例56、60mg、0.13mmol)の溶液に加え、混合物を室温で20分間攪拌する。塩化メタンスルホン(21μL、0.27mmol)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:40mg、ESI質量スペクトル[M+H]⁺=524、HPLC保持時間:0.70分(X012__S01)

【0312】

(例68)

【化174】



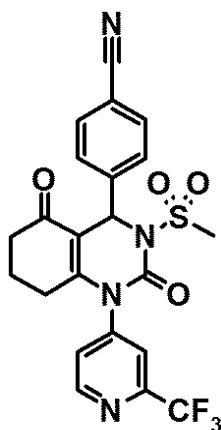
(S)-3-(メチルスルホン(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロキナゾリン-4-イル)ベンゾニトリル

(S)-4-(2,5-ジオキソ-1-(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-(メチルスルホン)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。塩化メタンスルホン(16μL、0.22mmol)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__CA01)

【0313】

(例69)

【化 1 7 5】



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

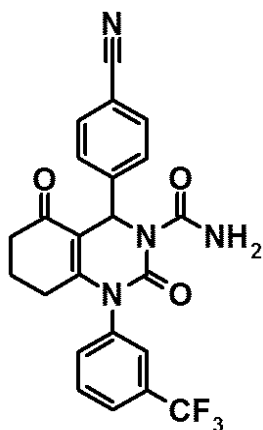
4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) ベンゾニトリル (例 1 4 、 4 0 m g 、 9 7 μ m o l) を水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 1 5 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 及びテトラヒドロフラン (1 m L) の混合物に加え、混合物を室温で 3 分間攪拌する。塩化メタンスルホニル (1 5 μ L 、 0 . 1 9 m m o l) を加え、混合物を 5 0 で 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 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 : 3 2 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 9 1 、 H P L C 保持時間 : 1 . 0 1 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

20

【 0 3 1 4 】

(例 7 0)

【化 1 7 6】



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 (4 H) - カルボキサミド

N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 1 μ L 、 0 . 3 0 m m o l) 及び炭酸アンモニウム (2 2 m g 、 0 . 2 4 m m o l) をアセトニトリル (2 m L) 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 、 4 0 m g 、 5 9 μ m o l) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌し、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 : 1 2 m g 、 E S I 質量スペクトル [

40

50

$M + H]^+ = 455$ 、HPLC 保持時間：1.05 分 (Z018__S04)

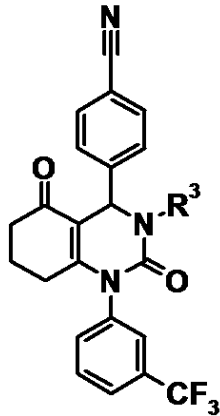
【0315】

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



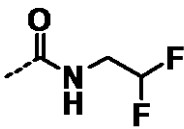
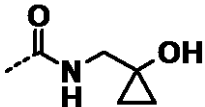
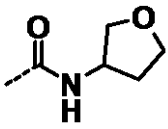
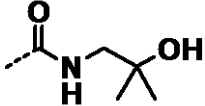
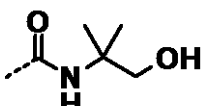
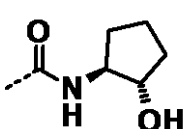
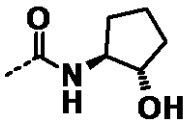
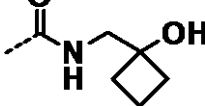
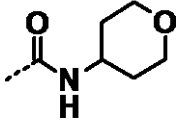
10

20

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

30

40

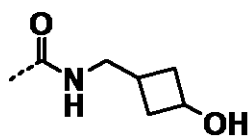
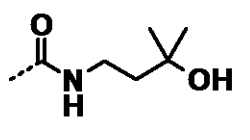
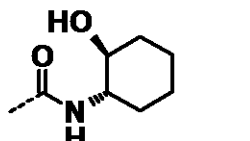
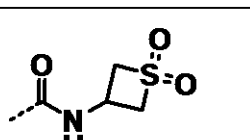
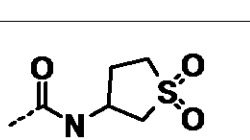
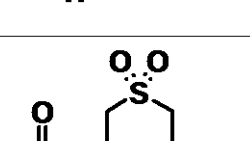
70.6		519	0.93	005_CA01
70.7		525	0.86	005_CA01
70.8		525	0.89	005_CA01
70.9		527	0.87	005_CA01
70.10		527	0.90	005_CA01
70.11		539	0.90	005_CA01
70.12		539	0.90	005_CA01
70.13		539	0.89	005_CA01
70.14		539	0.91	005_CA01

10

20

30

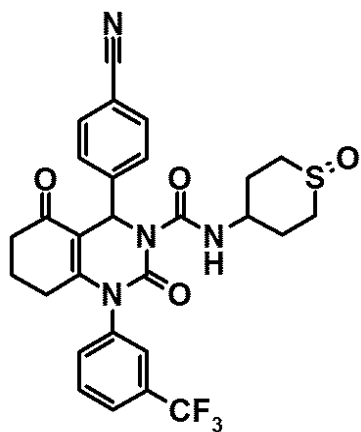
40

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 7 1)

【 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

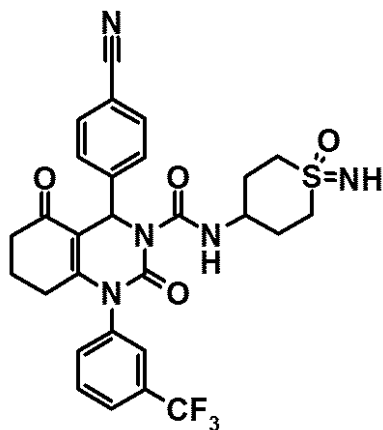
エタノール (1 0 m L) 中 4 - (4 - シアノフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - N - (テ
 トラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド

(中間体 60、131 mg、0.24 mmol) 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 (1 M、50 μ L、0.05 mmol) 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) (1 mg、4 μ mol) 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%、30 mL) 及び水 (30 mL) を加え、沈殿物をろ過し、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: 22 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 571、HPLC 保持時間: 0.51 分 (004 __ CA07)

【0318】

(例 72)

【化 178】



10

20

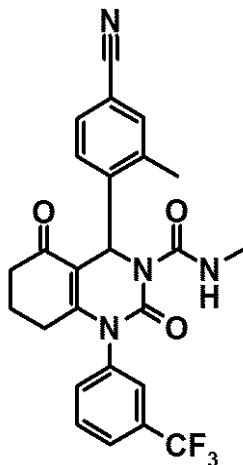
4 - (4 - シアノフェニル) - 2,5 - ジオキソ - N - (1 - イミノ - 1 - オキソ - ヘキサヒドロ - 1⁶ - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,5,6,7,8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3(4H) - カルボキサミド
4 - (4 - シアノフェニル) - 2,5 - ジオキソ - N - (1 - オキソ - ヘキサヒドロ - 1⁴ - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1,2,5,6,7,8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3(4H) - カルボキサミド (例 71、67 mg、0.12 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) 中 O - メシチレンスルホンヒドロキシアミン (25 mg、0.12 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、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: 18 mg、ESI 質量スペクトル [M + H]⁺ = 586、HPLC 保持時間: 0.92 分 (Z018 __ S04)

【0319】

(例 73)

30

【化 1 7 9】



10

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

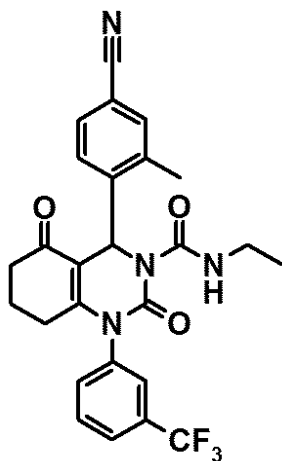
N , N - ジイソプロピルエチルアミン (8 8 μ L 、 0 . 5 1 m m o l) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (4 8 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 及びクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (7 8 m g 、 0 . 3 9 m m o l) をアセトニトリル (1 . 5 m L) 中 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルベンゾニトリル (例 5 5 、 5 5 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 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 2 M 、 9 7 μ L 、 0 . 1 9 m m o l) を加え、混合物を室温で一夜攪拌し、分取 H P L C (Waters X b r i d g e (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 : 3 5 m g 、 E S I 質量スペクトル [M + H] ⁺ = 4 8 3 、 H P L C 保持時間 : 0 . 7 4 分 (X 0 1 2 _ S 0 1)

20

【 0 3 2 0 】

(例 7 4)

【化 1 8 0】



30

40

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 7 3) と同様に調製する。収量 : 4 5 m g 、 E S I 質量スペクトル

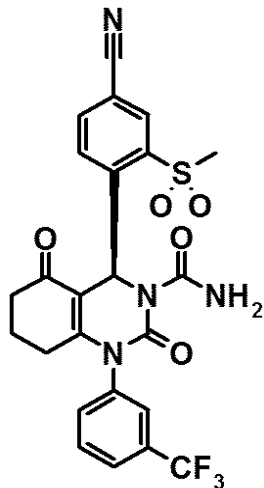
50

[M + H] ⁺ = 497、HPLC 保持時間：0.77 分 (X 0 1 2 __ S 0 1)

【 0 3 2 1 】

(例 7 5)

【 化 1 8 1 】



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 (4 H) - カルボキサミド

20

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (52 μ L、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 18 A、50 mg、0.10 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一晩撹拌する。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、混合物を一晩撹拌する。炭酸アンモニウム (29 mg、0.31 mmol) を加え、混合物を一晩撹拌する。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 (Z 0 1 8 __ S 0 4)

30

【 0 3 2 2 】

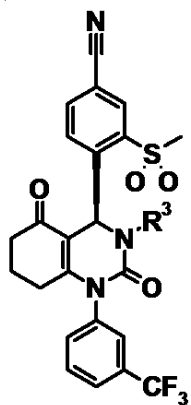
以下の表 11 の例は、適切なアミンを試薬として、また表に示す精製方法 (方法 A : Waters Xbridge (商標) - フェニル、水、0.1 % TFA 中メタノールの勾配、方法 B : Waters SunFire (商標) - C₁₈、水、0.1 % TFA 中アセトニトリルの勾配) を用いて (S) - 4 - (4 - シアノ - 2 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - カルボキサミド (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

40

【 0 3 2 3 】

【表 1 2】

表11



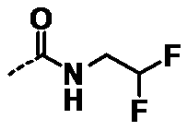
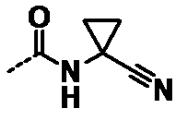
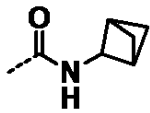
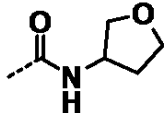
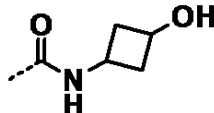
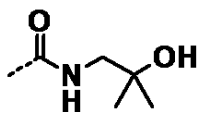
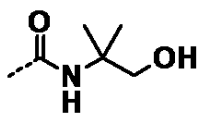
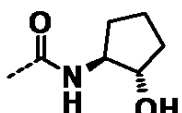
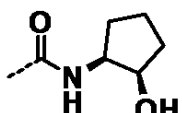
10

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

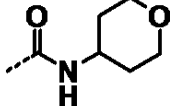
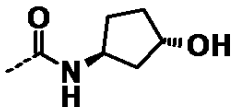
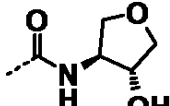
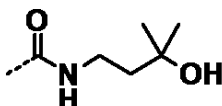
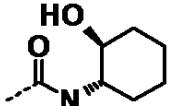
40

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

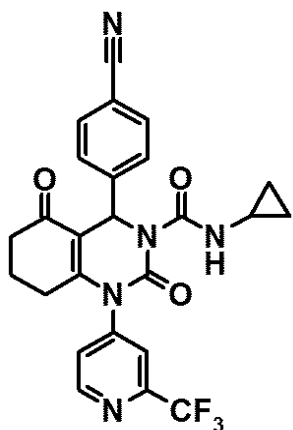
30

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

【 0 3 2 4 】

(例 7 6)

【化 1 8 2】



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 (4 H) - カルボキサミド

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6 6 μ L、0 . 3 9 m m o l)、4 - ジメチルアミノピリジン (1 3 m g、0 . 1 1 m m o l) 及びクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (2 1 m g、0 . 1 1 m m o l) をアセトニトリル (3 m L) 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 1 4、4 0 m g、9 7 μ m o l) 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 (2 0 μ L、0 . 2 9 m m o l) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌し、逆相 H P L C (W a t e r s S u n F i r e (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 : 2 0 m g、E S I 質量スペクトル [M + H]⁺ = 4 9 6、H P L C 保持時間 : 1 . 0 8 分 (Z 0 1 8 _ S 0 4)

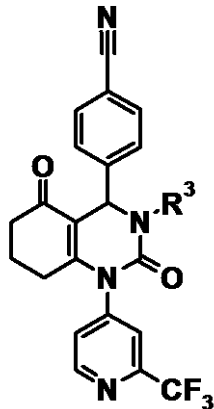
【 0 3 2 5 】

以下の表 1 2 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 (4 H) - カルボキサミド (例 7 6) と同様に調製する。

【 0 3 2 6 】

【表 1 3 】

表12



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

【実施例】

【 0 3 2 7 】

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。

【 0 3 2 8 】

ヒト好中球エラスターゼアッセイ

材料：ヒト好中球エラスターゼを Calbiochem (カタログ番号：324681) から、エラスターゼ基質 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC を Bachem (カタログ番号：I-1270) から購入した。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。

【0329】

以下の緩衝液を用いた。化合物緩衝液：100mMトリス、500mM NaCl、pH7.5に調整；アッセイ緩衝液：100mMトリス、500mM NaCl、pH7.5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ゼ（アッセイ緩衝液中9ng/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

10

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380nm励起及び460nm発光波長で測定した。

【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 1 4】

表13

例	IC ₅₀ [nM]
1	28.5
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
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
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

10

20

30

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

【 0 3 3 3 】

ヒト血漿における好中球エラスターゼ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ゼ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、好中球エラスターゼ富化血漿を得る。

【 0 3 3 4 】

ザイモサン希釈標準溶液の調製：

50

ザイモサン (1 0 0 m g) を生理食塩水 (0 . 9 % 、 1 0 m L) 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) 。

【 0 3 3 5 】

全血刺激 :

1 つの 4 5 m l 血液試料をクエン酸塩 (3 . 1 3 % 、 5 m L) を含む 5 0 m l 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 (5 m L) 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、2 0 r p m の振とう機上で 2 2℃で 1 5 分間インキュベートする。

インキュベーション時間の後に 1 0 m l 部分試料を作製する。

J o u a n 遠心分離機で 1 5 m l 管を 4℃で 8 0 0 g で 1 5 分間遠心分離する。

血漿を採取し、1 ~ 5 m l 部分試料を作製する。

血漿を - 8 0℃で保存する。

【 0 3 3 6 】

様々な濃度の好中球エラスターゼ阻害薬を血漿とともにインキュベートする。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 M e O S u c - A l a - A l a - P r o - V a l - A M C (B a c h e m カタログ番号 I - 1 2 7 0 、基質濃度 : 2 5 0 μ M 、p H 7 . 5 、2 5 m M トリス緩衝液、2 5 0 m M N a C l) 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 E C ₅₀ 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、好中球エラスターゼ酵素の阻害薬は、1 0 0 % 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。

ヒト血漿シフト = (ヒト血漿アッセイにおける E C ₅₀) / (ヒト好中球エラスターゼアッセイにおける I C ₅₀)

【 0 3 3 7 】

上述のヒト血漿アッセイにおける選択した化合物の E C ₅₀ 値を表 1 4 に示す。

10

20

【表 15】

表14

例	EC ₅₀ [μM]
39.8	0.006
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
75	< 0.001
68	0.001
64	0.001
58.2	0.003
47.1	0.001
48	0.001

10

20

30

【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で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($t_{1/2}$ IN VITRO)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。

40

$CL_{INTRINSIC} [\mu l / 分 / mg \text{ タンパク質}] = (1n2 / (半減期 [分] * \text{タンパク質含量} [mg / ml])) * 1000$

50

【 0 3 3 9 】

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
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
75	>130
68	>130
64	>130
58.2	>130
48	>130

【 0 3 4 0 】

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 ディープウェルプレートに移し、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

$$CL_INTRINSIC = \text{用量} / AUC = (C_0 / CD) / (AUD + c_{last} / k) \times 1000 / 60$$

(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 [$\mu M \cdot \text{時}$]、 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。

$$CL_INTRINSIC_INVIVO [ml / 分 / kg] = (CL_INTRINSIC [\mu L / 分 / 10^6 \text{細胞}] \times \text{肝細胞充実度} [10^6 \text{細胞} / g \text{肝臓}] \times \text{肝臓因子} [g / kg \text{体重}] / 1000$$

$$CL [ml / 分 / kg] = CL_INTRINSIC_INVIVO [ml / 分 / kg] \times \text{肝血流量} [ml / 分 / kg] / (CL_INTRINSIC_INVIVO [ml / 分 / kg] + \text{肝血流量} [ml / 分 / kg])$$

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

(肝細胞充実度、ヒト: 120×10^6 細胞/ g 肝臓; 肝臓因子、ヒト: $25.7 g / kg$ 体重; 血流量、ヒト: $21 ml / (\text{分} \times kg)$)

【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CACO-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、経口吸収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(Caco-2)細胞単層を*in vitro*吸収モデルとして用いる。

【0344】

Caco-2単層を横切る化合物の見かけの透過係数(PE)は、頂端側から基底側への(AB)(吸収)及び基底側から頂端側への(BA)(分泌)輸送方向で測定する(pH7.2、37)。Caco-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、AB透過性(PEAB)は、腸から血液中への薬物の吸収を、BA透過性(PEBA)は、血液から腸内への薬物の分泌を意味する。化合物は、AB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AB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。PEABより高いPEBAは、頂端側排出トランスポーター(P-gp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、PEBA透過性より高いPEABは、頂端側取込みトランスポーター(PePT1のような)及び/又は基底側排出トランスポーター(MRP3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。

【0345】

Caco-2細胞($1 \sim 2 \times 10^5$ 細胞/cm²面積)をフィルターインサート(Costarトランスウエルポリカーボネート又はPETフィルター、孔径0.4µm)上に播種し、10~25日間培養(DMEM)。化合物を適切な溶媒(DMSOのような、1~20mM保存溶液)に溶解する。保存溶液をHTP-4緩衝液(128.13mM NaCl、5.36mM KCl、1mM MgSO₄、1.8mM CaCl₂、4.17mM NaHCO₃、1.19mM Na₂HPO₄×7H₂O、0.41mM NaH₂PO₄×H₂O、15mMヘブス、20mMグルコース、pH7.2)で希釈して、輸送溶液を調製する(一般的に10µM化合物、最終DMSO 0.5%)。輸送溶液(TL)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%BSAを添加したHTP-4緩衝液を含んでいる。試料は、LC-MS/MS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。

【0346】

上述のCaco-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(PEAB及びPEBA)並びに排出比(PEBA/PEAB)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2011/034433号に開示されている例38	0.0000002	0.0000028	17.1

10

20

【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。

30

【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。10 mM 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0.001～0.125 mg/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
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
70.9	0.012
75	0.079
68	0.057
64	0.008
58.2	0.056
47.1	0.073

10

20

30

【0350】

シトクロム P 4 5 0 2 C 9 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 P 4 5 0 2 C 9 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 (0.1 mg/mL)、ジクロフェナク (10 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、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 (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。

40

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

50

(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 > 5 0 % である場合、 I C₅₀ に「 < 供試最低濃度」 (通常 < 0 . 4 μ M) 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 < 5 0 % である場合、 I C₅₀ に「 > 供試最高濃度」 (通常 > 5 0 μ M) を割り当てる。

【 0 3 5 2 】

シトクロム P 4 5 0 2 C 1 9 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 4 5 0 2 C 1 9 アイソエンザイム触媒ヒドロキシ化の阻害を、ヒト肝ミクロソームを用いて 3 7 °C 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)、M g C l₂ (5 m M)、ヒト肝ミクロソーム (0 . 5 m g / m l)、(S) - メフェニトイン (7 0 μ M) 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 1 0 ~ 5 0 μ M 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 (N A D P H、1 m M) を用いて開始させ、インキュベーション物を 8 °C 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 L C - M S / M S 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 I C₅₀ を測定する。実験に基づく I C₅₀ 値は、以下の式による最小二乗回帰により計算する。

$$\text{対照活性 \%} = (1 0 0 \% \text{対照活性} / (1 + (I / I C_{50}) ^ S)) - B$$

(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 > 5 0 % である場合、 I C₅₀ に「 < 供試最低濃度」 (通常 < 0 . 4 μ M) 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 < 5 0 % である場合、 I C₅₀ に「 > 供試最高濃度」 (通常 > 5 0 μ M) 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る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、メチルキサントシン、解離型グルココルチコイドミメティック、P D E 3 阻害薬、P D E 4 阻害薬、P D E 7 阻害薬、L T D 4 拮抗薬、E G F R 阻害薬、ドパミン作動薬、P A F 拮抗薬、リポキシン A 4 誘導体、F P R L 1 調節薬、L T B 4 受容体 (B L T 1、B L T 2) 拮抗薬、ヒスタミン H 1 受容体拮抗薬、ヒスタミン H 4 受容体拮抗薬、二重ヒスタミン H 1 / H 3 受容体拮抗薬、P I 3 キナーゼ阻害薬、例えば、L Y N、L C K、S Y K、Z A P - 7 0、F Y N、B T K 又は I T K のような非受容体チロシンキナーゼの阻害薬、例えば、p 3 8、E R K 1、E R K 2、J N K 1、J N K 2、J N K 3 又は S A P のような M A P キナーゼの阻害薬、例えば、I K K 2 キナーゼ阻害薬、i N O S 阻害薬、M R P 4 阻害薬のような N F - κ 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 - L O) 阻害薬、c P L A 2 阻害薬、ロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ阻害薬又は F L A P 阻害薬、M M P 9 阻害薬、M M P 1 2 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 (N S A I D s)、カテプシン C (又は D P P I / ノジペプチジルアミノペプチダーゼ I) 阻害薬、C R T H 2 拮抗薬、D P 1 受容体調節薬、トロンボキサン受容体拮抗薬、C C R 3 拮抗薬、C C R 4 拮抗薬、C C

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、CX3CR 3 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、A 2 a 作動薬のようなアデノシン受容体調節薬、例えば、P 2 X 7 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、ブラジキニン (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、GABA_a 受容体拮抗薬、ENaC 阻害薬、プロスタシン阻害薬、メラノコルチン受容体 (MC 1 R、MC 2 R、MC 3 R、MC 4 R、MC 5 R) 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 CD 46 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 OX 40 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、PDE 4 阻害薬、LTD 4 拮抗薬、EGFR 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、CRTH 2 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、PDE 4 阻害薬、CRTH 2 阻害薬又は LTD 4 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、PDE 4 阻害薬、CRTH 2 阻害薬又は LTD 4 拮抗薬、

コルチコステロイドと PDE 4 阻害薬、CRTH 2 阻害薬又は LTD 4 拮抗薬、

PDE 4 阻害薬と CRTH 2 阻害薬又は LTD 4 拮抗薬

CRTH 2 阻害薬と LTD 4 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、特に好中球エラストラ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；嚢胞性線維症；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、壊疽性膿皮症、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、皮膚好酸球増多、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】

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；外陰膺炎；ペイロー二病；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、グレーブス病、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】

7．腫瘍学：前立腺、乳腺、肺、卵巣、膵臓、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：生殖器疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、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）、水痘帯状疱疹ウイルス（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、クリプトスポリジウム、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】

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。

10

20

30

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 慈

(72)発明者 グナム クリスチャン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテント内

(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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7

- 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート 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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート 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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート 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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート 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 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2011-506503(JP, A)
特表2011-519880(JP, A)
特表2010-515763(JP, A)
国際公開第2009/060158(WO, A1)
国際公開第2005/082864(WO, A1)
国際公開第2005/021512(WO, A1)
REGISTRY(STN) [online], 2000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)