

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4927733号
(P4927733)

(45) 発行日 平成24年5月9日 (2012.5.9)

(24) 登録日 平成24年2月17日 (2012.2.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 19 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-526351 (P2007-526351)
 (86) (22) 出願日 平成17年8月9日 (2005.8.9)
 (65) 公表番号 特表2008-509950 (P2008-509950A)
 (43) 公表日 平成20年4月3日 (2008.4.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/008633
 (87) 国際公開番号 W02006/018188
 (87) 国際公開日 平成18年2月23日 (2006.2.23)
 審査請求日 平成19年3月13日 (2007.3.13)
 (31) 優先権主張番号 60/602, 175
 (32) 優先日 平成16年8月17日 (2004.8.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/682, 997
 (32) 優先日 平成17年5月20日 (2005.5.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

前置審査

最終頁に続く

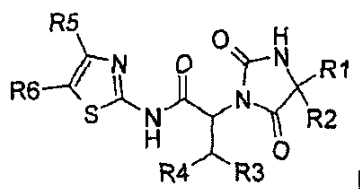
(54) 【発明の名称】 置換ヒダントイン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



{式中:

R¹は、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基から成る群から選択され;

R²は、水素であり;

R³は、アルキル基であり;

R⁴は、置換若しくは非置換アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ又は置換若しくは非置換ヘテロアリール又はアルキル基から成る群から選択され;

R^5 は、 $COOR$ 、 COR 、 $CON(R^7)_2$ 、 $CHOHR$ 又は $S(O)_nR$ から成る群から選択され（式中、 n は0～2であり、 R はアルキル又はアルコキシ基により置換されたアルキルである）；且つ

R^6 及び R^7 は、水素又はアルキル基から選択される}

任意に、それらのラセミ体、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物、

又は、それらの医薬として許容される塩。

【請求項2】

R^1 がフェニルであるか、或いは、置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、以下：

ヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ； $-P(O)(O-アルキル)_2$ ； $-NH-アルキル$ ； $-N(アルキル)_2$ ； $-OH$ で任意に置換される、ヘテロシクリル； $-S(O)_2-アルキル$ ； $-NHC(O)-アルキル$ ；並びに、 $-O-アルキル$ であって、アルキル基が、以下：

NH_2 ； $NH-アルキル$ であって、アルキル基が $-O-メチル$ で任意に置換される、前記 $NH-アルキル$ ； $N(アルキル)_2$ ；ヒドロキシル；ヘテロシクリル； $-O-アルキル$ ； $-COOH$ ；オキソ； $-C(O)-ヘテロシクリル$ ； $-C(O)-N(アルキル)_2$ ； $-C(O)-NH-アルキル$ であって、アルキル基が $-O-メチル$ で任意に置換される、前記 $-C(O)-NH-アルキル$ ；及び $-C(O)-NH_2$

から成る群から選択される置換基により1回又は2回任意に置換される、前記 $-O-アルキル$ ；

から成る群から選択される、前記置換基で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が2，3-ジヒドロベンゾ[1，4]ジオキシシノールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^3 がメチル基である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^4 が置換又は非置換アリールである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^5 が COR であり、 R がメチル又はエチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^6 が水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

ヘテロシクリルが、ピペリジニル、モルホリノ、又はピロリジニルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

式IIの化合物

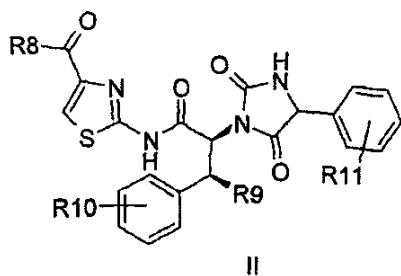
10

20

30

40

【化 2】



10

{式中、

R^8 は、水素；アルキル；シクロアルキル； $-O-$ アルキル；NHアルキル又はN（アルキル）₂であり；

R^9 は、アルキルであり；

R^{10} は、水素；アルキル；置換アルキル又はハロゲンであり；

R^{11} は、ヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ； $-P(O)(O-アルキル)_2$ ； $-NH-$ アルキル； $-N(アルキル)_2$ ；任意に $-OH$ により置換される、ヘテロシクリル； $-S(O)_2-$ アルキル； $-NHC(O)-$ アルキル；並びに、
 $-O-$ アルキルであって、アルキル基が、以下：

20

NH_2 ； $NH-$ アルキルであって、アルキル基が $-O-$ メチルで任意に置換される、前記
 $NH-$ アルキル； $N(アルキル)_2$ ；ヒドロキシル；ヘテロシクリル； $-O-$ アルキル；
 $-COOH$ ；オキソ； $-C(O)-$ ヘテロシクリル； $-C(O)-N(アルキル)_2$ ； $-C(O)-NH-$ アルキル
 であって、アルキル基が $-O-$ メチルで任意に置換される、前記
 $-C(O)-NH-$ アルキル；及び $-C(O)-NH_2$
 から成る群から選択される置換基により1回又は2回任意に置換される、前記 $-O-$ アル
 キル

から成る群から選択される}

任意に、それらのラセミ体、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれ
 らの混合物、

30

又は、それらの医薬として許容される塩。

【請求項10】

R^9 がメチルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R^{10} が水素又はハロゲンである、請求項9、又は10に記載の化合物。

【請求項12】

ハロゲンがフッ素又は塩素である、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

ヘテロシクリルが、ピペリジニル、モルホリノ、又はピロリジニルである、請求項9～
 12のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項14】

以下のものから成る群から選択される化合物：

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{ (R)-4-

50

[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-((R)-4-{4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-フェニル}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド;

10

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミドトリフルオロ酢酸塩;

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミドトリフルオロ酢酸塩;

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-エトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド;

20

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(S)-4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミドトリフルオロ酢酸塩;

(4-{1-[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-フェニル)-ホスホン酸ジエチルエステル;

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ペンタン酸(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-アミド;

30

(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド;

(2S, 3S)-2-[(R)-4-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド;

(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-エトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド;

40

(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド;

(2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド;

(2S, 3S)-2-{(S)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド;

50

(2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル } - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド 及び

(2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【請求項 15】

以下のものから成る群から選択される化合物：

(2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド トリフルオロ酢酸塩 ;

(4 - { (R) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシメチル) - ホスホン酸ジメチルエステル ;

(2S, 3S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド トリフルオロ酢酸塩 ;

(2S, 3S) - 2 - { 2, 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - ((R) - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2S, 3S) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

10

20

30

40

50

(2 S, 3 S) - 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2 S, 3 S) - 2 - {4 - [4 - (4 - ヒドロキシーピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2 S, 3 S) - 2 - (4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2 S, 3 S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド; 10

(2 S, 3 S) - 2 - {4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - メチル - ペンタン酸 (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - アミド;

(2 S, 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2 S, 3 S) - N - [4 - (2 - メトキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド; 20

2 - {(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル及び

2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((R) - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【請求項 16】

以下のものから成る群から選択される化合物:

2 - {(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル; 30

2 - {(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシーフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシー - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル; 40

2 - {(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - イソプロポキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル;

2 - {(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (ジメトキシ - ホスホリルメトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル; 50

2- { (2 S, 3 S) - 3 - (2-メトキシ-フェニル) - 2 - [4 - (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 S) - 3 - (4-フルオロ-フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - { (2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-メチル-ペンタノイルアミノ } - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((R) - 2, 5-ジオキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル) - 3-メチル-ペンタノイルアミノ] - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

10

2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - 3-メチル-ペンタノイルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - { (2 S, 3 R) - 3-ヒドロキシ-2 - [(R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 R) - 3-ヒドロキシ-2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

20

2 - ((2 S, 3 R) - 3-tert-ブトキシ-2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - { (2 S, 3 R) - 3-メトキシ-2 - [(R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 R) - 3-メトキシ-2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

30

2 - ((2 S, 3 R) - 3-ベンジルオキシ-2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - ((2 S, 3 R) - 3 - (4-クロロ-ベンジルオキシ) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル

2 - { (2 S, 3 R) - 2 - [(R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-メチル-ペンタノイルアミノ } - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル

2 - ((2 S, 3 R) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - 3-メチル-ペンタノイルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

40

2 - ((2 S, 3 R) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル } - 3-メチル-ペンタノイルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2 - { (2 S, 3 S) - 2 - [4 - (4-メタンズルホニル-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチリルアミノ } - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル及び

2 - { (S) - 2 - [(R) - 4 - (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-メチル-3-フェニル-ブチリルアミノ } - チアゾール

50

ル-4-カルボン酸メチルエステル。

【請求項17】

以下のものから成る群から選択される化合物：

2-{(2S, 3R)-2-[(R)-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

2-{(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-アセチルアミノ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド； 10

(2S, 3S)-2-[(R)-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(1-ヒドロキシ-プロピル)-チアゾール-2-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(2S, 3S)-N-[4-(1-ヒドロキシ-エチル)-チアゾール-2-イル]-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

2-{(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸ジメチルアミド； 20

(2S, 3S)-N-(4-エチルスルファニル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-エタンスルフィニル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-エタンスルホニル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド； 30

(2S, 3S)-N-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-チアゾール-2-イル]-2-[(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(4-(R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル；

(4-{(R)-2, 5-ジオキソ-1-[(1S, 2S)-2-フェニル-1-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル；

(4-{2, 5-ジオキソ-1-[(1S, 2S)-2-フェニル-1-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸； 40

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-カルバモイルメトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イ 50

ル] - 3 - フェニル - ブチルアミド及び

(2 S, 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【請求項 18】

以下のものから成る群から選択される化合物：

(2 S, 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 2, 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - 2 - {(R) - 2, 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2 S, 3 S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド及び

(2 S, 3 S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【請求項 19】

以下の工程により、請求項 9 に記載の式 I I の化合物を製造するための方法：

a) 式 17 の化合物

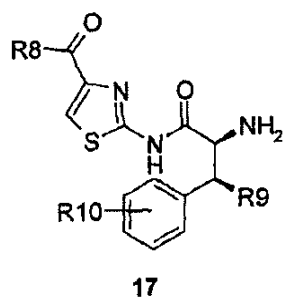
10

20

30

40

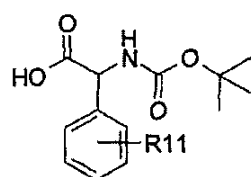
【化 3】



10

を、以下の式の化合物と反応させ

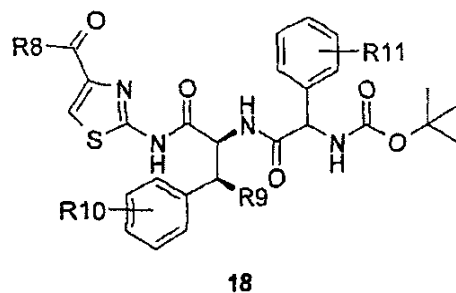
【化 4】



20

式 18 の化合物を得る

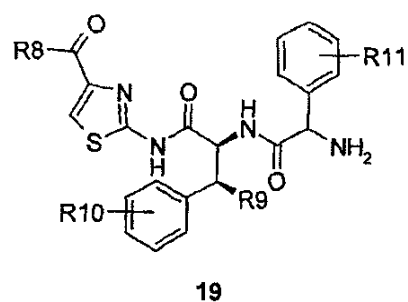
【化 5】



30

b) 式 18 の当該化合物を更に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応させて tert-ブチルカルバメート保護基を除去し、式 19 の化合物を得る

【化 6】



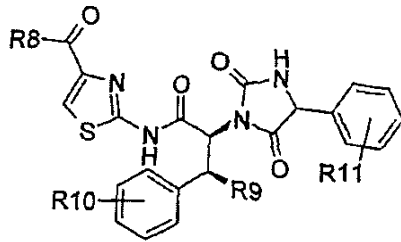
40

c) 式 19 の当該化合物を、更に、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及びテトラヒ

50

ドロフランとトルエンの混合物から選択される溶媒中で、ジホスゲン及びジイソプロピルエチルアミンと反応させ、式 I I の化合物を得る

【化 7】



10

{式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、請求項 9 で与えられた意味を有する}。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガンなどのヒト疾病の処置のための MEK 1 及び MEK 2 として一般的に知られている 2 つのタンパク質キナーゼの阻害剤としてのヒダントイン誘導体に関する。MEK は、マイトジェン活性化タンパク質／細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼの省略形である MAP キナーゼ／ERK キナーゼの省略形として一般的に用いられる。

20

【背景技術】

【0002】

ガンは、無制限の成長、局所的拡大及び全身転移の可能性を有する悪性細胞及び腫瘍の増殖により特徴付けられる疾病である。この制御されない成長は、シグナル伝達経路及び様々な成長因子への応答における異常に由来し、それらは正常な細胞において見出されるものとは異なる。この異常は、シグナルカスケードにおける 1 つ以上のシグナルタンパク質の固有の活性又は細胞濃度における変化を含む。これらの変化は、遺伝子変異又は細胞内の偽性の細胞増殖シグナルを引き起こし得る細胞内シグナルタンパク質の過剰発現によりしばしば引き起こされる。

30

【0003】

マイトジェン活性化タンパク質 (MAP) キナーゼ経路は、ヒトのガンの発達及び進行に関連する最も特徴付けられたシグナル経路の 1 つを示す (J. M. English et al., Trends in Pharm. Sci. 2002, 23 (1), 40)。この経路 (Ras/Raf/MEK/ERK シグナルカスケードによる) は、細胞表面から細胞核への細胞増殖シグナルの伝達及び増幅に関する。ここで、活性化転写因子は遺伝子発現を制御し、細胞の運命を決定する。この経路の構成的活性化は、細胞形質転換を誘導するのに十分である。異常な受容体チロシンキナーゼ活性、Ras 突然変異又は Raf 突然変異による MAP キナーゼ経路の無調節活性は、ヒトのガンにおいてしばしば見出され、異常な成長制御を決定する主な因子であることを示す。ヒトの悪性疾患において、Ras 突然変異は一般的であり、約 30 % のガンにおいて見出されてきた (J. L. Bos, Cancer Res. 1989, 49, 4682)。GTP タンパク質 (グアノシン三リン酸をグアノシン二リン酸に変換するタンパク質) の Ras ファミリーは、活性化成長因子受容体から下流の細胞内パートナーへのシグナルを中継する。活性膜結合 Ras により漸増する標的の中で、セリン／トレオニンタンパク質キナーゼの Raf ファミリーは顕著である。Raf ファミリーは、Ras の下流のエフェクターとして作用する 3 つの関連キナーゼ (A-、B- 及び C-Raf) から構成される。Ras により介在された Raf 活性化は、次にチロシン-185 及びトレオニン-183 の双方で ERK 1 及び ERK 2 (細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2) をリン酸化する MEK 1 及び MEK 2 (MAP/ERK キナーゼ 1 及び 2) の活性化を引き起こす。活性化 ERK 1 及び ERK 2 は細胞

40

50

細胞核に移行し、蓄積する。そこでは、それらは様々な基質、例えば細胞の成長及び生存を制御する転写因子をリン酸化することができる (A. Bonni et al, Science 1999, 286, 1358)。最近、キナーゼドメインにおけるB-Raf体細胞変異は66%の悪性黒色腫においても見出され、より低い頻度でより広い範囲のヒトのガンにおいて見出された (H. Davies et al. Nature 2002, 417, 949)。突然変異したRasのように、構成的に活性な突然変異Rafはインビトロで細胞を形質転換することができ、様々な動物モデルにおいて悪性腫瘍を誘導することができる (H. Davies et al., Nature 2002, 417, 949)。ヒトのガンの発達におけるRas/Raf/MEK/ERK経路の重要性を前提として、このシグナルカスケードのキナーゼ構成要素は、ガン及び他の増殖疾病における疾病の進行の調節のための潜在的に重要な標的として現れている (R. Herrera et al. Trends Mol. Med. 2002, 8 (4, Suppl.), S27)。

10

【0004】

MEK1及びMEK2は、様々なMAPキナーゼのトレオニン及びチロシン残基をリン酸化する二重特異性キナーゼ (MEK1~7) の大きなファミリーのメンバーである。MEK1及びMEK2は異なる遺伝子によりコードされており、それらはC末端触媒キナーゼドメイン及びほとんどのN末端調節領域の双方において高い相同性 (80%) を共有する (C. F. Zheng et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 11435)。MEK1及び2の発ガン形態は、ヒトのガンにおいて見出されていない。しかし、MEKの構成的な活性化が細胞形質転換をもたらすことが示された (S. Cowley et al, Cell 1994, 77, 841)。Rafに加えて、MEKも同様に他の癌遺伝子により活性化されることができる。これまでに、MEK1及び2の唯一知られた基質はERK1及び2である (R. Seger et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 14373)。チロシン及びトレオニン残基の双方をリン酸化する固有の能力に加えてこの異常な基質特異性は、シグナル伝達カスケードにおける重要なポイントにMEK1及び2を置き、それはそれらが多くの細胞外シグナルをMAPK経路に統合することを可能にする。

20

【0005】

MEKインヒビター2-(2-クロロ-4-インドフェニルアミノ)-N-シクロプロピルメトキシ-3,4-ジフルオロベンズアミド (C1-1040としても知られている) (Pfizer Inc., PCT国際公開WO99/01426において記載されている) を用いた以前報告された試験は、MEK1及びMEK2が、ガン又はMEKの機能亢進により特徴付けられる他のヒトの疾病及びMAPK経路により制御される疾病における薬理的介入の魅力的な標的を示すという更なる証拠を提供する。

30

【0006】

本発明の化合物に関連する化合物は、グルコキナーゼアクチベーターとして以前報告された (F. Hoffmann-La Roche AG, PCT国際公開WO01/83478)。以前報告された化合物は、ヒダントイン環と他の定義した置換基の間の非置換又は置換アリール環を含んだ更なる置換基の間にメチレンスパーサー (CH₂基) を含むものとして定義された。本発明で主張した化合物は、ヒダントインと置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基環の間にメチレンスパーサーが存在しない化合物を含むように規定した。

40

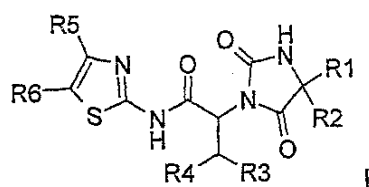
【発明の開示】

【0007】

発明の概要

本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物

【化 1】



10

又は、それらの医薬として許容される塩に関する

{式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、本出願中に記載されている}。これらの化合物は、MAPキナーゼシグナル伝達経路の必須の構成要素である二重特異性タンパク質キナーゼであるMEK1/2を阻害すると信じられており、これらの化合物は抗過剰増殖細胞活性を有するであろう。

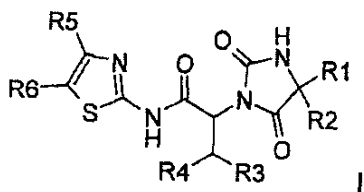
【0008】

発明の詳細な説明

本化合物は、新規の式 I の化合物

【化 2】

20



{式中：

R^1 は、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基から成る群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、アルキル基であり；

R^4 は、置換若しくは非置換アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ又は置換若しくは非置換ヘテロアリール又はアルキル基から成る群から選択され；

R^5 は、 COOR 、 COR 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 CHOHR 又は $\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ から成る群から選択され（式中、 n は0～2であり、 R はアルキル又はアルコキシ基により置換されたアルキルである）；且つ

R^6 及び R^7 は、水素又はアルキル基から選択される}

任意に、それらのラセミ体、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態、

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグ。

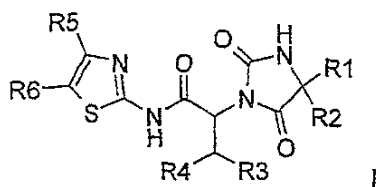
【0009】

好ましい本化合物は、式 I の新規の化合物

30

40

【化 3】



{式中、

R^1 は、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基から成る群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、モノー又はジールキル基であり；

R^4 は、置換若しくは非置換アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ又は置換若しくは非置換ヘテロアリール又はアルキル基から成る群から選択され；

R^5 は、 COOR 、 COR 、 $\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 又は CHOHR から成る群から選択され（式中、 R はアルキル又はアルコキシ基により置換されたアルキルである）；且つ

R^6 及び R^7 は、水素又はアルキル基から選択される}

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグである。

【0010】

R^1 がフェニルであるか、或いは、置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、以下：

ヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ； $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{アルキル})_2$ ； $-\text{NH}-\text{アルキル}$ ； $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ ； $-\text{OH}$ で任意に置換される、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-\text{S}(\text{O})_2-\text{アルキル}$ ； $-\text{NHC}(\text{O})-\text{アルキル}$ ；並びに、

$-\text{O}-\text{アルキル}$ であって、アルキル基が、以下：

NH_2 ； $\text{NH}-\text{アルキル}$ であって、アルキル基が $-\text{O}-\text{メチル}$ で任意に置換される、前記 $\text{NH}-\text{アルキル}$ ； $\text{N}(\text{アルキル})_2$ ；ヒドロキシル；ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-\text{O}-\text{アルキル}$ ； $-\text{COOH}$ ；オキソ； $-\text{C}(\text{O})-\text{ヘテロシクリル}$ （好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{アルキル})_2$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{アルキル}$ であって、アルキル基が $-\text{O}-\text{メチル}$ で任意に置換される、前記 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{アルキル}$ ；及び $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ から成る群から選択される置換基により1回又は2回任意に置換される、前記 $-\text{O}-\text{アルキル}$

から成る群から選択される、前記置換基で置換されたフェニルである、式Iの化合物が好ましい。

【0011】

式Iの化合物 {式中、 R^1 は2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イルである} も好ましい。

【0012】

式Iの化合物 {式中、 R^3 はメチル基である} も好ましい。

【0013】

式Iの化合物 {式中、 R^4 は置換又は非置換アリールである} も好ましい。

【0014】

式Iの化合物 {式中、 R^5 は COR であり、 R はメチル又はエチルである} も好ましい。

【0015】

式 I の化合物 {式中、 R^5 はシクロプロピルである} も好ましい。

【0016】

式 I の化合物 {式中、 R^6 は水素である} も好ましい。

【0017】

式 I の化合物 {式中、 R^4 はフェニルである} がより好ましい。

【0018】

式 I の化合物 {式中、 R^3 はメチルであり、 R^4 がフェニルである} もより好ましい。

【0019】

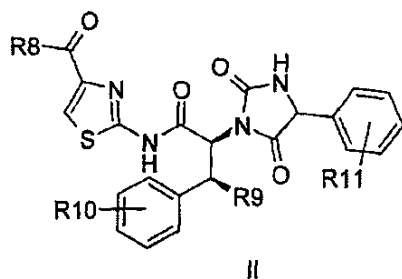
式 I の化合物 {式中、 R^5 は $CO R$ であり且つ R はメチルであるか、或いは R^5 はシクロプロピルであり且つ R^6 は水素である} もより好ましい。前記の任意の化合物がそれらのラセミ体、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態である式 I の化合物がより好ましい。

10

【0020】

式の化合物

【化 4】



20

{式中、

R^8 は、水素；アルキル；シクロアルキル； $-O-$ アルキル； NH アルキル又は N (アルキル)₂ であり；

30

R^9 は、アルキル、好ましくはメチルであり；

R^{10} は、水素；アルキル；置換アルキル又はハロゲン、好ましくは水素又は好ましくはフルオロ若しくはクロロの群から選択されるハロゲンであり；

R^{11} は、ヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ； $-P(O)(O-アルキル)_2$ ； $-NH-$ アルキル； $-N(アルキル)_2$ ；ヘテロシクリルであって、任意に $-OH$ により置換される、前記ヘテロシクリル (好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)； $-S(O)_2-$ アルキル； $-NHC(O)-$ アルキル；並びに、 $-O-$ アルキルであって、アルキル基が、以下：

NH_2 ； $NH-$ アルキルであって、アルキル基が $-O-$ メチルで任意に置換される、前記 $NH-$ アルキル； $N(アルキル)_2$ ；ヒドロキシル；ヘテロシクリル (好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)； $-O-$ アルキル； $-COOH$ ；オキソ； $-C(O)-$ ヘテロシクリル (好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)； $-C(O)-N(アルキル)_2$ ； $-C(O)-NH-$ アルキルであって、アルキル基が $-O-$ メチルにより任意に置換される、前記 $-C(O)-NH-$ アルキル；及び $-C(O)-NH_2$

40

から成る群から選択される置換基により 1 回又は 2 回任意に置換される、前記 $-O-$ アルキル

から成る群から選択される}

任意に、それらのラセミ酸塩、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物、

50

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグも好ましい。

【0021】

以下の式の化合物が最も好ましい：

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；

10

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - {4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；

20

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；トリフルオロ酢酸との化合物

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；トリフルオロ酢酸との化合物

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

30

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド；トリフルオロ酢酸との化合物

(4 - {1 - [(1S, 2S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル} - フェニル) - ホスホン酸ジエチルエステル；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ペンタン酸 (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - アミド；

40

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール -

50

2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4-ヒドロキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

10

(2 S, 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4- (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - ((R) - 4 - {4- [2- (2-メトキシ-エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4- (2-エトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物

20

(4- { (R) - 2, 5-ジオキソ-1- [(1 S, 2 S) - 2-フェニル-1- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン-4-イル} - フェノキシメチル) - ホスホン酸ジメチルエステル ;

(2 S, 3 S) - N- (4-イソブチル-チアゾール-2-イル) - 2- {4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - N- (4-イソブチル-チアゾール-2-イル) - 2- [(R) - 4- (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミド ;

30

(2 S, 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;

(2 S, 3 S) - 2 - {2, 5-ジオキソ-4- [4- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2 - {4- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

40

(2 S, 3 S) - 3- (3-フルオロ-フェニル) - 2- { (R) - 4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2- [(R) - 4- (4-メトキシ-3-メチル-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2- { (S) - 4 - [4- (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド ;

(2 S, 3 S) - 2- ((R) - 2, 5-ジオキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-

50

1-イル) - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2- [4- (4-ジメチルアミノ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2- [4- (4-モルホリン-4-イル-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2- {4- [4- (4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

10

(2S, 3S) - 2- (4- {4- [(2-メトキシ-エチル) - メチル-アミノ] - フェニル} - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N- (4-シクロプロパンカルボニル-チアゾール-2-イル) - 2- { (R) - 4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2- {4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-メチル-ペンタン酸 (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - アミド;

20

(2S, 3R) - 3-ベンジルオキシ-2- { (R) - 4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N- [4- (2-メトキシ-アセチル) - チアゾール-2-イル] - 2- [(R) - 4- (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミド;

2- { (2S, 3S) - 2- [(R) - 4- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミノ} - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2- [(2S, 3S) - 2- ((R) - 2, 5-ジオキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-ブチルアミノ] - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

30

2- { (2S, 3S) - 2- [(R) - 4- (4-メトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミノ} - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2- { (2S, 3S) - 2- [(R) - 4- (4-ヒドロキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミノ} - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2- ((2S, 3S) - 2- { (R) - 4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-ブチルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

40

2- ((2S, 3S) - 2- { (R) - 4- [4- (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-ブチルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2- { (2S, 3S) - 2- [(R) - 4- (4-イソプロポキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミノ} - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2- { (2S, 3S) - 2- [(R) - 4- (4-メトキシ-3-メチル-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミノ} - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

50

2-((2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(ジメトキシ-ホスホリルメトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-{(2S, 3S)-3-(2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3S)-3-(4-フルオロ-フェニル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-{(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]}-3-メチル-ペンタノイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-[(2S, 3S)-2-((R)-2, 5-ジオキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-3-メチル-ペンタノイルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-メチル-ペンタノイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-{(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3R)-3-tert-ブトキシ-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-{(2S, 3R)-3-メトキシ-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3R)-3-メトキシ-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3R)-3-ベンジルオキシ-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3R)-3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル

2-{(2S, 3R)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]}-3-メチル-ペンタノイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル

2-((2S, 3R)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-メチル-ペンタノイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-((2S, 3R)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]}-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-メチル-ペンタノイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル;

2-{(2S, 3S)-2-[4-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]}-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-

10

20

30

40

50

4-カルボン酸メチルエステル；

2- { (S)-2- [(R)-4- (4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-メチル-3-フェニルブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

2- { (2S, 3S)-2- [(R)-4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

2- { (2S, 3S)-2- [(R)-4- (4-アセチルアミノフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル；

N- [4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル] -2- [(R)-4- (4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-2- [(R)-4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -N- [4- (1-ヒドロキシプロピル)-チアゾール-2-イル] -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N- [4- (1-ヒドロキシエチル)-チアゾール-2-イル] -2- [(R)-4- (4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミド；

2- { (2S, 3S)-2- [(R)-4- (4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸ジメチルアミド；

(2S, 3S)-N- (4-エチルスルファニルチアゾール-2-イル)-2- { (R)-4- [4- (2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N- (4-エタンスルフィニルチアゾール-2-イル)-2- { (R)-4- [4- (2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N- (4-エタンスルホニルチアゾール-2-イル)-2- { (R)-4- [4- (2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N- [4- (2-ヒドロキシアセチル)-チアゾール-2-イル] -2- { (R)-4- [4- (2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} -3-フェニルブチルアミド；

(4- { (R)-1- [(1S, 2S)-1- (4-アセチルチアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニルプロピル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル} -フェノキシ)-酢酸メチルエステル；

(4- { (R)-2, 5-ジオキソ-1- [(1S, 2S)-2-フェニル-1- (4-プロピオニルチアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル} -フェノキシ)-酢酸メチルエステル；

(4- {2, 5-ジオキソ-1- [(1S, 2S)-2-フェニル-1- (4-プロピオニルチアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル} -フェノキシ)-酢酸；

(2S, 3S)-N- (4-アセチルチアゾール-2-イル)-2- [(R)-4- (4-ジメチルカルバモイルメトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N- (4-アセチルチアゾール-2-イル)-2- [(R)-4- (4-メチルカルバモイルメトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] -3-フェニルブチルアミド；

(2S, 3S)-N- (4-アセチルチアゾール-2-イル)-2- [(R)-4-

10

20

30

40

50

(4-カルバモイルメトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 2 - ((R) - 4-{4-[(2-メトキシ-エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 2 - ((R) - 4-{4-[(2-メトキシ-エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 2 - {(R) - 4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-ブチルアミド; 10

(2S, 3S) - N - (4-アセチル-チアゾール-2-イル) - 2 - {(R) - 2, 5-ジオキソ-4-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4-(4-メチルカルバモイルメトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド; 20

(2S, 3S) - 2 - ((R) - 4-{4-[(2-メトキシ-エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 2, 5-ジオキソ-4-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-2-オキソ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド 及び 30

(2S, 3S) - N - (4-シクロプロパンカルボニル-チアゾール-2-イル) - 2 - [(R) - 4-(4-メチルカルバモイルメトキシ-フェニル) - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-ブチルアミド。

【0022】

「アルキル」は、直鎖、分岐又は環状飽和脂肪族炭化水素を意味する。好ましくは、アルキルは、低級アルキル基、すなわちC1~C6アルキル基を表し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、2-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含む。一般的に、低級アルキルは、好ましくはC1~C4アルキル、より好ましくはC1~C3アルキルである。シクロアルキル基の例は、3~10個、好ましくは3~7個の炭素原子を有する部分、例えばシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。 40

【0023】

「アリール」は、一価の、単環又は二環の芳香族炭素環炭化水素基、好ましくは6~10員の芳香族環系を意味する。好ましくは、アリール基としては、フェニル、ナフチル、トリル及びキシリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

「ヘテロ原子」は、N、O及びSから選択される原子を意味する。

【0025】

「ヘテロアリール」は、最大で2つの環を含む芳香族複素環系を意味する。好ましいへ 50

テロアリール基としては、チエニル、フリル、インドリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、キノリニル、ピリミジニル、イミダゾール及びテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

アリール又はヘテロアリール環上のモノー、ジー又はトリー置換基として、1つはヒドロキシル、アルコキシ、ヒドロキシルアルコキシ、ハロゲン、アルキルアミン、アニリン誘導体、アニリン誘導体のアミド誘導体、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド及びメタンスルホニルを含むことができる。2つ以上の置換基がアリール又はヘテロアリール上に存在する場合、それらは縮合環の形態で存在することもできる。このような縮合環としては、3, 4-メチレンジオキシフェニル及び3, 4-エチレンジオキシフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0027】

「アルコキシ又は低級アルコキシ」は、酸素原子に結合した任意の上記の低級アルキル基を指す。典型的な低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ又はプロポキシ、ブチルオキシなどが挙げられる。更に、アルコキシの意味の範囲内には、複数のアルコキシ側鎖、例えばエトキシエトキシ、メトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシなど、及び置換アルコキシ側鎖、例えばジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、ジメトキシ-ホスホリルメトキシなどが含まれる。アルコキシの意味の範囲内には、カルボン酸、カルボン酸エステル及びカルボン酸アミドなどの追加の置換基を有するアルコキシ側鎖も含まれる。

20

【0028】

「医薬として許容されるエステル」は、カルボキシル基を有する式Iの従来通りにエステル化された化合物を指し、このエステルは式Iの化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、インビボ（生体内）で対応する活性カルボン酸に開裂される。

【0029】

エステル及び医薬化合物の送達のためのエステルの使用に関する情報は、Design of Prodrugs. Bundgaard Hans ed. (Elsevier, 1985) において入手可能である。Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) at pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen, et al., Textbook of Drug Design and Development (2d Ed. 1996) at pp. 152-191も参照のこと。

30

【0030】

「医薬として許容される塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、適切な無毒の有機酸若しくは無機酸又は有機塩基若しくは無機塩基から形成される従来の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。酸付加塩の実例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸などの無機酸から得られるもの、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から得られるものが挙げられる。塩基付加塩の実例としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム及び第四級アンモニウム水酸化物、例えばテトラメチルアンモニウム水酸化物から得られるものが挙げられる。医薬化合物（例えば、薬剤）の塩への化学修飾は、化合物の改善された物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性及び溶解性を得るための薬剤師に周知の技術である。例えば、Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457を参照のこと。

40

【0031】

「医薬として許容される」、例えば医薬として許容される担体、賦形剤などは、医薬として許容され、特定の化合物が投与される対象に対して実質的に無毒であることを意味す

50

る。

【0032】

「置換」（置換アリール又はヘテロアリールにおけるような）は、置換が1以上の位置で生じ得ることを意味し、別段の指示がなければ、各置換部位における置換基が特定の選択対象から独立に選択される。

【0033】

「治療有効量」は、ヒト腫瘍細胞、例えばヒト腫瘍細胞株の増殖を顕著に阻害し、そして／或いは分化を妨げる少なくとも1つの指定された化合物の量を意味する。

【0034】

本発明の化合物は、細胞増殖疾患、例えば炎症／自己免疫疾患、例えば再狭窄、認識力疾患、例えば認知障害（*cognitive disorder*）及びアルツハイマー病、CNS疾患、例えば神経因性疼痛、特に腫瘍疾患の処置又は抑制において有用である。これらの化合物及び当該化合物を含む製剤は、固形腫瘍、例えば乳癌、結腸癌、肺癌及び前立腺癌の処置又は抑制に有用であり得る。

【0035】

本発明の化合物は更に、増殖疾患、例えば炎症／自己免疫疾患、例えば再狭窄、認識力疾患、例えば認知障害及びアルツハイマー病、CNS疾患、例えば神経因性疼痛、特に腫瘍疾患の処置又は抑制において用いることができる。これらの化合物及び当該化合物を含む製剤は更に、固形腫瘍、例えば乳癌、結腸癌、肺癌及び前立腺癌の処置又は抑制のための薬剤の製造において用いることができる。

【0036】

式Iの化合物及びそれらの塩は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有し、従って異なる立体異性体の混合物として存在することができる。様々な異性体は、既知の分離方法、例えばクロマトグラフィーにより単離することができる。

【0037】

本発明の化合物の治療有効量は、疾患の症状を予防、軽減又は改善し、又は処置する対象の生存を延長させるのに効果的な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当業者の範囲内である。

【0038】

本発明の化合物の治療有効量又は投与量は、広い制限内で変わることができ、当業界で知られた方法で決定することができる。このような投与量は、各具体的な場合、例えば投与する具体的な化合物、投与経路、処置する症状、及び処置する患者における個々の要求に対して調節されるだろう。一般的に、およそ70Kgの成人に経口又は非経口投与する場合、示唆がある場合には上限は超え得るが、一日あたり約10mg～10,000mg、好ましくは約200mg～約1,000mgの投与量が適切であるはずである。日用量は、単回投与として又は分割投与で投与することができ、或いは非経口投与の場合、それは持続注入として与えることができる。

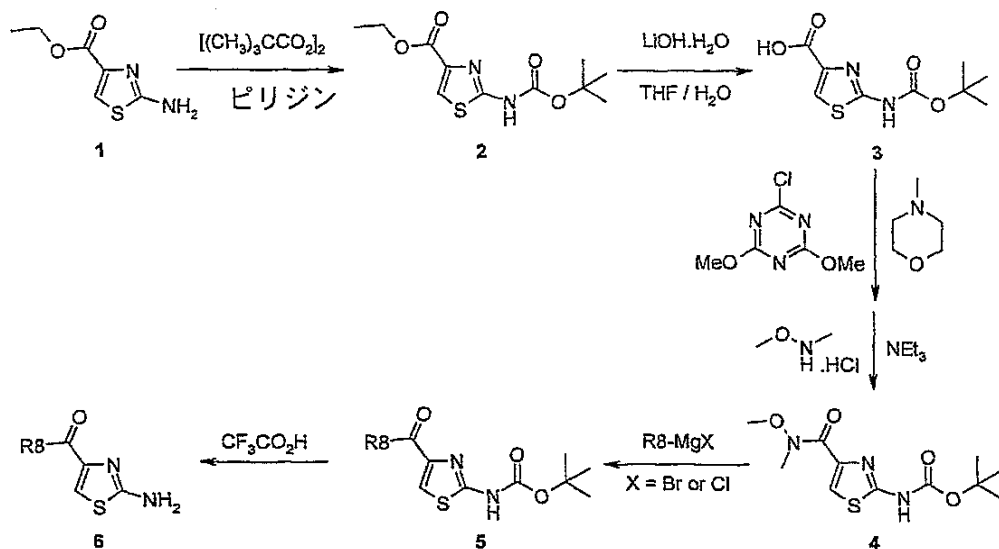
【0039】

反応スキーム

式6の化合物（R8=アルキル又は置換アルキル）は、スキーム1で概説した方法に従って調製することができる。スキーム1に示すように、既知の化合物1は、ピリジンを還流しながらジ-tert-ブチルジカーボネートを用いて処理した場合に、化合物2を得る。その後、化合物2をテトラヒドロフランと水の混合物中で水酸化リチウムを用いて加水分解して、対応するカルボン酸3を得る。第一に、化合物3を2-クロロ-4,5-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン及びN-メチルモルホリンと反応させ、その後N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩及びトリメチルアミンと反応させて、式4の化合物を得る。エーテル溶媒中の塩化アルキルマグネシウム又は臭化物塩（グリニャール試薬）を用いて、化合物4を式5のケトンに変換することができる。その後、tert-ブチルオキシカルボニル基の除去をもたらし酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いて式5の化合物の処理の後に、式6の化合物を得る。

【化5】

スキーム1

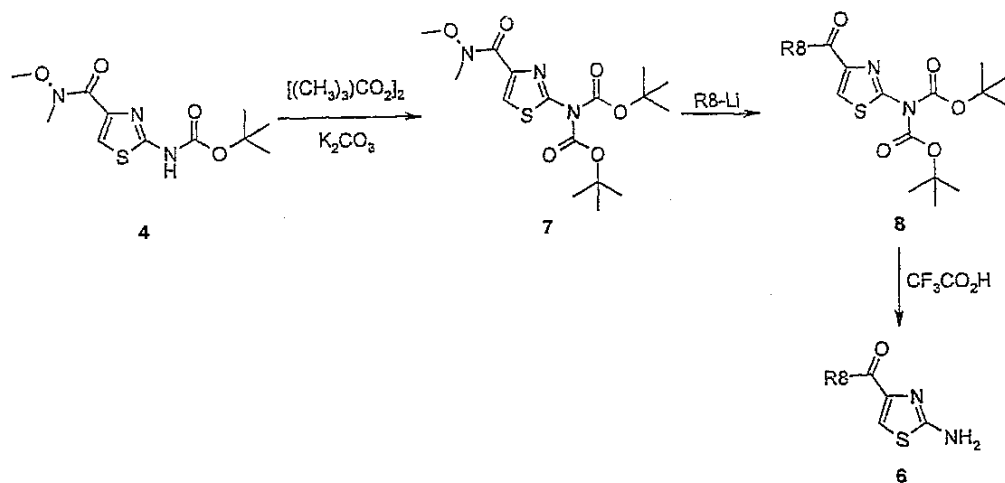


【0040】

スキーム2に示すように、化合物4を官能化する別の方法は、ジ-tert-ブチルジカーボネート及び炭酸カリウムを用いたビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ誘導体7の形成による。その後、適切な有機金属試薬、例えば有機リチウム試薬を用いた反応により、化合物7を式8のケトンに変換することができる。tert-ブチルオキシカルボニル基の除去をもたらす酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いた処理の後に、式8の化合物を式6の化合物から得る。

【化6】

スキーム2



【0041】

置換基R₈が反応性官能基を含む場合、この置換基の更なる修飾は、既知の方法の適切な使用及び当業界で知られているものによる化学的変換により可能であり得る。このよう

な修飾は、R8置換基の導入直後、又はこの置換基を有する任意のその後の誘導体上で可能であり得る。

【0042】

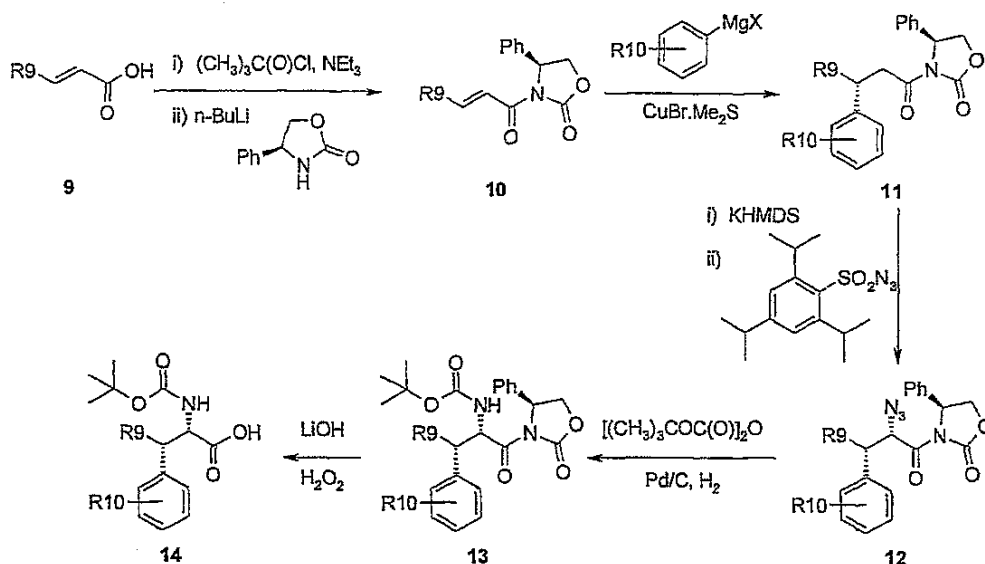
更に、式5、6及び8の化合物中に存在するケトン官能基は、反応性官能基であり、有機化学の分野で知られている方法を用いて、又は当業界で知られているものにより、更なる化学的変換を受けることができる。このような修飾は、ケトン官能基の形成直後、又はこの置換基を有する任意のその後の誘導体上で可能であり得る。

【0043】

スキーム3に示すように、低温（ -78°C ）の乾燥テトラヒドロフラン中の置換2-プロペン酸9及びトリエチルアミンの溶液を、トリメチルアセチル塩化物で処理し、その後（S）-（+）-4-フェニル-2-オキサゾリジノンアニオン（n-ブチルリチウムにより生成した）で処理して、式10の化合物を得る。式10の化合物を、臭化銅（I）-硫化ジメチル複合体の存在下で適切なグリニャール試薬と反応させ、式11の化合物を得る。この変換で用いたグリニャール試薬は、式11の化合物に組み込まれるアリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含むことができる。最初に強塩基、例えばカリウムヘキサメチルジシラザンで処理し、その後2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホニルアジドで処理することにより、式11の化合物を式12の化合物に変換した。式12の化合物をジ-tert-ブチルジカーボネート及び木炭（charcoal）上のパラジウムの存在下で水素添加分解して、式13の化合物を得る。過酸化水素及び水酸化リチウムを用いた処理により、式13の化合物から式14の化合物を得た。

【化7】

スキーム3



【0044】

スキーム3に示すR9基は、アルキル又は置換アルキルのいずれかであることができる。R9が置換アルキルである場合に、R9基が化学的に未変形態で本発明で請求する化合物中に残存するように、置換基は分子の離れた部分でのその後の化学的変換において用いられる条件に対して非反応性であることができる。或いは、R9基は、その後の化学的変換の間の適切な時点で官能基が遊離され得る保護形態で存在する、潜在的に反応性の官能基を含むことができる。保護基の利用に関するより完全な説明については、Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Int

er scienceを参照のこと。

【0045】

スキーム3に示すR10基は、水素、アルキル、置換アルキル又はハロゲンのいずれかであることができる。

【0046】

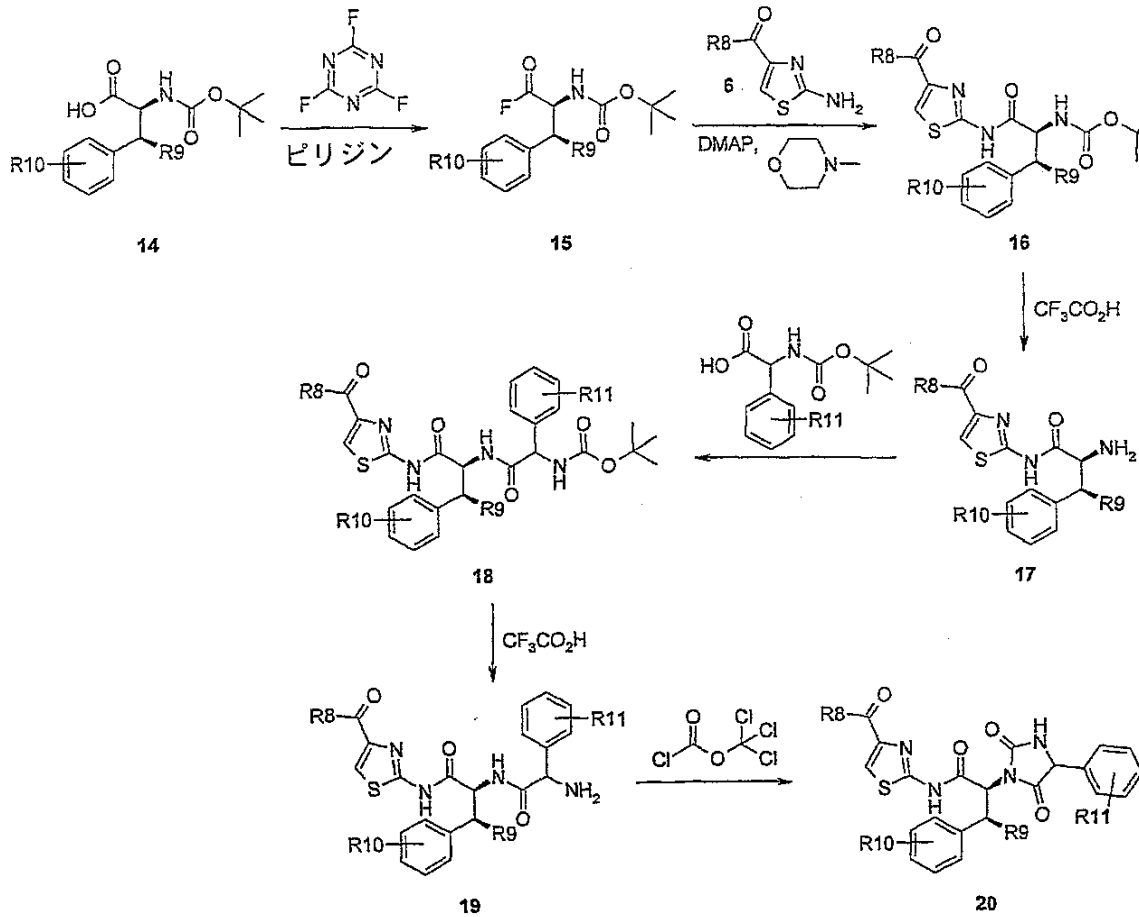
スキーム4に示すように、ジクロロメタン中のピリジンの存在下でフッ化シアヌル酸を用いて、式14の化合物を式15の酸フッ化物に変化させた。式15の化合物を、N-メチルモルホリンの存在下で式6の化合物を用いて処理し、この反応は4-ジメチルアミノピリジンの添加により触媒され、内部反応温度を100～120℃とするためにマイクロ波照射を用いた。式6の化合物は、既知の化合物（例えば、R8=OMe）であるか、又は既知の方法により調製される化合物であるか、又はスキーム1及び2において概説した方法により調製される化合物であることができる。この方法で、式16の化合物が得られた。式16の化合物はトリフルオロ酢酸を用いて脱保護され、式17の化合物を得た。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及びO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩を用いて、式17の化合物をα-アミノ酸誘導体、好ましくは鏡像異性的に濃縮されたフェニルグリシン誘導体（既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物のいずれか）と結合させ、式18の化合物を得た。用いるα-アミノ酸誘導体がフェニルグリシン誘導体である場合、R11はヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル化アミン、置換スルホン及びリン酸塩であることができる。α-アミノ酸誘導体が鏡像異性的に濃縮されたフェニルグリシン誘導体である場合、これらの化合物は、両方の光学異性体が商業的に入手可能である4-ヒドロキシフェニルグリシンから都合よく調製することができる。式18の化合物をトリフルオロ酢酸で処理し、tert-ブチルカルバメート保護基の除去により式19の化合物を得た。化合物19の化合物をジホスゲン及びジイソプロピルエチルアミンで処理し、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はテトラヒドロフランとトルエンの混合物などの溶媒中で式20の置換ヒダントインを得た。

10

20

【化 8】

スキーム 4



【0047】

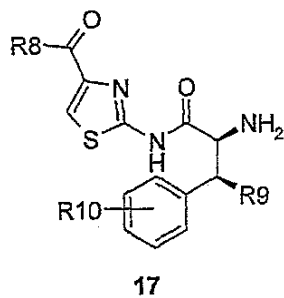
上記の反応のための反応条件は、ある程度変わり得る。

【0048】

本発明の式 I I の化合物の製造のための方法、

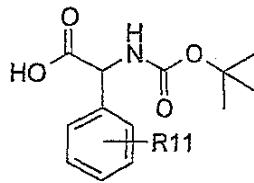
a) 式 17 の化合物

【化 9】



を、以下の式の化合物と反応させ

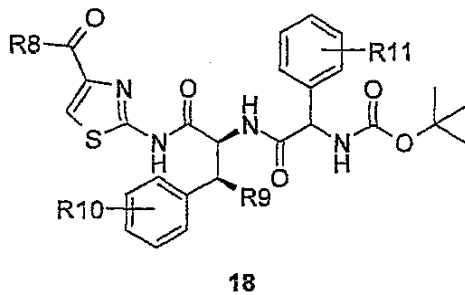
【化 1 0】



10

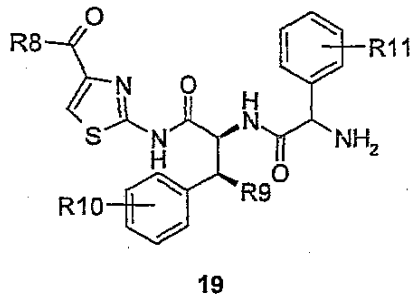
式 1 8 の化合物を得る

【化 1 1】



20

b) 式 1 8 の当該化合物を更に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応させ、式 1 9 の化合物を得る
【化 1 2】

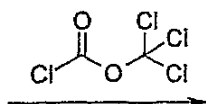


30

c) 式 1 9 の当該化合物を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロフランとトルエンの混合物から選択される溶媒中で、ジホスゲン及びジイソプロピルエチルアミンと反応させ、

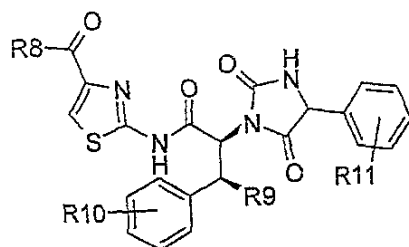
40

tert-ブチルカルバメート保護基を除去し
【化 1 3】



50

式 I I の化合物を得る
【化 1 4】



10

{式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上記の意味を有する}。

【0049】

上記の反応及び工程を実施するための方法は、当業界で知られているか、又は実施例から同様に推測することができる。出発物質は商業的に入手可能であり、或いは実施例に記載したものと類似の方法により生成することができる。

【実施例】

【0050】

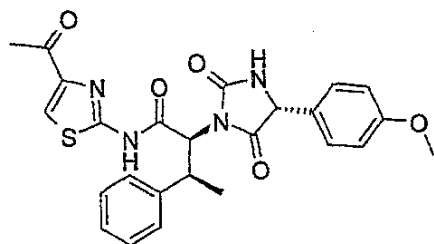
20

以下の実施例は本発明の好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。

実施例

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 1 5】



30

【0051】

段階(1a)～(1c)で概説した3段階の手順を用いて1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノンを調製し、その後段階(2)～(7)で概説した手順により(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミドに変換した。

40

【0052】

塩化スルフリル(97%の純度)(18.7mL、226mmol)を、60℃のベンゼン(80mL)中の2, 3-ブタンジオン(97%の純度)(20g、225mmol)の攪拌溶液に、1時間にわたって液滴により添加し、混合物をこの温度で一晩攪拌した。ベンゼンを減圧下で除去し、残留物を蒸留により精製し、黄色の液体として1-クロロ-2, 3-ブタンジオン(沸点=95～105℃(～10mmHg))を得た(16.2

50

g、60%)。

【0053】

エタノール(20.9 mL)中のチオ尿素(8.87 g、115 mmol)の攪拌混合物に、1-クロロ-2,3-ブタンジオン(13.90 g、115 mmol)を液滴により添加した(軽い発熱反応が生じた)。この混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、沈殿をエチルエーテル(2×)で洗った。黄褐色の固体を風乾し、その後高真空下で一晩乾燥させて、黄褐色の固体として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノン塩酸塩を得た(21.5 g、97%)。

【0054】

1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノン塩酸塩(5.6 g、29.1 mmol)を水(15 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。これに、17 Nの水酸化アンモニウム(15 mL、105 mmol)を液滴により加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、その後ろ過し、冷水(3×)、低温メタノール(3×50 mL)、エチルエーテル(3×10 mL)で洗った。最初にこの物質に空気を通し、その後減圧することにより沈殿を乾燥させ、淡黄色の固体として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノンを得た(2.6 g、57%)。

【0055】

(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸(1.94 g、6.93 mmol)及びピリジン(0.63 mL、7.74 mmol)を、-10℃のジクロロメタン(50 mL)に溶解した。フッ化シアヌル(1.80 mL、7.74 mmol)を液滴により添加した。この混合物を1時間攪拌し、冷水を添加した。この混合物をジクロロメタン(2×)で抽出した。有機抽出物を水、塩水で洗い、乾燥させた(硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、濁った油として、次の段階で用いる粗((1S, 2S)-1-フルオロカルボニル-2-フェニル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.2 g)を得た。

【0056】

粗((1S, 2S)-1-フルオロカルボニル-2-フェニル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.2 g、~6.93 mmol)、1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノン(1.0 g、7.0 mmol)、4-メチルモルホリン(1.56 mL、14 mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(10 mg、0.082 mmol)を、テトラヒドロフラン(20 mL)に溶解した。混合物を、120℃において15分間電子レンジで加熱した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、1.5 Mの硫酸水素カリウム、水及び塩水で洗った。乾燥(硫酸ナトリウム)後に、溶媒のろ過及び蒸発により、[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.8 g、89%)を黄色の泡として得た。

【0057】

[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.8 g、6.25 mmol)を氷浴中のジクロロメタン(42 mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(35 mL)を添加した。30分後に反応混合物を蒸発させ、残留物をヘキサン/エーテルで沈殿させた。この混合物を10分間激しく攪拌し、その後ろ過した。この固体を、重炭酸ナトリウム水溶液及びジクロロメタンの間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた(硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、白色の固体として(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミドを得た(1.9 g、95%)。

【0058】

(5) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミド(1.8 g、5.64 mmol)、(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン(Hyun, M. H.,

10

20

30

40

50

et al. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573-588. の手順により調製) (1.67 g、5.9 mmol)、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (2.35 g、6.2 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミンを、氷浴中のジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.84 g、6.2 mmol) を液滴により添加した。攪拌を0℃で30分間継続した。反応混合物は酢酸エチルで希釈し、この混合物を水及び塩水で洗った。有機層を等体積のジクロロメタンで希釈し、その最上部に硫酸ナトリウムの層を有するシリカゲルのパッドを通してろ過し、その後1:1の酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出した。溶媒の蒸発により白色固体を得、それをエーテル/ヘキサンを用いて粉末にし [(R)-[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピルカルバモイル]- (4-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た (3.1 g、97%)。

【0059】

(6) [(R)-[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピルカルバモイル]- (4-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.1 g、5.2 mmol) を、氷浴中のジクロロメタン (50 mL) 中で攪拌した。トリフルオロ酢酸 (50 mL) を添加し、この溶液を1時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、残留物をヘキサン/エーテルを用いて沈殿させた。この混合物を10分間激しく攪拌し、その後ろ過した。この固体を重炭酸ナトリウム水溶液及びジクロロメタンの間に分配させた。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、白色の固体として (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-2-アミノ-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミドを得た (2.7 g、90%の純度)。

【0060】

(7) テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-2-アミノ-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミド (2.7 g、90%の純度、5.2 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (4.2 mL、23.6 mmol) を、0℃で10分間にわたって、トルエン (50 mL) とテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物中のジホスゲンの溶液 (0.48 mL、4 mmol) に添加した。この混合物を0℃で20分間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。この混合物を水、塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発及びジクロロメタン中の0.4~1% v/vのメタノールを用いたシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーにより、白色の固体として、(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミドを得た (2.36 g、92%)。

HRMS: 観測値 (Obs.) 質量, 493.1538. 理論値 (Calcd.) 質量, 493.1540 (M+H)。

【0061】

実施例 2

実施例 1 に記載したものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド。

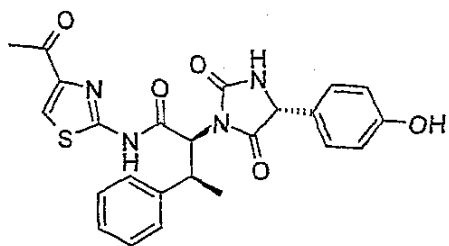
10

20

30

40

【化 1 6】



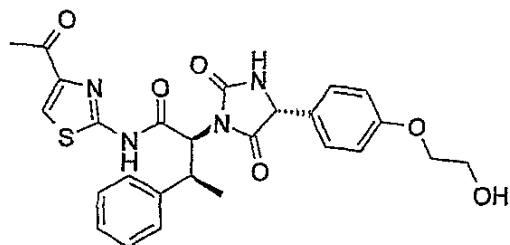
10

HRMS：観測値 質量，479.1385. 理論値 質量，479.1384 (M+H)。

【0062】

(2S, 3S)-N-(4-アセチルチアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-[4-(2-ヒドロキシーエトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミド。

【化 1 7】



20

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-〔4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル〕-酢酸 (実施例 1d で (R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、以下のように調製した。(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ヒドロキシフェニル)-酢酸 (2.67 g、10 mmol) (Salituro, G. M.; Townsend, C. A. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760-770.) を、氷浴中のジメチルホルムアミド (70 mL) に溶解した。水素化ナトリウム (0.88 g、鈹油中で 60%、22 mmol) を少しずつ添加した。この混合物を 1 時間で 10℃ まで温めた。ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 2-(2-ブロモエトキシ)-テトラヒドロピラン (1.7 mol、11 mmol) を液滴により添加した。この反応混合物を 24 時間攪拌し、その後冷水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を氷浴中で冷却し、1.5 M の硫酸水素カリウム水溶液を用いて pH = 2~3 まで酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル (5×) で抽出し、水 (5×)、塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、固体の白色の泡として、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-〔4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル〕-酢酸 (3.2 g、82%) を得た。

30

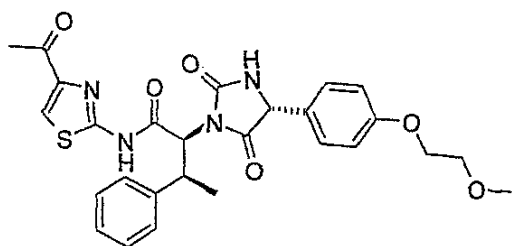
40

HRMS：観測値 質量，523.1645. 理論値 質量，523.1646 (M+H)。

c) (2S, 3S)-N-(4-アセチルチアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミド。

50

【化 18】



10

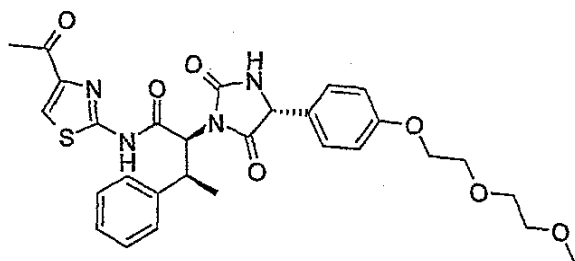
(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例1dの(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた)を、実施例2bの(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

HRMS: 観測値 質量, 537.1803. 理論値 質量, 537.1803 (M+H)。

【0063】

d) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-((R)-4-{4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-フェニル}-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-フェニル-ブチルアミド。 20

【化 19】



30

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸(実施例1dの(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた)を、実施例2bの(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

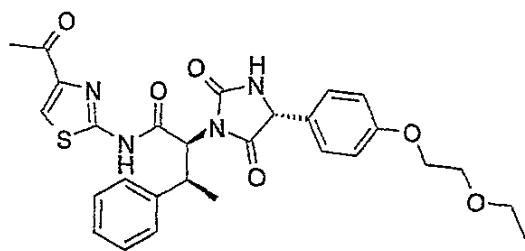
HRMS: 観測値 質量, 581.2067. 理論値 質量, 581.2065 (M+H)。

40

【0064】

e) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 2 0】



10

(R)-tert-butyl 4-((2-ethoxyethoxy)phenyl)thioacetate (実施例 1 d の (R)-tert-butyl 4-((2-ethoxyethoxy)phenyl)thioacetate の代わりに用いた) を、実施例 2 b の (R)-tert-butyl 4-((2-ethoxyethoxy)phenyl)thioacetate の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

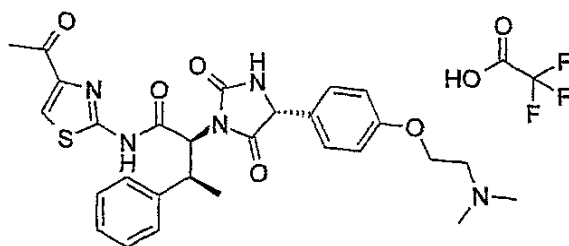
HRMS: 観測値 質量, 551.1963. 理論値 質量, 551.1959 (M+H)。

【0065】

f) (2S, 3S)-N-(4-acetylthiazol-2-yl)-2-((R)-4-((4-((2-dimethylaminoethoxy)phenyl)-2,5-dioxazol-1-yl)-3-phenyl)butyl)amide, trifluoroacetate salt.

20

【化 2 1】



30

(R)-tert-butyl 4-((2-dimethylaminoethoxy)phenyl)thioacetate (実施例 1 d の (R)-tert-butyl 4-((2-dimethylaminoethoxy)phenyl)thioacetate の代わりに用いた) を、実施例 2 g の (R)-tert-butyl 4-((2-dimethylaminoethoxy)phenyl)thioacetate の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

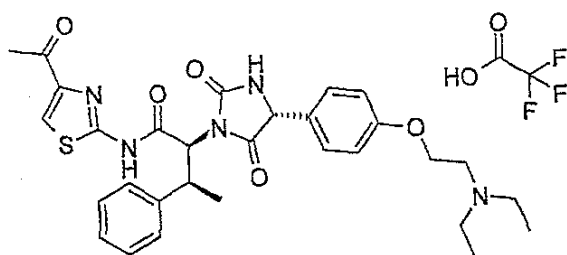
HRMS: 観測値 質量, 550.2117, 理論値 質量, 550.2119 (M+H)。

40

【0066】

g) (2S, 3S)-N-(4-acetylthiazol-2-yl)-2-((R)-4-((4-((2-diethylaminoethoxy)phenyl)-2,5-dioxazol-1-yl)-3-phenyl)butyl)amide, trifluoroacetate salt.

【化 2 2】



10

(R)-tert-butyl 4-(2-diethylaminoethoxy)phenylcarbamate (実施例 1 d の (R)-tert-butyl 4-(2-diethylaminoethoxy)phenylcarbamate の代わりに用いた) を、以下のように調製した：

【0067】

無水 N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の水素化ナトリウム (43.8 mg, 95% Aldrich) の懸濁液に、0℃で (R)-tert-butyl 4-(2-diethylaminoethoxy)phenylcarbamate (200.0 mg, 0.749 mmol) の溶液を液滴により添加した。添加後に、この反応混合物を周囲温度で 20 分間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 2-ブロモエチル-N, N-ジエチルアミン塩酸塩 (234 mg, 0.91 mmol) の冷却溶液を、水素化ナトリウム (23 mg, 1.00 mmol) で処理し、その後 0℃で上記の懸濁液にゆっくり添加した。反応混合物を 1 N の塩酸水溶液に注ぎ入れる前に、周囲温度で 17 時間攪拌した。得られた混合物を凍結乾燥し、更なる精製をせずに用いる生成物 (無機塩が混入した) を得た (619.5 mg)。

20

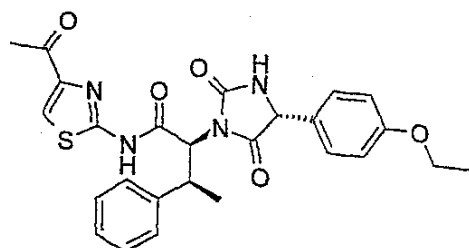
HRMS：観測値 質量, 578.2430, 理論値 質量, 578.2432 (M+H)。

【0068】

h) (2S, 3S)-N-(4-acetyl-2-azobenzyl)-2-[(R)-4-(4-ethoxyphenyl)-2,5-dioxazolidin-1-yl]-3-phenylbutanamide。

30

【化 2 3】



40

(R)-tert-butyl 4-(2-diethylaminoethoxy)phenylcarbamate (実施例 1 d) の (R)-tert-butyl 4-(2-diethylaminoethoxy)phenylcarbamate の代わりに用いた) を、実施例 2 b) の (R)-tert-butyl 4-(2-diethylaminoethoxy)phenylcarbamate の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

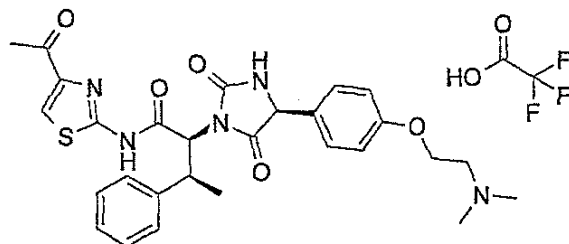
HRMS：観測値 質量, 507.1696, 理論値 質量, 507.1697 (M+H)。

50

【0069】

i) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(S)-4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド, トリフルオロ-酢酸塩。

【化24】



10

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(S)-4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミドを、実施例2fに記載した調製における最後の段階の後に、微量異性体として単離した。

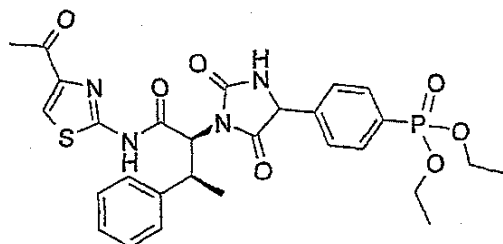
HRMS: 観測値 質量, 550.2118, 理論値 質量, 550.2119 (M+H)。

20

【0070】

j) (4-{1-[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-フェニル)-ホスホン酸ジエチルエステル。

【化25】



30

(±)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-フェニルホスホン酸ジエチルエステル}-酢酸(実施例1dの(R)-N-(tert-ブチルオキシカルボニル-(4-メトキシフェニルグリシン)の代わりに用いた)を、以下のように調製した。

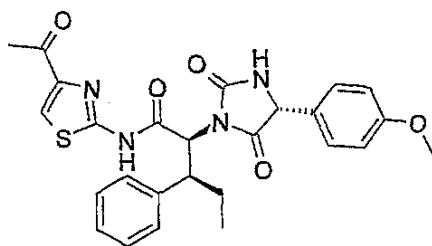
【0071】

40

(1) 乾燥ジクロロメタン(60mL)中の(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ヒドロキシフェニル)-酢酸ベンジルエステル(J. Med. Chem. 1991, 34, 956-968に記載されたとおりに調製した)(2.0g, 5.60mmol)に、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド)(4.03g, 11.28mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加えた。この反応混合物を、室温で48時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、10%の炭酸カリウム水溶液(2×)、水及び塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、そして最初にヘキサン中の50%の塩化メチレンで溶出し、その後ヘキサン中の30%の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより生成物を精製し、tert-ブトキシカルボニルアミ

50

【化 27】



10

【0075】

(1) -78°C の窒素下で、無水テトラヒドロフラン (120 mL) 中の2-ペンタン酸 (5.44 g、54 mmol) 及びトリエチルアミン (6 g、60 mmol) の溶液に、トリメチルアセチル塩化物 (7.36 mL、60 mmol) を添加した。この反応混合物を -78°C で10分間攪拌し、その後 -78°C まで再び冷却した。同時に、 -78°C の窒素下で、無水テトラヒドロフラン (130 mL) 中の(S) - (+) - 4-フェニル-2-オキサゾリジノン (8.86 g、54 mmol) の溶液で充填した別個のフラスコに、n-ブチルリチウム (22 mL、54 mmol、ヘキサン中で2.5 M) の溶液を液滴により添加した。この混合物を -78°C で20分間攪拌し、その後 -78°C のその混合無水物を含む反応フラスコにカニューレにより移した。この反応混合物を 0°C で1時間攪拌し、その後室温まで温め、18時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) で冷却し、減圧下で元の体積の約半分まで濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。残りの混合物を、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を分離、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残留物を2:1の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡として、(S) - 3 - ((E) - ペンター-2-エノイル) - 4-フェニル-オキサゾリジン-2-オン (9.9 g、75%) を得た。

20

【0076】

(2) -10°C で、乾燥テトラヒドロフラン (150 mL) 中の臭化銅 (I) 硫化ジメチル複合体 (12.4 g、60.6 mmol) の懸濁液に、フェニルマグネシウム塩化物溶液 (30.3 mL、60.6 mmol、テトラヒドロフラン中で2 M) を添加した。反応混合物を -10°C で1時間攪拌し、その後テトラヒドロフラン (100 mL) 中の(S) - 3 - ((E) - ペンター-2-エノイル) - 4-フェニル-オキサゾリジン-2-オン (9.9 g、40.4 mmol) の溶液をカニューレにより液滴によって添加した。反応混合物を -10°C で0.5時間攪拌し、その後室温で2時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 mL) で冷却し、減圧下でその体積の半分まで濃縮した。この混合物を酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この残留物を、2:1の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、室温でのスタンディング (standing) で凝固される無色の油として(S) - 4-フェニル-3 - ((R) - 3-フェニル-ペンタノイル) - オキサゾリジン-2-オンを得た (9.56 g、73%)。

30

40

【0077】

(3) 乾燥テトラヒドロフラン (200 mL) 中の(S) - 4-フェニル-3 - ((R) - 3-フェニル-ペンタノイル) - オキサゾリジン-2-オン (8.81 g、27.2 mmol) の溶液に、 -78°C で窒素下において、カリウムヘキサメチルジシラジド (hexamethyldisilazide) (45 mL、40.8 mmol、テトラヒドロフラン中で0.91 M) を添加した。反応混合物を -78°C で1時間攪拌し、その後テトラヒドロフラン (200 mL) 中の2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニ

50

ルアジド (9.6 g、31 mmol) の予冷した溶液を、 -78°C でカニューレにより液滴により添加した。反応混合物を -78°C で 1.5 時間攪拌し、その後酢酸 (7.5 g、125 mmol) を添加した。反応混合物を水浴において 35°C まで温め、2 時間攪拌し、そしてその時間の間、薄層クロマトグラフィー分析は、主な成分として所望の生成物の形成を示した。反応混合物をより小さな体積まで濃縮し、その後水に注ぎ、酢酸エチル ($2 \times 200\text{ mL}$) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、2 : 1 のジクロロメタン / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体として (S) - 3 - ((2S, 3S) - 2 - アジド - 3 - フェニル - ペンタノイル) - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オンを得た。ヘキサンを用いた酢酸エチル溶液の沈殿による更なる精製は、白色の固体としての生成物を生み出した (6.08 g、36%)。

10

【0078】

(4) 酢酸エチル中 (100 mL) の (S) - 3 - ((2S, 3S) - 2 - アジド - 3 - フェニル - ペンタノイル) - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (4.0 g、11 mmol) 及び *tert*-ブチルジカーボネート (4.8 g、22 mmol) の溶液に、炭素 (2 g) 上の 10% のパラジウムを窒素下で添加した。得られた懸濁液を、水素の雰囲気下 (55 psi) において、Parr 装置中で、20 時間激しく振盪した。その後、この混合物をセライトの短いパッドを通してろ過し、その後ろ液を濃縮した。残留物を 1 : 4 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡として [(1S, 2S) - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 2 - フェニル - ブチル] - カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得た (4.38 g、90%)。

20

【0079】

(5) テトラヒドロフランと水の混合物 (3 : 1、60 mL) 中の [(1S, 2S) - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - 2 - フェニル - ブチル] - カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの溶液 (4.38 g、10 mmol) に、水中の過酸化水素の溶液 (11 mL, 100 mmol、30%) 及び水酸化リチウム - 水和物 (1.23 g、30 mmol) の水溶液 (15 mL) を連続的に添加した。反応混合物を -10°C で攪拌し、反応の進行を薄層クロマトグラフィーにより測定した。3 時間後に、TLC 分析は、出発物質のほぼ完全な消費を示した。

30

飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) を添加した。この混合物を減圧下で元の体積の半分まで濃縮し、テトラヒドロフランを除去し、その後ジクロロメタン ($2 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。水層を分離し、クエン酸水溶液で $\text{pH} = 2 \sim 3$ まで酸性化し、酢酸エチル ($2 \times 300\text{ mL}$) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色の泡として (2S, 3S) - 2 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ペンタン酸を得た (1.7 g、58%)。

【0080】

(6) 実施例 1 に記載のものと類似の方法において、(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ペンタン酸 (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - アミド (R04922706) を、(2S, 3S) - 2 - *tert*-ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ペンタン酸及び 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノンから調製した。

40

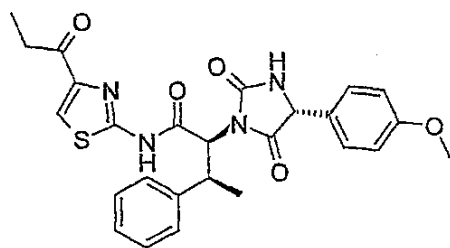
HRMS : 観測値 質量, 507.1701. 理論値 質量, 507.1697 (M+H)。

実施例 4

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシーフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

50

【化 28】



10

【0081】

(1) ピリジン (1000mol) 中の 2-アミノ-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (Kumar, R.; Rai, D. et al. Heterocyclic Communications 2002, 8, 521-530) (34.44g, 0.20mol) 及び 2-tert-ブチルジカーボネート (65.47g, 0.30mol) を、還流しながら 4.5 時間加熱した。追加の 2-tert-ブチルジカーボネート (65.47g, 0.30mol) を添加し、1.5 時間還流を継続した。反応混合物を、酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を水で良く洗い、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。3:1 の酢酸エチル/ジクロロメタンを用いたシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーは、黄褐色の固体として 2-tert-ブチルジカルボニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを得た (52.35g, 96%)。

20

【0082】

(2) 水酸化リチウム一水和物 (20.16g, 0.48mol) を、テトラヒドロフラン (800mL) と水 (200mL) の混合物中の 2-tert-ブチルジカルボニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (52.35g, 0.192mol) の攪拌溶液に添加した。この混合物を一晩攪拌した。1N の塩酸水溶液 (480mL) を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。その後、この混合物を水で希釈し、ろ過した。この固体を水、エーテルで洗い、一晩乾燥させて、2-tert-ブチルジカルボニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸 (43.9g, 94%) を得た。

30

【0083】

テトラヒドロフラン中の 2-tert-ブチルジカルボニルアミノ-チアゾール-4-カルボン酸 (14g, 0.0573mol) 及び N-メチルモルホリン (5.79g, 0.0573mol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.59g, 0.0573mol) 及び トリエチルアミン (5.59g, 0.0573mol) を添加し、その混合物を 3 日間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルを添加した。反応混合物を 1N の塩酸水溶液で洗い、その後飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗った。乾燥 (硫酸マグネシウム) 及び蒸発の後に、黄褐色のタールとして [4-(メトキシ-メチル-カルバモイル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (14.5g, 88%) を得た。

40

【0084】

(4) エチルマグネシウム塩化物の溶液 (126mL, 0.252mol, テトラヒドロフラン中で 2M) を攪拌し、ドライアイス/アセトン浴上で -70℃ まで冷却した。テトラヒドロフラン (200mL) 中の [4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-チアゾール-2-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (14.5g, 0.0504mol) の溶液を、およそ 5 分かけて液滴により添加した。この混合物を 1 時間攪拌した。冷却槽を除去し、攪拌を更に 2 時間継続した。この混合物を、氷と飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物中に注ぎ、その後酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を混合し、塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させて、白色の固体を得、それを 4:1

50

の酢酸エチル／ジクロロメタンで溶出するシリカゲルの350gのパッド上でのクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（7.09g、55%）を得た。

【0085】

(5) （4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（5.0g、19.5mmol）を、0℃のジクロロメタン（100mL）に懸濁した。トリフルオロ酢酸（100mL）を添加し、この混合物を0℃で1.5時間攪拌した。冷却槽を除去し、減圧下での反応混合物の濃縮の前に1時間攪拌を継続した。残留物をエーテルを用いて粉末にし、ろ過した。この固体を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の混合物に溶解した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、1-（2-アミノ-チアゾール-4-イル）-プロパン-1-オン（2.3g、75%）を得た。

【0086】

(6) 実施例1に記載のものと類似の方法において、（2S, 3S）-2-〔（R）-4-（4-メトキシフェニル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニル-N-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-ブチルアミドを、（2S, 3S）-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-ブチル酸酪酸及び1-（2-アミノ-チアゾール-4-イル）-プロパン-1-オンから調製した。

HRMS：観測値 質量, 507.1697. 理論値 質量, 507.1097 (M+H)。

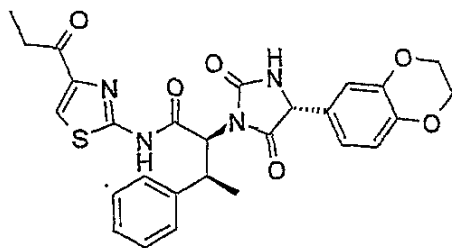
【0087】

実施例5

実施例4に記載したものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) （2S, 3S）-N-（4-アセチル-チアゾール-2-イル）-2-〔（R）-4-（2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニル-N-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-ブチルアミド。

【化29】



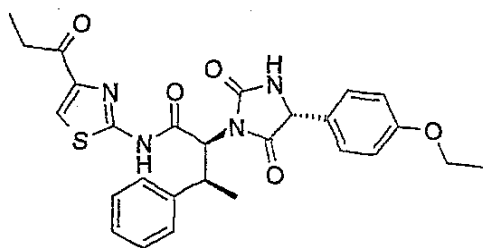
Bohme, E. H. W. et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412により記載されている手順に従って、（2R）-tert-ブトキシカルボニルアミノ-（2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル）-酢酸を調製した。

HRMS：観測値 質量, 535.1645. 理論値 質量, 535.1646 (M+H)。

【0088】

b) （2S, 3S）-2-〔（R）-4-（4-エトキシフェニル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニル-N-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-ブチルアミド。

【化 30】



10

(R)-tert-butyl 4-ethoxyphenylcarbamate-2,5-dioxazolidinone-1-yl-3-phenyl-N-(4-propionyl-1H-thiazol-2-yl)-2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-2H-pyridine-1-carboxylate (実施例 1 d)における (R)-tert-butyl 4-ethoxyphenylcarbamate-2,5-dioxazolidinone-1-yl-3-phenyl-N-(4-propionyl-1H-thiazol-2-yl)-2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-2H-pyridine-1-carboxylate の代わりに用いた) を、実施例 2 b)における (R)-tert-butyl 4-ethoxyphenylcarbamate-2,5-dioxazolidinone-1-yl-3-phenyl-N-(4-propionyl-1H-thiazol-2-yl)-2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-2H-pyridine-1-carboxylate の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

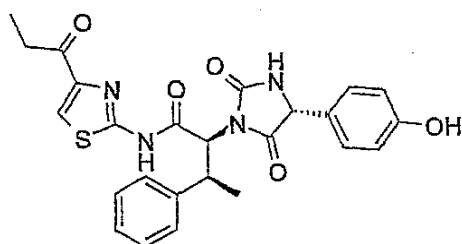
HRMS: 観測値 質量, 611.2166. 理論値 質量, 611.2170 (M+H).

【0089】

c) (2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-hydroxyphenyl)-2,5-dioxazolidinone-1-yl]-3-phenyl-N-(4-propionyl-1H-thiazol-2-yl)-2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-2H-pyridine-1-carboxylate.

20

【化 31】



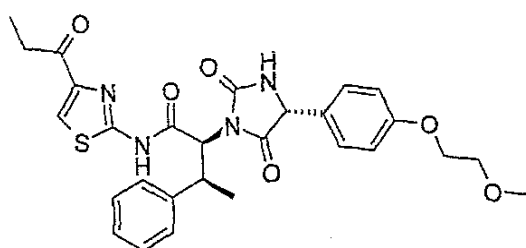
30

LR-MS: 493 (M+H).

【0090】

d) (2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinone-1-yl]-3-phenyl-N-(4-propionyl-1H-thiazol-2-yl)-2-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-2H-pyridine-1-carboxylate.

【化 32】



40

50

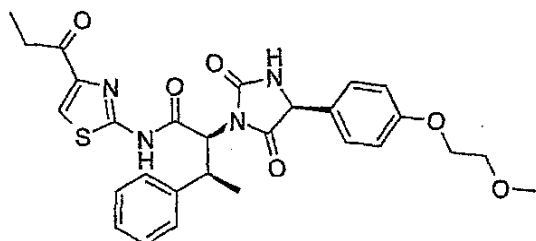
(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例1dにおける(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた)を、実施例2bにおける(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

HRMS: 観測値 質量, 551.1958. 理論値 質量, 551.1959 (M+H)。

【0091】

e) (2S, 3S)-2-{(S)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミドを、(2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミドの合成からの副産物として単離した。

【化33】

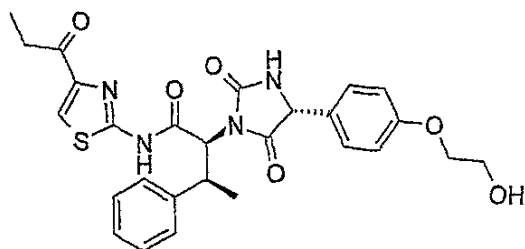


HRMS: 観測値 質量, 551.1692. 理論値 質量, 551.1959 (M+H)。

【0092】

f) (2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化34】



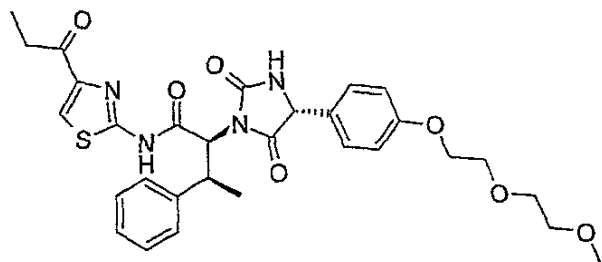
(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸(実施例1dにおける(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた)を、実施例2bにおいて調製した。

HRMS: 観測値 質量, 537.1804. 理論値 質量, 537.1803 (M+H)。

【0093】

g) (2S, 3S) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [2 - (2-メトキシ-エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-N - (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド。

【化35】



10

(R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (2-メトキシ-エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

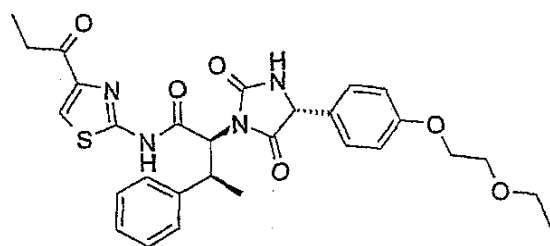
20

HRMS: 観測値 質量, 595.2217. 理論値 質量, 595.2221 (M+H)。

【0094】

h) (2S, 3S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2-エトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N - (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド。

【化36】



30

(R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2-エトキシ-エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

40

HRMS: 観測値 質量, 565.2120. 理論値 質量, 565.2116 (M+H)。

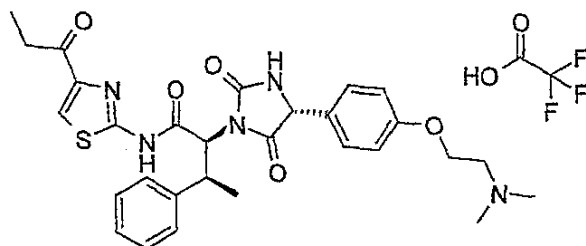
【0095】

i) (2S, 3S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N - (

50

4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド、トリフルオロ酢酸塩。

【化37】



10

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例1dにおける(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた)を、実施例2gにおける(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

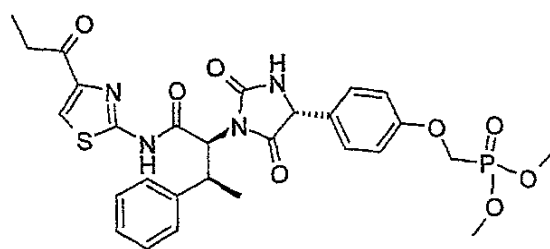
HRMS: 観測値 質量, 564.2266, 理論値 質量, 564.2275 (M+H)。

20

【0096】

j) (4-{(R)-2,5-ジオキソ-1-[(1S,2S)-2-フェニル-1-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシメチル)-ホスホン酸ジメチルエステル。

【化38】



30

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-フェノキシメチル}-ホスホン酸ジメチルエステル}-酢酸(実施例1における(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた)を、実施例8hに記載したように調製した。

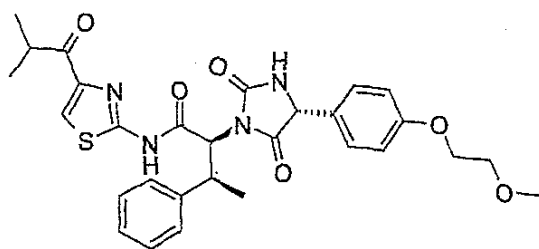
40

HRMS: 観測値 質量, 615.1670. 理論値 質量, 615.1673 (M+H)。

【0097】

k) (2S,3S)-N-(4-イソブチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 39】



10

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例1dにおける(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた)を、実施例2bにおける(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

【0098】

1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(実施例1cにおける1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-エタノン の代わりに用いた)を、実施例4における1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-プロパン-1-オンの合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

20

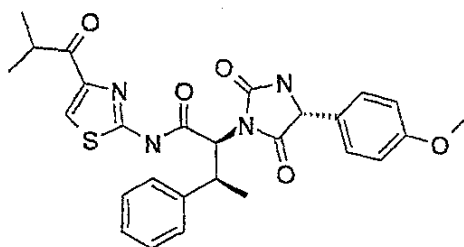
HRMS: 観測値 質量, 565.2116. 理論値 質量, 565.2116 (M+H)。

【0099】

1) (2S, 3S)-N-(4-イソブチルチアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミド。

【化 40】

30



40

1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(実施例1cにおける1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-エタノン の代わりに用いた)を、実施例4における1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-プロパン-1-オンの合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

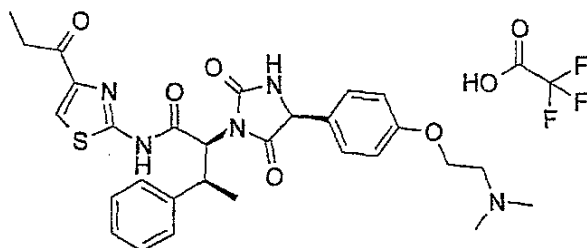
HRMS: 観測値 質量, 521.1852. 理論値 質量, 521.1853 (M+H)。

【0100】

m) (2S, 3S)-2-{(S)-4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニルチアゾール-2-イル)-ブチルアミド、トリフルオロ酢酸。

50

【化 4 1】



10

(2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを、実施例 5 i において記載した調製における最後の段階の後に、微量異性体として単離した。

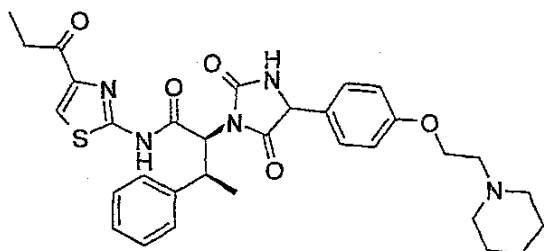
HRMS : 観測値 質量, 564. 2274, 理論値 質量, 564. 2275 (M+H)。

【0101】

n) (2S, 3S) - 2 - { 2, 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

20

【化 4 2】



30

【0102】

(1) 乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (35 mL) 中の (R) - N - (tert-ブチルオキシカルボニル - (4-ヒドロキシフェニルグリシン) (1 g, 3.74 mmol) の溶液を、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中で60%の懸濁液) (470 mg, 11.97 mmol) を用いて処理した。10分後に、反応混合物を室温まで温め、その温度で更に10分間攪拌し、その後1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 (720 mg, 2.93 mmol) 及びヨウ化カリウム (310 mg, 1.87 mmol) で処理した。15分間の攪拌後に、追加の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を添加し、得られたスラリーを27.5時間攪拌した。その後、反応混合物を酢酸エチルと水の間に分配し、水層を1Nの塩酸水溶液でpH=7に調節した。その後、水層を凍結乾燥して固体の残留物を得、それをテトラヒドロフランに懸濁し、ろ過した。その固体をテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) (2×) で洗い、混合したろ液を濃縮して、粗 (R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ - [4-(2-ピペリジン-1-イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (1.9 g) を得た。それは、更なる生成をせずに直ちに用いた。

40

【0103】

(2) (R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ - [4-(2-ピペリジン-1

50

ーイルーエトキシ)ーフェニル]ー酢酸(740mg、 $\sim 1.96\text{mmol}$)を、テトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、0℃で(2S, 3S)ー2ーアミノー3ーフェニルーNー(4ープロピオニルーチアゾールー2ーイル)ーブチルアミド(250mg、0.78mmol)(実施例4に記載のように調製した)を添加し、その後1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩(180mg、0.94mmol)を添加した。反応混合物を、室温までゆっくりと温めた。3.5時間の攪拌後に、追加の(R)ーtertーブトキシカルボニルアミノー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ー酢酸(320mg、 $\sim 0.85\text{mmol}$)を反応混合物に添加した。更に1.5時間の攪拌の後に、追加のアリコートの(R)ーtertーブトキシカルボニルアミノー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ー酢酸(300mg、 $\sim 0.82\text{mmol}$)を、追加の1ー[3ー(ジメチルアミノ)プロピル]ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩(90mg、 4.72mmol)と共に反応混合物に添加した。更に1時間の室温での攪拌の後に、反応混合物を酢酸エチルと塩水の間に分配し、有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そして得られた残留物を、最初に酢酸エチルで溶出し、その後0～10%のメタノールを含むジクロロメタンを用いて濃度勾配溶出をする、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体として、{(R)ー[(1S, 2S)ー2ーフェニルー1ー(4ープロピオニルーチアゾールー2ーイルカルバモイル)ープロピルカルバモイル]ー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーメチル}ーカルバミン酸tertーブチルエステルが得られた(120mg、24%)。

HRMS：観測値 質量, 678.3323. 理論値 質量, 678.3320 (M+H)。

【0104】

(3) {(R)ー[(1S, 2S)ー2ーフェニルー1ー(4ープロピオニルーチアゾールー2ーイルカルバモイル)ープロピルカルバモイル]ー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーメチル}ーカルバミン酸tertーブチルエステル(110mg、 0.16mmol)を、0℃でジクロロメタン(5mL)中のトリフルオロ酢酸の30%v/v溶液に溶解した。1.5時間の攪拌の後に、反応混合物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を固体重炭酸ナトリウムの添加によりpH=8に調節した。水層を再び酢酸エチル(2×)で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗(2S, 3S)ー2ー{(R)ー2ーアミノー2ー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーアセチルアミノ}ー3ーフェニルーNー(4ープロピオニルーチアゾールー2ーイル)ーブチルアミドを得た。それは、更なる精製をせずに直ちに用いた。

【0105】

(4) 粗(2S, 3S)ー2ー{(R)ー2ーアミノー2ー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーアセチルアミノ}ー3ーフェニルーNー(4ープロピオニルーチアゾールー2ーイル)ーブチルアミド($\sim 0.16\text{mmol}$)を、ジイソプロピルエチルアミン(142μL、105mg、 0.81mmol)を含むテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、0℃でテトラヒドロフラン(15mL)中のジホスゲン(14μL、23mg、 0.12mmol)の溶液にカニューレにより移した。反応混合物を20分間攪拌し、その後酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、最初に酢酸エチルで溶出し、その後0～10%のメタノールを含むジクロロメタンを用いて濃度勾配溶出をする、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。過剰のヘキサンを用いてジクロロメタンから単離した沈殿は、白色の固体として(2S, 3S)ー2ー{2,5ージオキサー4ー[4ー(2ーピペリジンー1ーイルーエトキシ)ーフェニル]ーイミダゾリジンー1ーイル}ー3ーフェニルーNー(4ープロピオニルーチアゾールー2ーイル)ーブチルアミドを与えた(26mg、27%)。

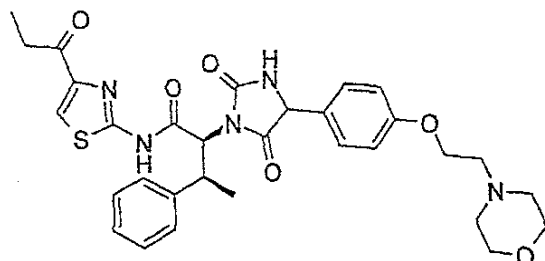
HRMS：観測値 質量, 604.2591. 理論値 質量, 604.2588 (M+

H)。

【0106】

O) (2S, 3S) - 2 - {4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化43】



10

【0107】

乾燥N, N - ジメチルホルムアミド (70 mL) 中の (R) - N - (tert - ブチルオキシカルボニル - (4 - ヒドロキシフェニルグリシン) (1 g, 3.74 mmol) の溶液を、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中で60%の懸濁液) (470 mg, 11.97 mmol) で処理した。10分後に、反応混合物を室温まで温め、更にその温度で10分間攪拌し、その後N - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (720 mg, 2.93 mmol) 及びヨウ化カリウム (61 mg, 0.37 mmol) で処理した。反応混合物を周囲温度で27.5時間攪拌し、その後酢酸エチルと水の間に分配させた。水層を、1Nの塩酸水溶液でpH = 7に調節した。その後、水層を凍結乾燥して固体の残留物を得、それをテトラヒドロフランに懸濁し、ろ過した。その固体をテトラヒドロフラン (2×) で洗い、混合したろ液を濃縮し、粗 (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸を得た。それは、更なる精製をせずに直ちに用いた。

20

【0108】

(2) (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (~2.93 mmol) をテトラヒドロフラン (60 mL) に溶解し、0℃で (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド (500 mg, 1.58 mmol) (実施例4に記載のように調製した) を添加し、その後1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (600 mg, 3.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温までゆっくりと温めた。5.5時間の攪拌後に、反応混合物を酢酸エチルと塩水の間に分配し、有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、最初に酢酸エチルで溶出し、その後0~10%のメタノールを含むジクロロメタンを用いて濃度勾配溶出をする、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体として、{(R) - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピルカルバモイル] - メチル} - カルバミン酸 - tert - ブチルエステルを得た (146 mg, 14%)。

30

40

HRMS: 観測値 質量, 680.3118. 理論値 質量, 680.3113 (M+H)。

【0109】

(3) {(R) - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバ

50

モイル) - プロピルカルバモイル] - メチル} - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル (0.19 mmol) を、0℃でジクロロメタン (5 mL) 中のトリフルオロ酢酸の 30% v/v 溶液に溶解した。2 時間の攪拌後に、反応混合物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を、固体の重炭酸ナトリウムにより pH = 8 に調節した。水層を、再び酢酸エチル (2×) で抽出した。混合した有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過紙、減圧下で濃縮して、粗 (2S, 3S) - 2 - { (R) - 2 - アミノ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - アセチルアミノ} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを得た。これは、更なる精製をせずに直ちに用いた。

【0110】

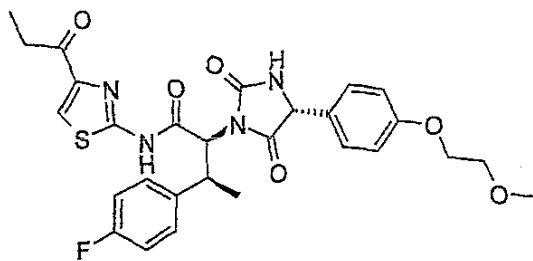
(4) 粗 (2S, 3S) - 2 - { (R) - 2 - アミノ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - アセチルアミノ} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド (~0.19 mmol) を、ジイソプロピルエチルアミン (160 μL, 122 mg, 0.94 mmol) を含むテトラヒドロフラン (10 mL) 中に溶解し、0℃でテトラヒドロフラン (15 mL) 中のジホスゲン (16 μL, 26 mg, 0.13 mmol) の溶液にカニューレにより移した。反応混合物を 20 分間攪拌し、その後酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中の 0~100% 酢酸エチルで濃度勾配溶出をするシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、単離した物質を更に、酢酸エチルで溶出するシリカゲルを用いた予備薄層クロマトグラフィーにより精製した。過剰のヘキサンを用いたジクロロメタンからの単離した生成物の沈殿により、オフホワイトの固体として (2S, 3S) - 2 - {4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを得た (32 mg, 29%)。

HRMS: 観測値 質量, 606.2384. 理論値 質量, 606.2381 (M+H)。

【0111】

p) (2S, 3S) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - N - (4 - プロピロニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化44】



(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 酪酸を、実施例 3 に記載した (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ペンタン酸の合成と類似の方法により調製した。

HRMS: 観測値 質量, 569.1866. 理論値 質量, 569.1865 (M+H)。

【0112】

q) (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル)

10

20

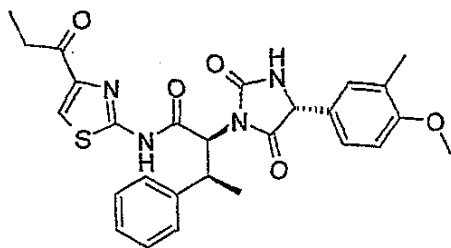
30

40

50

ー 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル] - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド。

【化 4 5】



10

【0113】

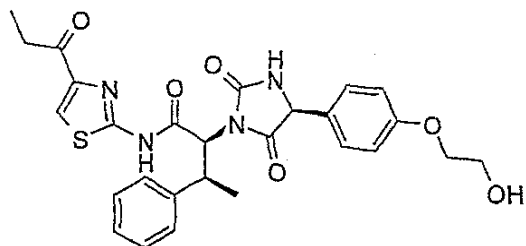
(R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ - (4-メトキシ-3-メチル-フェニル) - 酢酸を、実施例 8 g に記載したように調製した。

HRMS: 観測値 質量, 543.1672. 理論値 質量, 543.1672 (M+H)。

【0114】

r) (2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド。

【化 4 6】



30

(R) - 4-ヒドロキシフェニルグリシンの代わりに (S) - 4-ヒドロキシフェニルグリシンを用いたことを除いて、(2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル} - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド (実施例 5 f) と類似の方法において調製した。

HRMS: 観測値 質量, 537.1802. 理論値 質量, 537.1803 (M+H)。

【0115】

s) (2S, 3S) - 2 - ((R) - 2, 5-ジオキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル) - 3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド。

40

CC(=O)c1cc(C2=NC(=O)[C@H](C3=CC=CC=C3)N2)c(s1)N4C(=O)[C@@H](C)N(C5=CC=CC=C5)C4=O

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-フェニルグリシンを用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。

【 0 1 1 6 】

20

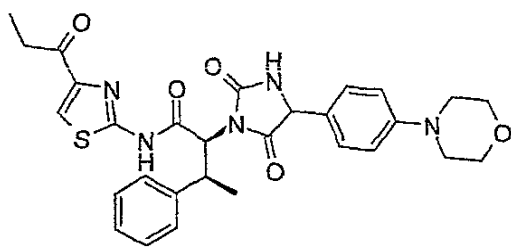
CC(=O)c1cc(C(=N1)NC(=O)[C@H](C)c2ccccc2)nc3ccccc3

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりにtert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルアミノフェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。

【 0 1 1 7 】

40

【化 4 9】



10

(R) -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシの代わりに、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-酢酸、4-チオメチルベンズアルデヒドの代わりに4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒドを用いたことを除いて、実施例9、段階1に記載したのと類似の方法で調製した。4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒドを、以下のように調製した：

【0118】

2-(4-ヨード-フェニル)-[1,3]ジオキソラン(960mg、3.477mmol)、18-クラウン-6 エーテル(1.021g、3.85mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加化合物(36.35mg、0.0348mmol)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1-1'-ビナフチル(65.54mg、0.104mmol)及びナトリウム-tert-ブトキシド(447.9mg、4.52mmol)の混合物を、アルゴンで完全に脱ガスした。この混合物にアルゴン下で、乾燥テトラヒドロフラン(8mL)中の新たに蒸留したモルホリン(324.6mg、3.651mmol)のアルゴン脱ガス溶液を添加した。それを室温で2時間攪拌し、その後2時間還流するために加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)中に取り入れ、水(3×50mL)で洗い、酢酸エチル(50mL)で逆抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、残留物を濃縮した(1.06g)。残留物を、ヘキサン中の0~25%の酢酸エチルで5%段階において濃度勾配溶出する、メタノール非活性化シリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーにより精製した。4-(4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フェニル)-モルホリンを、ヘキサン中の20~25%酢酸エチルを用いてカラムから溶出した。濃縮により、4-(4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フェニル)-モルホリンを黄褐色の固体として得た(690mg、84.3%)。

20

30

【0119】

メタノール(5mL)中の4-(4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フェニル)-モルホリン(690mg、2.933mmol)を、10滴の濃縮塩酸水溶液を用いて処理した。この混合物を、室温で1時間攪拌した。この溶液に、5滴の水を添加し、周囲温度で2時間攪拌を継続した。その後、この溶液を酢酸エチル(50mL)中に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウム(2×50mL)で洗い、酢酸エチル(2×50mL)抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、黄褐色のろう状の固体として4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒドを得た(550mg、98%)。

40

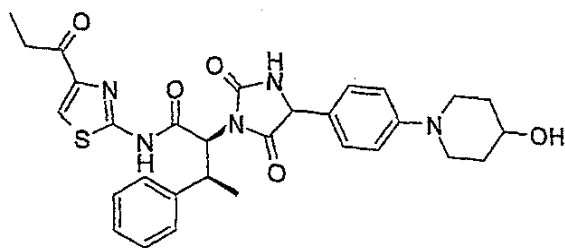
HRMS：観測値 質量，562.2120。理論値 質量，562.2119(M+H)。

【0120】

v) (2S, 3S)-2-{4-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

50

【化50】



10

(R) -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりにtert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。モルホリンの代わりにピペリジン-4-オールを用いたことを除いて、実施例5uに記載のものと類似の方法において、tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-酢酸を調製した。

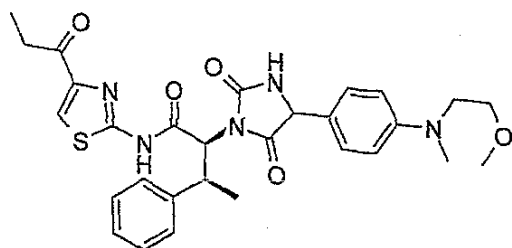
HRMS: 観測値 質量, 576.2275. 理論値 質量, 576.2275 (M+H)。

【0121】

20

w) (2S, 3S) -2-(4-{4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-フェニル}-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化51】



30

(R) -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに、tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-フェニル}-酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。モルホリンの代わりに(2-メトキシエチル)-メチルアミンを用いることを除いて、実施例5uに記載したものと類似の方法において、tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-フェニル}-酢酸

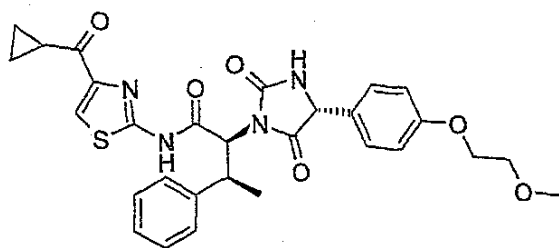
40

HRMS: 観測値 質量, 564.2279. 理論値 質量, 564.2275 (M+H)。

【0122】

x) (2S, 3S) -N-(4-シクロプロパンカルボニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 5 2】



10

段階 4 における塩化エチルマグネシウムの代わりに塩化シクロプロピルマグネシウムを用いたこと、及び (R) -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-酢酸 (実施例 2 c に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

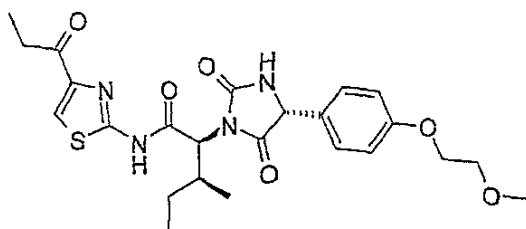
HRMS: 観測値 質量, 563.1955. 理論値 質量, 563.1959 (M+H)。

【0123】

20

y) (2S, 3S) - 2 - {4 - [4 - (2-メトキシエトキシ)-フェニル] - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} - 3-メチル-ペンタン酸 (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - アミド。

【化 5 3】



30

(2S, 3S) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3S) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタン酸を用いたこと、及び (R) -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-酢酸 (実施例 2 c に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

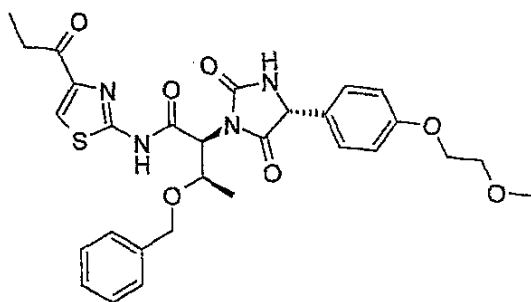
40

HRMS: 観測値 質量, 503.1961. 理論値 質量, 503.1959 (M+H)。

【0124】

z) (2S, 3R) - 3-ベンジルオキシ-2 - { (R) - 4 - [4 - (2-メトキシエトキシ)-フェニル] - 2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル} - N - (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) - ブチルアミド。

【化 5 4】



10

(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸を用いたこと、及び (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

HRMS : 観測値 質量, 581.2063. 理論値 質量, 581.2065 (M+H)。

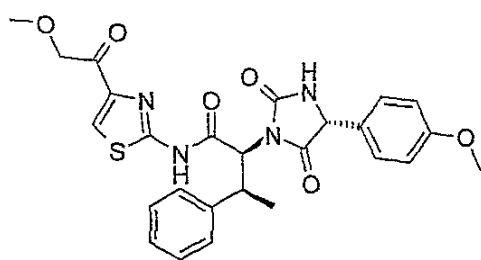
20

【0125】

実施例 6

(2S, 3S) - N - [4 - (2 - メトキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 5 5】



30

【0126】

(1) アセトニトリル (250 mL) 中の [4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル (17.0 g、59.2 mmol) (実施例 4 a ~ 4 c に記載のように調製した) の溶液に、室温で炭酸カリウム (40.8 g、295.2 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1.4 g、11.5 mmol) を添加し、その後ジ - tert - ブチルジカーボネート (27.1 g、124.2 mmol) を添加した。12 時間の攪拌後、反応物をセライトを通してろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン中の 30 % から最大で 40 % の酢酸エチルで濃度勾配溶出をするシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、[4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - チアゾール - 2 - イル] - ビス - (カルバミン酸 - tert - ブチルエステル) (20.1 g、88 % の収率) を得た。

40

【0127】

50

(2) -78℃に冷やした無水テトラヒドロフラン(100mL)中のリチウムジイソプロピルアミド(13.3g、124.1mmol)の溶液に、-78℃で無水テトラヒドロフラン(20mL)中のメトキシ酢酸メチル(12.9g、124.3mmol)を液滴により添加した。この混合物を、-78℃で15分間攪拌した。無水テトラヒドロフラン(20mL)中の[4-(メトキシメチルカルバモイル)-チアゾール-2-イル]-ビス-(カルバミン酸-tert-ブチルエステル)(6.0g、15.5mmol)を、-78℃で液滴によりアニオンに添加した。この混合物を、30分間攪拌し、その後飽和重炭酸ナトリウム水溶液で冷却し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を、ヘキサ中の10%から最大で30%の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。3-(2-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-チアゾール-4-イル)-2-メトキシ-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステルを、白色の泡として得た(1.54g、23%)

10

【0128】

(3) ジクロロメタン(15mL)中の3-(2-ビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ-チアゾール-4-イル)-2-メトキシ-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル(1.54g、3.6mmol)の溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸(7.2mL)を添加した。この反応を室温まで温め、4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を酢酸エチルで抽出し、混合した抽出物を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、油として3-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-2-メトキシ-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステルを得た(800mg、97%の収率)。

20

【0129】

(4) テトラヒドロフラン(25mL)中の3-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-2-メトキシ-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル(765mg、3.3mmol)の溶液に、室温で1Mの水酸化ナトリウム水溶液(4.9mL、4.0mmol)を添加した。この混合物を2時間攪拌し、その後0℃まで冷却した。1Nの硫酸水溶液(33mL、33.2mmol)を添加し、その混合物を40℃まで30分間温めた。その後、反応混合物を0℃まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にした。懸濁液を酢酸エチルで抽出し、混合した有機抽出物を水、塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物を、7:3の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-2-メトキシ-エタノンを得た(240mg、42%の収率)。

30

【0130】

実施例1に記載したものと類似の方法において、(2S, 3S)-N-[4-(2-メトキシアセチル)-チアゾール-2-イル]-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミドを、1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-2-メトキシ-エタノンから調製した。

HRMS: 観測値 質量, 507.2888. 理論値 質量, 507.2887 (M+H)。

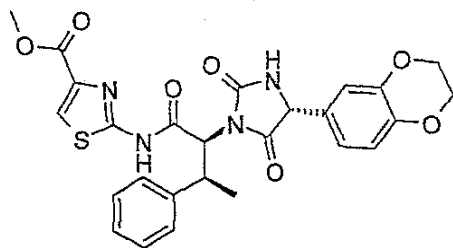
40

【0131】

実施例7

2-{(2S, 3S)-2-[(R)-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 56】



10

【0132】

(1) メタノール (400 mL) 中の 2-アミノ-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (38 g) (実施例 4 に記載のように調製した) を、氷浴中で冷却し、それに 25% のナトリウムメトキシドを 0.5 時間にわたって添加した。氷浴を 0.5 時間後に除去した。少量の不溶性 (insoluble) 物質をろ過により除去し、黄色の溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、この反応混合物を濃縮して過剰のメタノールを除去した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH = 9.0 まで塩基性にし、1:1 のエーテル/テトラヒドロフラン (3 × 200 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を水で洗った。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残留溶媒をいくらか含む淡黄色の固体を得た。固体をヘキサン中に懸濁し、5.5 cm の漏斗上でろ過し、その後減圧下で乾燥して、淡黄色の固体として 2-アミノ-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (15.6 g) を得た。

20

【0133】

(2) N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の 2-アミノ-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.57 g, 3.62 mmol) 及び (2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸 (Acros) (1.01 g, 3.62 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.59 g, 4.34 mmol) 及び O-ベンゾトリアゾール (benzotriazole)-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リン酸塩 (1.65 g, 4.34 mmol) を、周囲温度で 24 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗い、乾燥させた (硫酸マグネシウム)。溶媒の蒸発及びジクロロメタン中の 0.2 ~ 1.5% のメタノールを用いた濃度勾配溶出するシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーにより、2-((2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.65 g, 43%) を得た。

30

【0134】

2-((2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.65 g, 1.54 mmol) を、氷浴中のジクロロメタン (5 mL) に混合した。トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、その溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物をエーテルにより沈殿させた。この混合物を 10 分間激しく攪拌し、その後ろ過した。この固体を重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、2-((2S, 3S)-2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.35 g, 71%) を得た。

40

【0135】

2-((2S, 3S)-2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.255 g, 0.80 mmol)、(2R)-tert

50

t-ブトキシカルボニルアミノ-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-酢酸(Bohme, E. H. W. et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412の手順に従って調製した)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.364g、0.96mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.56mol、3.2mmol)を、氷浴中のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中に溶解した。N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.13g、0.96mmol)を、液滴により添加した。攪拌を0℃で30分間継続した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び塩水で洗った。有機層を等体積のジクロロメタンで希釈し、最上部に硫酸ナトリウムの層を有するシリカゲルのパッドを通してろ過し、1:1の酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出した。溶媒の蒸発により白色の固体を得、それをエーテル/ヘキサンを用いた粉末にし、粗2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.49g)を得た。

10

【0136】

(5) 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.49g、0.80mmol)を氷浴中のジクロロメタン(8mL)中で攪拌した。トリフルオロ酢酸(8mL)を添加し、その溶液を2時間攪拌した。反応混合物を蒸発し、残留物をヘキサン/エーテルで沈殿させた。この混合物を10分間激しく攪拌し、その後ろ過した。得られた固体を、重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた(硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-アミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.384g、94%)を得た。

20

【0137】

テトラヒドロフラン(7.5mL)中の2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-アミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.380g、0.75mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.52mL、3mmol)の溶液を、トルエン(7.5mL)とテトラヒドロフラン(7.5mL)の混合物中のジホスゲン(0.48mL、4mmol)の溶液に、0℃で10分間添加した。この混合物を0℃で20分間攪拌し、その後酢酸エチルで希釈した。この混合物を水、塩水で洗い、乾燥(硫酸ナトリウム)した。溶媒の蒸発及びジクロロメタン中の0.2~1%のメタノールで濃度勾配溶出するシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーにより、2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル(0.22g、55%)を得た。

30

40

HRMS: 観測値 質量, 537.1438. 理論値 質量, 537.1439 (M+H)。

【0138】

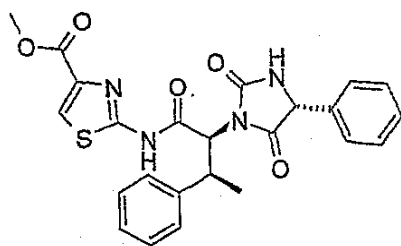
実施例8

実施例7に記載のものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-ジオキソ-4-フェニル-イミダゾリジン-1-イル)-3-フェニル-ブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

50

【化 5 7】



10

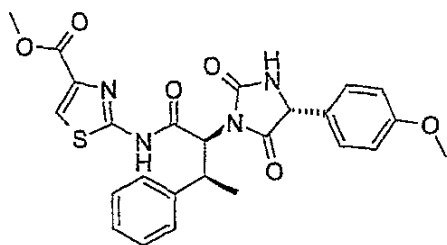
$C_{24}H_{22}N_4O_5S \cdot 0.2 C_6H_{14}$ に関する分析 (Anal.) 理論値: C, 61.05; H, 5.04; N, 11.30; S, 6.47. 観測値: C, 61.27; H, 5.25; N, 10.95; S, 6.10.

【0139】

b) 2-[(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-methoxyphenyl)-2,5-dioxisoimidazolidin-1-yl]-3-phenylbutyl]amino-4-carboxybenzoic acid methyl ester.

【化 5 8】

20



30

実施例 7 (段階 4) における (2R)-tert-butyl carbonyl amino-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-acetate の代わりに、(R)-tert-butyl carbonyl amino-4-methoxyphenyl glycine (Hyun, M. H.; Cho, Y. K. et al. J. LJq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573-588.) を用いた。

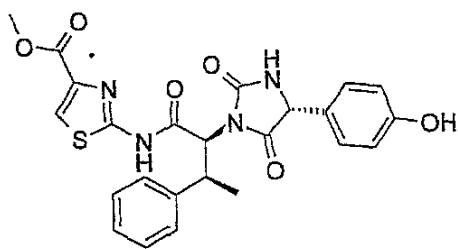
HRMS: 観測値 質量, 509.1485. 理論値 質量, 509.1490 (M+H).

【0140】

c) 2-[(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-hydroxyphenyl)-2,5-dioxisoimidazolidin-1-yl]-3-phenylbutyl]amino-4-carboxybenzoic acid methyl ester.

40

【化 5 9】



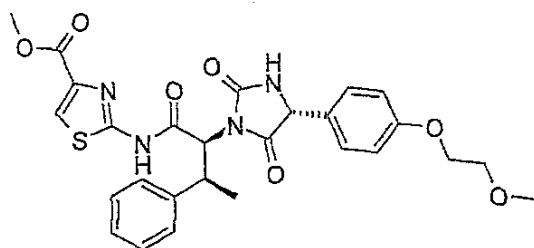
10

HRMS：観測値 質量，495.1334. 理論値 質量，495.1333 (M+H)。

【0141】

d) 2-((2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}-3-フェニルブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 6 0】



20

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-酢酸 (実施例 7 (段階 4) における (2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに用いた) を、実施例 2b における (R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の合成に関する記載のものと類似の方法において調製した。

30

HRMS：観測値 質量，553.1753. 理論値 質量，553.1752 (M+H)。

【0142】

e) 2-((2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}-3-フェニルブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

40

COC(=O)c1cc(C2=NC(=O)N(C2)c3ccccc3)sc1

(R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ- {4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸 (実施例 7 (段階 4) における (2R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル)-酢酸の代わりに用いた) を、実施例 2 b に記載のように調製した。

【 0 1 4 3 】

20

CC(C)Oc1ccc(cc1)[C@H]2C(=O)N(c3cc(C(=O)OC)cs3)C(=O)N2C(C)c4ccccc4

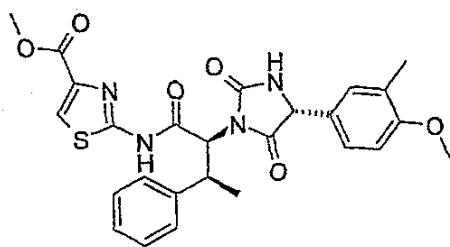
(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(1-メチル-エトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例8eにおける(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の代わりに用いた)を、実施例2bにおける(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル}-酢酸の合成に関する記載のものと類似の方法で調製した。

40

【 0 1 4 4 】

g) 2-[(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 6 3】



10

【0145】

(R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ- (4-メトキシ-3-メチルフェニル) -酢酸を以下のように調製した。

(1) -78℃で窒素下において、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (4-メトキシ-3-メチルフェニル) -酢酸 (5.04 g, 27.97 mmol) 及びトリエチルアミン (3.9 mL, 27.97 mmol) の溶液に、トリメチルアセチル塩化物 (3.44 mL, 27.97 mmol) を添加した。反応混合物を-78℃で10分間、0℃で1時間攪拌し、その後-78℃に再び冷却した。同時に、-78℃で窒素下において、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (R) - (+) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (4.96 g, 27.97 mmol) の溶液で充填した別のフラスコに、n-ブチルリチウム (14 mL, 28 mmol, ヘキサン中で2 M) の溶液を液滴により添加した。第二の反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、その後-78℃で混合した無水物を含む第一の反応フラスコ中にカニューレにより移した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その後室温まで温め、18時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) で冷却し、減圧下で元の体積の約半分まで濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。残った混合物を酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、1:1の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の油として (R) -4-ベンジル-1-3-[2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-アセチル]-オキサゾリジン-2-オンを得た (8.5 g, 89%)。

20

30

【0146】

(2) -78℃で窒素下において乾燥テトラヒドロフラン (120 mL) 中の (R) -4-ベンジル-3-[2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-アセチル]-オキサゾリジン-2-オン (8.5 g, 5 mmol) の溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (36 mL, 32.6 mmol, テトラヒドロフラン中で0.91 M) を添加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、その後-78℃でテトラヒドロフラン (80 mL) 中の2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド (8.8 g, 28.6 mmol) の予冷した溶液をカニューレで液滴により添加した。反応混合物を-78℃で1.5時間攪拌し、その後酢酸 (5.4 当量, 8.2 g, 136 mmol) を添加した。反応混合物を水浴中で35℃まで温め、2時間攪拌した。その時間の間、薄層クロマトグラフィーによる分析は、主成分としての所望の生成物の形成を示した。反応混合物をより小さい体積まで濃縮し、その後水に注ぎ、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を、2:1のジクロロメタン/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油として (R) -3-[(R) -2-アジド-2-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-アセチル]-4-ベンジル-オキサゾリジン-2-オンを得た (8.0 g, 84%)。

40

【0147】

(3) 酢酸エチル (100 mL) 中の (R) -3-[(R) -2-アジド-2-(4-

50

メトキシ-3-メチル-フェニル)-アセチル]-4-ベンジル-オキサゾリジン-2-オン (8 g、21 mmol) 及び *tert*-ブチルジカーボネート (9.2 g、42 mmol) の溶液に、窒素下で木炭上の10%のパラジウム (3 g) を添加した。得られた懸濁液を、窒素下において55 psiの圧力でParr装置中において24時間激しく振盪した。その後、この混合物をセライトの短いパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。残留物を、1:4の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油として [(R)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-1-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得た (6.05 g、63%)。

10

【0148】

-10℃で、4:1のテトラヒドロフラン/水 (200 mL) 中の [(R)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-1-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (6.05 g、13.3 mmol) の溶液に、30%の過酸化水素水溶液 (15 mL、133 mmol) 及び水 (20 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (1.63 g、40 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を-10℃で攪拌し、反応の進行を薄層クロマトグラフィーにより観察した。4時間後、薄層クロマトグラフィーは、出発物質のほぼ完全な消費を示した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) を添加した。この混合物を減圧下で元の体積の半分まで濃縮し、テトラヒドロフランを除去し、その後ジクロロメタン (2×100 mL) で抽出した。水層を分離し、クエン酸水溶液でpH=4まで酸性化し、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥して、白色の泡として、(R)-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-酢酸を得た (2.2 g、58%) を得た。

20

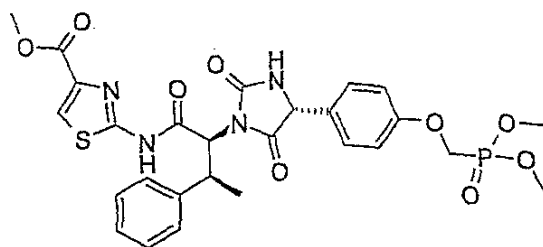
HRMS: 観測値 質量, 523.1646. 理論値 質量, 523.1646 (M+H)。

【0149】

h) 2-((2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(ジメトキシ-ホスホリルメトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

30

【化64】



40

tert-ブトキシカルボニルアミノ-[(R)-4-(ジメトキシ-ホスホリルメトキシ)-フェニル]-酢酸を、以下のように調製した。

【0150】

亜リン酸ジメチル (2.0 g、18.2 mmol)、パラホルムアルデヒド (574 mg、19.1 mmol) 及びトリエチルアミン (0.25 mL、1.8 mmol) を混合し、70℃まで加熱して、透明な液体を得た。1時間後に、この反応を冷却し、減圧下で一晩濃縮して、粗ヒドロキシメチル-ホスホン酸ジメチルエステルを得た (2.5 g)。

50

【0151】

(2) -20°C で、無水ジクロロメタン(50 mL)中のヒドロキシメチルホスホン酸ジメチルエステル(2.9 g、14.5 mmol)の溶液に、ピリジン(1.4 mL、16.7 mmol)を添加し、その後トリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.7 mL、15.9 mmol)を添加した。 0°C での0.5時間の攪拌後に、混合物を、シリカゲルの薄層を有するセライトを通してろ過した。ろ液を、冷たい1.0 Nの塩酸水溶液、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、油としてトリフルオロメタンスルホン酸ジメトキシホスホリルメチルエステル(2.1 g、53%)を得た。

【0152】

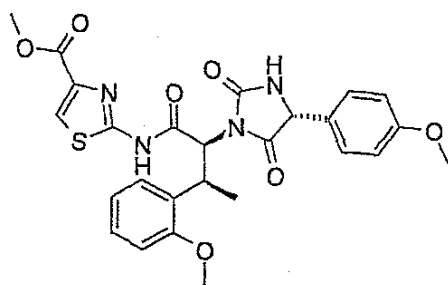
(3) 水酸化ナトリウム(18.9 mg、0.79 mmol)を、氷浴中における無水ジメチルホルムアミド(2.5 mL)中の(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ヒドロキシフェニル)-酢酸(1.0 mg、0.37 mmol)に添加した。この混合物を室温まで温め、その後トリフルオロメタンスルホン酸ジメトキシホスホリルメチルエステル(122 mg、0.45 mmol)を添加した。攪拌を、室温で一晩継続した。反応物を0.2 Mの塩酸水溶液(10 mL)中に注ぎ、この混合物を酢酸エチルで抽出した。混合した抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の蒸発により、tert-ブトキシカルボニルアミノ-[(R)-4-(ジメトキシホスホリルメトキシ)フェニル]-酢酸(120 mg、83%の収率)を得た。

HRMS：観測値 質量, 617.1459. 理論値 質量, 617.1466 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0153】

i) 2-{(2S, 3S)-3-(2-メトキシフェニル)-2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-ブチルアミノ}-チアゾールカルボン酸メチルエステル。

【化65】



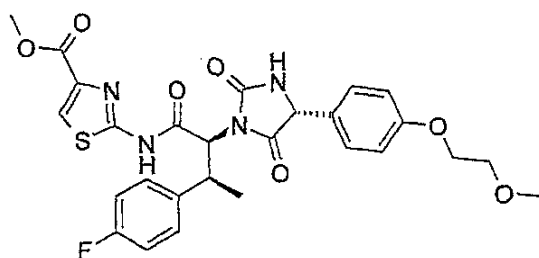
(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-メトキシフェニル)-酢酸を、実施例3に記載した(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルペンタン酸の合成と類似の方法において調製した。

HRMS：観測値 質量, 539.1591. 理論値 質量, 539.1595 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0154】

j) 2-((2S, 3S)-3-(4-フルオロフェニル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 6 6】



10

(2S, 3S)-2-tert-butyl-3-(4-fluorophenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide を、実施例 3 に記載した (2S, 3S)-2-tert-butyl-3-phenyl-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide の合成と類似の方法において調製した。

【0155】

(R)-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide (実施例 7 (段階 d) における (2R)-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R)-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide の合成のために記載したものと類似の方法において調製した。

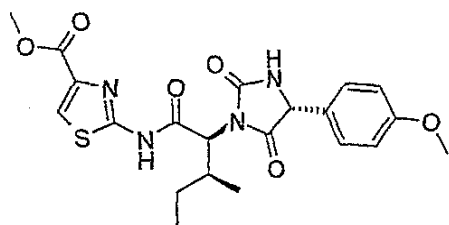
20

HRMS: 観測値 質量, 571.1655. 理論値 質量, 571.1657 (M+H)。

【0156】

k) 2-[(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-methoxyphenyl)-2,5-dioxisoimidazolidin-1-yl]-3-methylpentan-3-yl]-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide メチルエステル。

【化 6 7】



30

段階 2 における (2S, 3S)-2-tert-butyl-3-phenyl-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide の代わりに、(2S, 3S)-2-tert-butyl-3-methyl-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide を用いたこと、段階 4 における (2R)-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide の代わりに (R)-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide (実施例 1、段階 5 に記載したように調製した) を用いたことを除いて実施例 7 に記載したように調製した。

40

HRMS: 観測値 質量, 483.1312. 理論値 質量, 483.1309 (M+Na)。

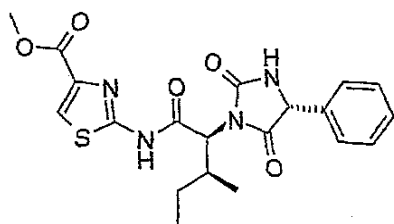
【0157】

l) 2-[(2S, 3S)-2-[(R)-2,5-dioxisoimidazolidin-1-yl]-3-methylpentan-3-yl]-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole-4-carboxamide

50

ダゾリジン-1-イル)-3-メチル-ペンタノイルアミノ]-チアゾール-4-カルボ
ン酸メチルエステル。

【化 6 8】



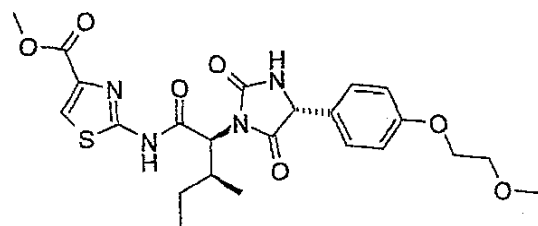
段階において (2 S, 3 S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2 S, 3 S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び段階 4 において (2 R) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ - フェニルグリシンを用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

HRMS: 観測値 質量, 453.1205. 理論値 質量, 453.1203 (M+Na)。

【 0 1 5 8 】

m) 2-(2,3-ジオキソ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-5-イミダゾリジン-1-イル)-3-メチルペンタノイルアミノ)-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 6 9】



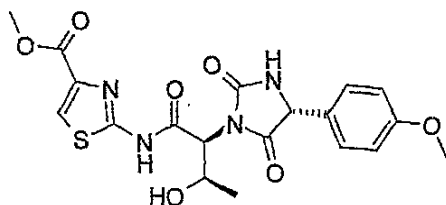
段階 2 において (2 S, 3 S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2 S, 3 S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び段階 4 において (2 R) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

HRMS: 観測値 質量, 505.1758. 理論値 質量, 505.1752 (M+H)。

【 0 1 5 9 】

n) 2-[(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-ブチル]アミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 70】



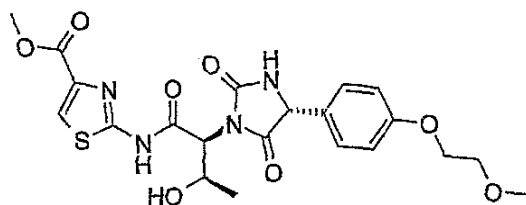
段階 2 において (2S, 3S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3-tert-ブトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸を用いたこと、及び段階 4 において (2R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン (実施例 1、段階 5 に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。(R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンとの反応の前に、両方の tert-ブチル基を、塩化メチレン中の 1 : 1 v/v のトリフルオロ酢酸を用いて、約 30 分間 0℃ で 2- ((2S, 3R) - 3-tert-ブトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルから除去した。溶媒を除去した後、化合物を塩化メチレン中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗った。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その後、得られた粗生成物を更なる精製をせずに用いた。

HRMS : 観測値 質量, 449.1125. 理論値 質量, 449.1126 (M+H)。

【0160】

o) 2- ((2S, 3R) - 3-ヒドロキシ-2- { (R) - 4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-イル} -ブチルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 71】



段階 2 における (2S, 3S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3-tert-ブトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- [4- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] - 酢酸 (実施例 2c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。(R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- [4- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] - 酢酸との反応の前に、約 30 分間 0℃ で塩化メチレン中の 1 : 1 v/v のトリフルオロ酢酸を用いて、2- ((2S, 3R) - 3-tert-ブトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミ

ノ) -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルから両方のブチル基を除去した。溶媒を除去した後に、この化合物を塩化メチレン中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウムで洗った。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、更なる精製をせずに用いた。

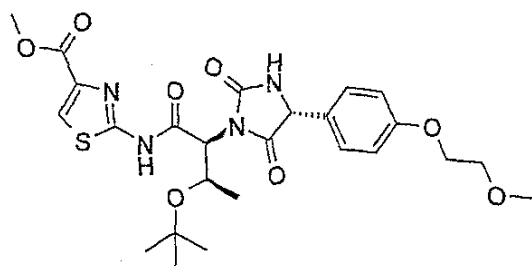
HRMS：観測値 質量, 515.1210. 理論値 質量, 515.1207 (M+H)。

【0161】

p) 2-((2S, 3R)-3-tert-ブトキシ-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

10

【化72】



20

段階2において(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに(2S, 3R)-3-tert-ブトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸を用いたこと、及び段階4において(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例2cに記載のように調製した)を用いたことを除いて、実施例7に記載のように調製した。(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-酢酸との反応の前に、約30分間0℃で塩化メチレン中の1:2 v/vのトリフルオロ酢酸を用いて、2-((2S, 3R)-3-tert-ブトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ブチルアミノ)-チアゾールカルボン酸から、カルバメートtert-ブチル基を除去した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを、この反応を冷却するために、急速に攪拌した反応溶液に添加した。酢酸エチル及び水を用いた更なる希釈の後に、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウムで洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。

30

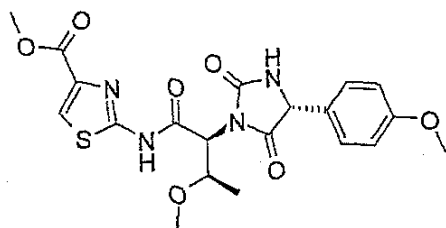
HRMS：観測値 質量, 549.2015. 理論値 質量, 549.2014 (M+H)。

【0162】

q) 2-{(2S, 3R)-3-メトキシ-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-ブチルアミノ}-チアゾールカルボン酸メチルエステル。

40

【化 7 3】



10

段階 2 における (2S, 3S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに (R) - tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン (実施例 1、段階 5 に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

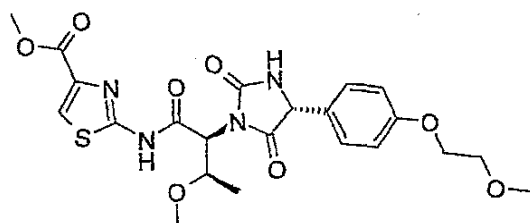
HRMS: 観測値 質量, 463.1284. 理論値 質量, 463.1282 (M+H)。

20

【0163】

r) 2-((2S, 3R) - 3-メトキシ-2-{(R) - 4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 7 4】



30

段階 2 における (2S, 3S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに (R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-酢酸 (実施例 2c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

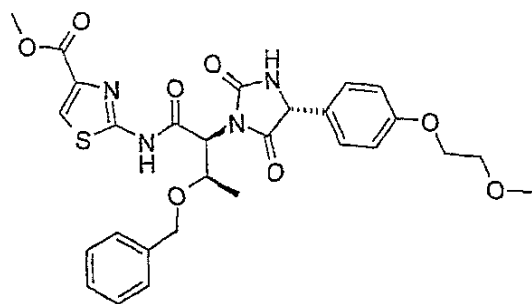
40

HRMS: 観測値 質量, 507.1547. 理論値 質量, 507.1544 (M+H)。

【0164】

s) 2-((2S, 3R) - 3-ベンジルオキシ-2-{(R) - 4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 7 5】



10

段階 2 における (2S, 3S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-酪酸を用いたこと、段階 4 における (2R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

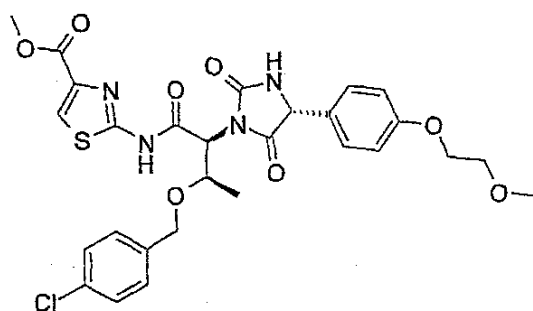
20

HRMS: 観測値 質量, 583.1860. 理論値 質量, 583.1857 (M+H)。

【0165】

t) 2- ((2S, 3R) - 3- (4-クロロベンジルオキシ) - 2- { (R) - 4- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 2, 5-ジオキソ-イミダゾリジ-1-イル} - ブチリルアミノ) - チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 7 6】



30

段階 2 における (2S, 3S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- (4-クロロベンジルオキシ) - 酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシ-6-イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert-ブトキシカルボニルアミノ- [4- (2-メトキシ-エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

40

HRMS: 観測値 質量, 617.1465. 理論値 質量, 617.1468 (M+H)。

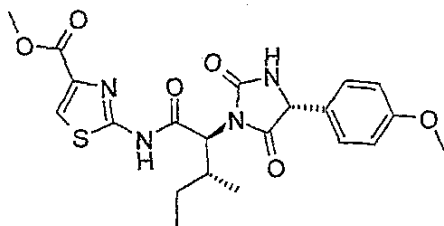
【0166】

u) 2- { (2S, 3R) - 2- [(R) - 4- (4-メトキシフェニル) - 2,

50

5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-メチル-ペンタノイルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化77】



10

【0167】

段階2における(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに(2S, 3R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタン酸を用いたこと、及び段階4における(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン(実施例1、段階5において記載したように調製した)を用いたことを除いて、実

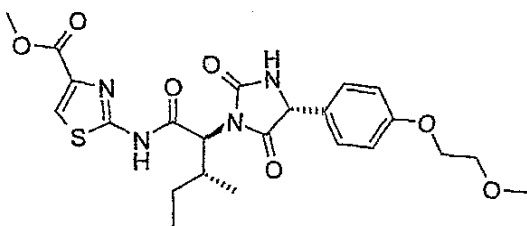
20

HRMS: 観測値 質量, 461.1490. 理論値 質量, 461.1490 (M+H)。

【0168】

v) 2-((2S, 3R)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-メチル-ペンタノイルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化78】



30

段階2における(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸の代わりに(2S, 3R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタン酸を用いたこと、及び段階4における(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例2cに記載のように調製した)を用いたことを除いて、実施例7に記載のように調製した。

40

HRMS: 観測値 質量, 505.1754. 理論値 質量, 505.1752 (M+H)。

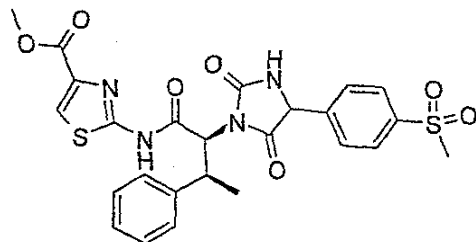
実施例9

2-{(2S, 3S)-2-[4-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-

50

4-カルボン酸メチルエステル。

【化79】



10

【0169】

(1) トリメチルシリルシアン化物 (7 mL、52.5 mmol) 中の4-チオメチルベンズアルデヒド (2.0 g、13.00 mmol) の溶液を、触媒量のヨウ化亜鉛で処理し、室温で18時間攪拌した。その後溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノール (9 mL) 中の7 Nのアモニア溶液に溶解した。得られた混合物を封管中で45℃において2時間加熱し、その後-20℃まで冷却した。沈殿した固体をろ過により回収し、エーテルで洗い、空乾し、その後6 Nの塩酸水溶液に溶解した。この混合物を封管中の110℃において5時間加熱し、その後減圧下で濃縮して、固体の残留物を得た。この固体をエーテルを用いて粉末にし、空乾し、ジオキサン中に懸濁した。この懸濁液を、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (3.4 g、15.6 mmol) で処理し、一晚攪拌した。この混合物を、酢酸エチルと2 Nの塩酸水溶液の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、その固体残留物をヘキサンを用いて粉末にして、黄色/茶色の固体として、tert-ブトキシカルボニルアミノ (4-メチルスルファニルフェニル)-酢酸を得た (2.3 g、59%)。

20

【0170】

(2) 0℃でジクロロメタン (10 mL) 中の2-((2S, 3S)-2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (75 mg、0.24 mmol) 及びtert-ブトキシカルボニルアミノ (4-メチルスルファニルフェニル)-酢酸 (77 mg、0.26 mmol) の溶液を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (50 mg、0.26 mmol) で処理した。この反応を室温までゆっくり温め、60時間攪拌した。その後、この混合物を酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残留物を、7:3の酢酸エチル/ヘキサンまで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。クロマトグラフィーの後に得られた物質を、過剰のヘキサンを含むジクロロメタン溶液の沈殿により更に処理して、白色のアモルファス固体として2-{(2S, 3S)-2-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-メチルスルファニルフェニル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た (115 mg、80%)。

30

40

【0171】

(3) 2-{(2S, 3S)-2-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-メチルスルファニルフェニル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (110 mg、0.18 mmol) を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の30%溶液に0℃で溶解した。2.5時間後に、反応混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を固体の重炭酸ナトリウムの添加によりpH=8に調節し、その後酢酸エチルで2回抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、オフホワイトの固体へと濃縮した

50

。この固体をジクロロメタン（5 mL）中のジイソプロピルエチルアミン（0.16 mL、0.92 mmol）の溶液に溶解し、その得られた溶液をジクロロメタン（5 mL）中の0℃のジホスゲン（16 μL、0.13 mmol）の混合物に液滴により添加した。この混合物を20分間攪拌し、その後ジクロロメタンと水の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、粗生成物へと濃縮した。3：2までの酢酸エチル／ヘキサンを用いて濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーによる精製及び過剰のヘキサンを含むジクロロメタンからのクロマトグラフィーから得られた物質の沈殿の後に、2-[(2S, 3S)-2-[4-(4-メチルスルファニルフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを白色のアモルファス固体として単離した（45 mg、46%）。

10

【0172】

（4） テトラヒドロフラン及びジクロロメタンの1：1の混合物（20 mL）中の2-[(2S, 3S)-2-[4-(4-メチルスルファニルフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル（R04919362-000）（40 mg、0.08 mmol）の溶液を、0℃で3-クロロ過安息香酸（75%の純度）（40 mg、0.17 mmol）で処理した。30分間の攪拌後に、追加のテトラヒドロフラン（6 mL）を添加し、その後その混合物を室温までゆっくりと温め、更に6時間攪拌した。その後、反応混合物を、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、そして残留物をジクロロメタン中の1：1までの酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。過剰のヘキサンを含むジクロロメタン溶液からのクロマトグラフィー後に得られた物質の沈殿により、白色のアモルファス固体として2-[(2S, 3S)-2-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た（29 mg、65%）。

20

HRMS：観測値 質量，理論値 質量，（M+H）。

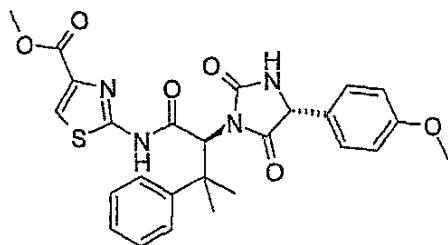
【0173】

実施例10

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチル-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

30

【化80】



40

2-[(S)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-メチル-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを、Nieman, J A; Coleman, J. E. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199の手順に従って調製した(S)-N-tert-ブトキシカルボニル-3, 3-ジメチルフェニルアラニンを用いて実施例1に記載のものと類似の方法において調製した。

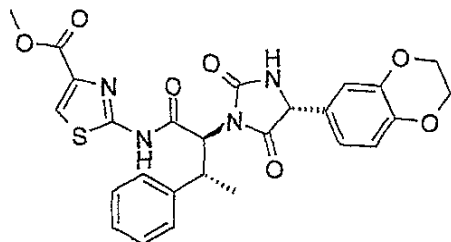
50

HRMS：観測値 質量，523.1645. 理論値 質量，523.1646 (M+H)。

実施例 11

2-[(2S, 3R)-2-[(R)-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-2,5-ジオキサゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 81】



10

【0174】

(1) トリエチルアミン (1.3 mL、9.1 mmol) を、-78℃で無水テトラヒドロフラン (60 mL) 中の (S)-3-フェニル酪酸 (1.0 g、6.1 mmol) に添加し、その後塩化ピパロイル (0.83 mL、6.7 mmol) を液滴により添加して、白色の固体を得た。この反応を、10分間室温まで温め、その後-78℃まで冷却した。別のフラスコにおいて、n-ブチルリチウム (4.6 mL、11.6 mmol、ヘキサン中で 2.5 M) を-78℃で無水テトラヒドロフラン中の (S)-(+)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (2.0 g、12.2 mmol) に添加し、10分間攪拌した。リチオ化した (lithiated) オキサゾリジノンを-78℃で混合した無水物にカニューレにより移し、2時間攪拌を継続した。この反応を水 (25 mL) で冷却し、酢酸エチルで抽出した。混合した抽出物を水、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。2:3の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、(S)-4-フェニル-3-((S)-3-フェニルブチル)-オキサゾリジン-2-オン (1.63 g、88%の収率) を得た。

20

30

【0175】

カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.0 mL、1.8 mmol、テトラヒドロフラン中で 0.91 M) を、-78℃で無水テトラヒドロフラン (8 mL) 中の (S)-4-フェニル-3-((S)-3-フェニルブチル)-オキサゾリジン-2-オン (500 mg、1.6 mmol) に添加し、1時間攪拌した。別のフラスコにおいて、-78℃のテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンアジド (625 mg、2.0 mmol) の溶液を、-78℃のアニオンにカニューレにより添加し、2時間攪拌を継続した。酢酸 (0.45 mL、7.8 mmol) を-78℃でこの反応に添加し、この混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。この混合物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。この混合した抽出物を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を 2:1 のジクロロメタン/ヘキサンを用いてシリカゲル上で精製し、(S)-3-((2S, 3R)-2-アジド-3-フェニルブチル)-4-フェニルオキサゾリジン-2-オン (230 mg、41%) を得た。

40

【0176】

(3) 酢酸エチル (25 mL) 中の (S)-3-((2S, 3R)-2-アジド-3-フェニルブチル)-4-フェニルオキサゾリジン-2-オン (595 mg、1.7 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (815 mg、3.7 mmol) を添加し、その後 10% の炭素上のパラジウム (90 mg) を添加した。この混合

50

物を、一晚周囲圧力で室温において水素化した。この混合物をセライトを通してろ過し、溶媒を除去して、油として〔(1S, 2R)−1−((S)−2−オキソ−4−フェニル−オキサゾリジン−3−カルボニル)−2−フェニルプロピル〕−カルバミン酸tert−ブチルエステルを得た(710mg、99%)。

【0177】

(4) 0℃のテトラヒドロフラン(18mL)及び水(4mL)の中の〔(1S, 2R)−1−((S)−2−オキソ−4−フェニル−オキサゾリジン−3−カルボニル)−2−フェニルプロピル〕−カルバミン酸tert−ブチルエステル(710mg、1.7mmol)の溶液に、30%の過酸化水素水(1.5mL、15.1mmol)を添加し、その後1Mの水酸化リチウム(5.0mL、5.0mmol)を添加した。この混合物を、室温で一晩混合した。過剰の過酸化水素を、2.0Mの硫酸水素ナトリウム(15mL、30.1mmol)で冷却した。攪拌を1時間継続し、その後ジクロロメタンで抽出した。水層を10%のクエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。混合した酢酸エチル抽出物を水、塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させて、(2S, 3R)−2−tert−ブトキシカルボニルアミノ−3−フェニル酪酸を得た(420mg、90%の収率)。

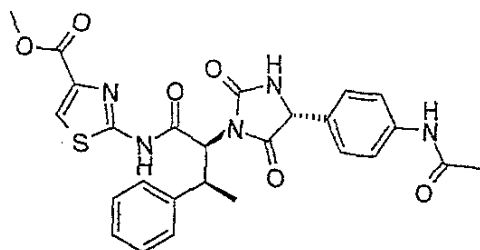
【0178】

(5) 実施例1に記載のものと類似の方法において、1, 2−{(2S, 3R)−2−[(R)−4−(2, 3−ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシン−6−イル)−2, 5−ジオキソ−イミダゾリジン−1−イル]−3−フェニルプロピルアミノ}−チアゾール−4−カルボン酸メチルエステルを、(2S, 3R)−2−tert−ブトキシカルボニルアミノ−3−フェニル酪酸から調製した。HRMS：観測値 質量, 537.1439. 理論値 質量, 537.1439 (M+H)。

実施例12

2−{(2S, 3S)−2−[(R)−4−(4−アセチルアミノフェニル)−2, 5−ジオキソ−イミダゾリジン−1−イル]−3−フェニルプロピルアミノ}−チアゾール−4−カルボン酸メチルエステル。

【化82】



【0179】

(1) 3:1のテトラヒドロフラン/水(60mL)中のアミノ−(4−アミノフェニル)−酢酸ジヒドロ二塩酸塩(600mg、2.51mmol)(米国特許第3,527,793号に記載のように調製した)及びトリエチルアミン(1.1mL、7.53mmol)の溶液に、ジ−tert−ブチルジカーボネート(1.4g、6.27mmol)を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、その後酢酸エチルと1Nの塩酸水溶液の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を少量のジクロロメタン中に溶解し、過剰のヘキサンで沈殿させて、白色の固体として(R)−tert−ブトキシカルボニルアミノ−(4−tert−ブトキシカルボニルアミノフェニル)−酢酸を得た(730mg、79%)。

HRMS：観測値 質量, 389.1681. 理論値 質量, 389.1683 (M+H)。

【0180】

(2) ジクロロメタン (50 mL) 中の (R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) -酢酸 (420 mg, 1.13 mmol) 及び (2S, 3S) -2- (2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミノ) -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (300 mg, 0.94 mmol) (実施例7に記載のように調製した) の溶液に、0℃で1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (220 mg, 1.13 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度までゆっくり温め、一晩攪拌し、その後ジクロロメタンと水の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中の0~60%の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィー、その後の過剰のヘキサンを含むジクロロメタンからの生成物の沈殿により、白色の固体として2- { (2S, 3S) -2- [(R) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) -アセチルアミノ] -3-フェニル-ブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た (520 mg, 82%)。

10

HRMS: 観測値 質量, 668.2746. 理論値 質量, 668.2749 (M+H)。

【0181】

(3) 2- { (2S, 3S) -2- [(R) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニル) -アセチルアミノ] -3-フェニル-ブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (510 mg, 0.76 mmol) を、0℃でジクロロメタン溶液 (10 mL) 中の30% v/vのトリフルオロ酢酸に溶解した。この混合物を0℃で2.5時間攪拌し、その後酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を固体の炭酸ナトリウムの添加によりpH=9に調節し、有機層を回収し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、更なる精製をせずにテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、得られた溶液を0℃まで冷却した。テトラヒドロフラン (5 mL) 中のジ-tert-ブチルジカーボネート (167 mg, 0.76 mmol) の溶液を液滴により添加し、一晩攪拌した後、反応混合物を蒸発させ、残留物をヘキサン中の0~100%の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として2- { (2S, 3S) -2- [(R) -2- (4-アミノ-フェニル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ] -3-フェニル-ブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た (250 mg, 58%)。

20

30

HRMS: 観測値 質量, 568.2223. 理論値 質量, 568.2225 (M+H)。

【0182】

(4) ジクロロメタン (10 mL) 中の2- { (2S, 3S) -2- [(R) -2- (4-アミノ-フェニル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ] -3-フェニル-ブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (100 mg, 0.177 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (50 µL, 0.354 mmol) を添加し、その後無水酢酸 (22 µL, 0.212 mmol) を添加した。その後、反応混合物を一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、ヘキサン中の10%~75%の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、合成のその後の段階で直ちに用いる2- { (2S, 3S) -2- [(R) -2- (4-アセチルアミノ-フェニル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ] -3-フェニル-ブチルアミノ} -チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た (107 mg, 98%)。

40

【0183】

(5) ジクロロメタン (6 mL) 中の2- { (2S, 3S) -2- [(R) -2- (4-アセチルアミノ-フェニル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル

50

アミノ}-3-フェニル-ブチル-アミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (107 mg, 0.175 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、その後減圧下で揮発物を除去した。残留物にジエチルエーテル (10 mL) を添加し、得られた懸濁液を遠心により分離した。この固体を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗った。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、合成のその後の段階で直ちに用いる粗2-{(2S, 3S)-2-[(R)-2-(4-アセチルアミノ-フェニル)-2-アミノ-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た。

【0184】

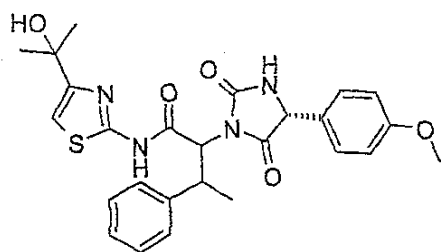
(6) 粗2-{(2S, 3S)-2-[(R)-2-(4-アセチルアミノ-フェニル)-2-アミノ-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (~0.175 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (72 μL, 0.41 mmol) を添加した。得られた混合物を、ジクロロメタン (10 mL) 中のジホスゲン (13 μL, 0.109 mmol) の氷冷した溶液に添加した。反応混合物を15分間攪拌し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、0.2 Mの塩酸水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。この溶液をろ過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン中の50%~100%の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、2-{(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-アセチルアミノ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た (70 mg, 74%)。

HRMS: 観測値 質量, 536.1599. 理論値 質量, 536.1599 (M+H)。

実施例 13

N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-チアゾール-2-イル]-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド。

【化83】



【0185】

(1) (4-アセチル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、実施例4a~4dにおける(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルに関して記載したものと類似の方法において調製した。

【0186】

(2) (4-アセチル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (500 mg, 2.06 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (8 mL) 中に取り入れ、氷浴で冷却した。ここに、ジエチルエーテル中の3Mの臭化メチルマグネシウム (2.752 mL, 8.256 mmol) の溶液を5分間にわたって添加した。30分後に

、ジエチルエーテル中の 3 M 超の臭化メチルマグネシウム溶液を添加した。30 分後に、追加のアリコート 3 M の臭化メチルマグネシウム (1 mL、3 mmol) を添加した。更に 30 分後に、反応混合組成物中の更なる変化は観察されなかった。反応混合物をテトラヒドロフラン (5 mL) で希釈し、室温まで温めた。2 時間後、薄層クロマトグラフィーは、反応混合物の組成物における変化を示さなかった。反応混合物を氷浴で冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり添加した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗った。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して粘性のある油を得た。粗生成物を、1 : 19 ~ 1 : 4 の酢酸エチル / ジクロロメタンで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡として [4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -チアゾール-2-イル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た、(250 mg、47%)。

10

【0187】

(3) [4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -チアゾール-2-イル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (250 mg、0.92 mmol) を、乾燥ジクロロメタンに取り入れ、氷浴で冷却した。ここにトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物を 0 °C で 4 時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、残留物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させた。ジクロロメタン中の 1 : 00 ~ 3 : 97 のメタノールで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、白色の固体として [4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -チアゾール-2-イル] -カルバミン酸 (56 mg、39%) を得た。

20

【0188】

(4) N- [4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -チアゾール-2-イル] -2- [(R) -4- (4-メトキシフェニル) -2, 5-ジオキサゾリジン-1-イル] -3-フェニル-ブチルアミドを、実施例 1 に記載したものと類似の方法において、[4- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -チアゾール-2-イル] -カルバミン酸及び 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸から調製した。

HRMS : 観測値 質量, 509.1853. 理論値 質量, 509.1853 (M+H)。

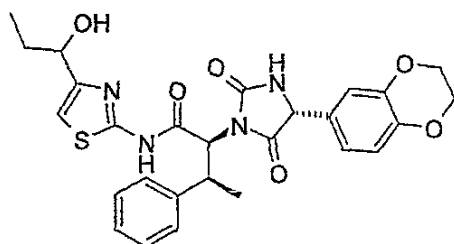
30

【0189】

実施例 14

(2S, 3S) -2- [(R) -4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -2, 5-ジオキサゾリジン-1-イル] -N- [4- (1-ヒドロキシ-プロピル) -チアゾール-2-イル] -3-フェニル-ブチルアミド。

【化 84】



40

(2S, 3S) -N- (4-アセチル-チアゾール-2-イル) -2- [(R) -4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -2, 5-ジオキサゾリジン-1-イル] -3-フェニル-N- (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル) -ブチルアミド (実施例 5a から) (20 mg、0.037 mmol) を、温かい

50

乾燥メタノール（5 mL）中に溶解した。その後、反応混合物を氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（1.56 mg、0.041 mmol）を添加した。反応物を5℃で30分間攪拌し、追加の水素化ホウ素ナトリウム（1.56 mg、0.041 mmol）を添加し、攪拌を1時間継続した。透明な溶液を1.5 Nのリン酸水素ナトリウム水溶液（1 mL）で処理し、濁った混合物を数分間攪拌し、その後飽和塩水で希釈し、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。混合した有機抽出物を飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。淡黄色の残留物を少量のジクロロメタン（0.5 mL）中に取り入れ、その後ジエチルエーテル（2 mL）で処理し、この混濁液をヘキサン（3 mL）で更に沈殿させた。この混合物を5分間攪拌し、その後1.7 cmの漏斗上でろ過し、ヘキサンで洗い、空乾して、白色の固体として（2S, 3S）-2-〔（R）-4-（2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシン-6-イル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-N-〔4-（1-ヒドロキシプロピル）-チアゾール-2-イル〕-3-フェニルブチルアミドを得た（14.5 mg、73%）。

10

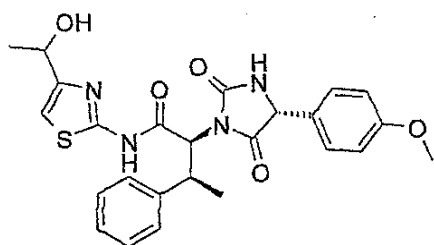
HRMS：観測値 質量, 537.1801. 理論値 質量, 537.1803 (M+H)。

【0190】

b) (2S, 3S)-N-〔4-（1-ヒドロキシーエチル）-チアゾール-2-イル〕-2-〔（R）-4-（4-メトキシフェニル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニルブチルアミド。

【化85】

20



30

【0191】

実施例14aに記載したものと類似の方法において、（2S, 3S）-N-〔4-（1-ヒドロキシーエチル）-チアゾール-2-イル〕-2-〔（R）-4-（4-メトキシフェニル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニルブチルアミドを、実施例1に記載のように調製した（2S, 3S）-N-（4-アセチルチアゾール-2-イル）-2-〔（R）-4-（4-メトキシフェニル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニルブチルアミドから調製した。

HRMS：観測値 質量, . 理論値 質量, (M+H)。

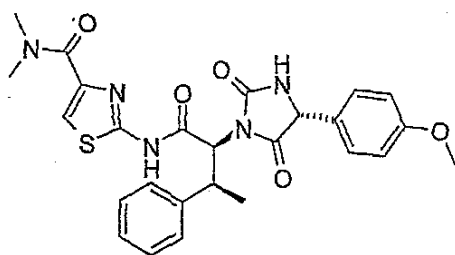
【0192】

実施例15

40

2-〔（2S, 3S）-2-〔（R）-4-（4-メトキシフェニル）-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル〕-3-フェニルブチルアミノ〕-チアゾール-4-カルボン酸ジメチルアミド。

【化 8 6】



10

実施例 1 に記載のものと類似の方法において、2-[(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミノ]-チアゾール-4-カルボン酸ジエチルアミドを、2-アミノチアゾール-4-カルボン酸ジメチルアミドから調製した。

【0193】

2-アミノチアゾール-4-カルボン酸ジメチルアミドを以下のように調製した。

(1) 塩化チオニル (10 mL) 中の 2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-カルボン酸 (0.5 g, 2 mmol) (実施例 4a 及び 4b に記載のように調製した) の溶液を、還流しながら 2 時間加熱した (80 °C)。その後、反応混合物を減圧下で濃縮した。この残留物に、テトラヒドロフラン (10 mL, 20 mmol) 及びメタノール (10 mL) 中の 2 M のジメチルアミンの溶液を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、濃縮した。この残留物を、2 : 1 の酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、黄色の泡として (4-ジメチルカルバモイルチアゾール-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た (0.26 g, 48%)。

20

【0194】

(2) ジクロロメタン (10 mL) 中の (4-ジメチルカルバモイルチアゾール-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.26 g, 0.95 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL, 130 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残留物を中和するために、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を添加した。この混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥して、更なる精製をせずに用いる黄色のゴムとして粗 2-アミノチアゾール-4-カルボン酸ジメチルアミドを得た (0.14 g, 86%)。

30

HRMS : 観測値 質量, 522.1803. 理論値 質量, 522.1806 (M+H)。

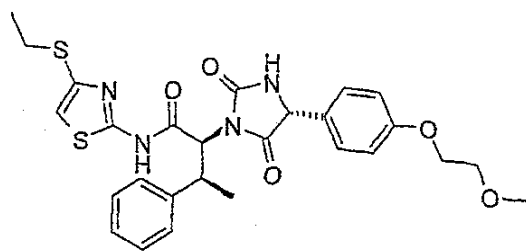
【0195】

実施例 16

(2S, 3S)-N-(4-エチルスルファニルチアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニルブチルアミド。

40

【化 87】



10

【0196】

1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-エタノンの代わりに4-エチルスルファニルチアゾール-2-イルアミンを用いたこと、及び(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-酢酸(実施例2cに記載のように調製した)を用いたことを除いて、実施例1に記載のように調製した。4-エチルスルファニルチアゾール-2-イルアミンを、以下のように調製した：

【0197】

(1) N-tert-ブトキシカルボニルチオ尿素(0.600 g、3.40 mmole)をエタノール(5 mL)に懸濁し、その混合物を氷水浴において冷却した。この混合物に、エタノール(5 mL)中のブromoチオ酢酸S-エチルエステル(0.880 g [75%の純度]；3.61 mmole)の溶液を添加した。添加の完了の後に、この混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。20時間後に、この反応物を濃縮した。残留物を、塩化メチレンと水の間に分配させた。有機層を水と塩水で洗った。その後、水層を塩化メチレンで逆洗(backwash)した。2つの有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の20% v/vの酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(4-エチルスルファニルチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た(0.514 g、58%)。

20

【0198】

(2) (4-エチルスルファニルチアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.583 g、2.24 mmole)を、塩化メチレン(9 mL)に溶解し、得られた溶液を氷水浴において冷却した。トリフルオロ酢酸(5 mL)をこの溶液に液滴により添加した。この溶液をアルゴン雰囲気下で3時間攪拌し、冷却槽をゆっくりと温めた。反応の終わりでは、浴温は12℃であった。この反応物を濃縮した。残留物を塩化メチレンに再溶解し、濃縮した。これを更に2回繰り返す、ほとんどのトリフルオロ酢酸を除去した。最後の濃縮の後に、残留物を塩化メチレンに再び溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、水及び塩水で洗った。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、4-エチルスルファニルチアゾール-2-イルアミンを得た(0.256 g、65%)。

30

HRMS：観測値 質量, 555.1731. 理論値 質量, 555.1731 (M+H)。

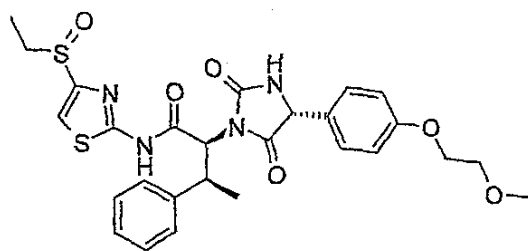
40

【0199】

実施例17

(2S, 3S)-N-(4-エタンスルフィニルチアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}-3-フェニルブチルアミド。

【化 8 8】



10

【0200】

(2S, 3S)-N-(4-エチルスルファニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド (0.135 g、0.24 mmol) (実施例 16 に記載のように調製した) を、無水テトラヒドロフラン (15 mL) に溶解した。この溶液に、テトラヒドロフラン (8 mL) 中の m-クロロ過安息香酸 (0.066 g、0.27 mmol) の溶液を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を冷えた塩化メチレンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで 2 回洗い、塩水で 2 回洗った。各水槽を、第二の部分の塩化メチレンで逆洗した。2 つの有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の 50~100% v/v の酢酸エチルで溶出し、その後酢酸エチル中の 5% v/v のメタノールで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 3S)-N-(4-エタンスルフィニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド (0.103 g、75%) を得た。この物質を、別のバッチの物質と混合し、塩化メチレンに溶解し、ヘキサンに添加して、生成物を沈殿させた、(2S, 3S)-N-(4-エタンスルフィニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド (0.117 g)。

20

30

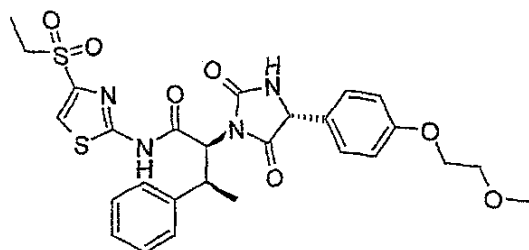
HRMS: 観測値 質量, 571.1682. 理論値 質量, 571.1680 (M+H)。

【0201】

実施例 18

(2S, 3S)-N-(4-エタンスルホニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 8 9】



40

【0202】

(2S, 3S)-N-(4-エチルスルファニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

50

(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド (0 . 1 2 8 g 、 0 . 2 3 m m o l) (実施例 1 6 に記載のように調製した) を、無水テトラヒドロフラン (1 5 m L) に溶解した。この溶液に、テトラヒドロフラン (8 m L) 中の m - クロロ過安息香酸 (0 . 1 3 3 g 、 0 . 4 6 m m o l) の溶液を添加した。室温で 1 8 分撹拌した後、反応物を濃縮した。残留物を冷えた塩化メチレンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回洗い、塩水で 2 回洗った。各水層を第二の部分の塩化メチレンで逆洗した。2 つの有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の 5 0 ~ 1 0 0 % v / v の酢酸エチルの濃度勾配で溶出し、その後酢酸エチル中の 5 % v / v のメタノールで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を混合し、濃縮した。残留物を塩化メチレンに溶解し、得られた溶液をヘキサンに添加し生成物を沈殿させた、(2 S , 3 S) - N - (4 - エタンスルホニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド (0 . 0 9 5 g 、 6 8 %) 。

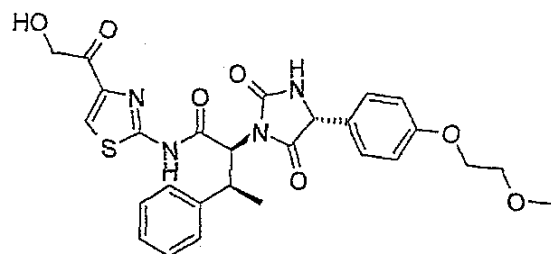
HRMS : 観測値 質量, 5 8 7 . 1 6 3 1 . 理論値 質量, 5 8 7 . 1 6 2 9 (M + H) 。

【 0 2 0 3 】

実施例 1 9

(2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【 化 9 0 】



1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノンの代わりに 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エタノンを用いたことを除いて、実施例 2 c に記載のように調製した。1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エタノンを、以下に記載のように調製した。

【 0 2 0 4 】

(1) エチル 2 - アミノチアゾール - 4 - イルグリオキシル酸 (4 g 、 1 9 . 3 8 m m o l) を、メタノール (5 0 m L) に取り入れ、8 5 ° C で 1 時間 p - トルエンスルホン酸 (0 . 9 4 g 、 0 . 2 5 m m o l) で処理した。ここに、p - トルエンスルホン酸 (3 . 1 g 、 0 . 7 5 m m o l) を添加し、2 4 時間撹拌を継続した。p - トルエンスルホン酸を 5 0 0 m g のロット (2 4 時間及び 4 8 時間後に更に 2 つ) に添加し、その後 8 5 ° C で 7 2 時間撹拌した。その間、NMR は、> 5 0 % の所望の生成物への変換を示した。反応混合物を ~ 1 0 m L まで濃縮し、酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (それぞれ ~ 1 0 0 m L) 及び飽和塩水 (1 0 0 m L) で 3 回洗った。水層を、酢酸エチル (それぞれ 1 0 0 m L) で 3 回逆抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して黄色の残留物を得た。それをシリカゲルに吸着させ、ヘキサン中の 4 0 ~ 7 0 % v / v の酢酸エチルの 1 0 % 段階において溶出し、その後 1 0 0 % の酢酸エチルで溶出するメタノール非活性化シリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーにより精製した。画分を含む生成物を溜め、減圧下で濃縮して、(2 - アミノ - チアゾール

ー４－イル)ージメトキシ－酢酸メチルエステル(1.73g、39%)を得た。

【0205】

(2) 乾燥テトラヒドロフラン(40mL)中の(2-アミノ-チアゾール-4-イル)ージメトキシ－酢酸メチルエステル(850mg、3.66mmol)の溶液を、室温で5分間にわたって水素化アルミニウムリチウム(73mg、1.83mmol)で分割して(portion-wise)処理した。この混合物を30分間攪拌し、その後水素化アルミニウムリチウム(36mg、0.91mmol)で分割して処理し、4時間攪拌した。冷蔵庫で一晩貯蔵した後に、反応混合物を氷片(～10g)で処理し、その後水(20mL)で希釈した。この混合物を2Nの硫酸水溶液(～0.5mL)で酸性化し、その後減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。水性混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH7.0まで中和し、酢酸エチル(8×50mL)で抽出した。有機層を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粘性のある泡(650mg)を得た。残留物を、塩化メチレン中の0～6%のメタノールの1%段階において濃度勾配溶出するメタノール非活性化シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにより精製した。生成物は、塩化メチレン中の4～6%のメタノールのカラムから溶出した。濃縮後に、黄色の泡として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)ー2-ヒドロキシ-エタノンを得た(210mg、28%)。

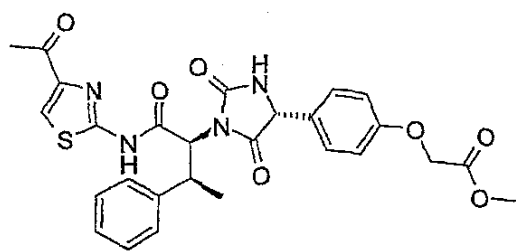
HRMS：観測値 質量, 553.1752. 理論値 質量, 553.1752 (M+H)。

【0206】

実施例20

(4-{(R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル。

【化91】



【0207】

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシカルボニルメトキシ-フェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例1に記載のように調製した。ヨウ化メチルの代わりにブromo酢酸メチルを用いたことを除いて、実施例1に記載のものと類似の方法において、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシカルボニルメトキシ-フェニル)-酢酸を調製した。

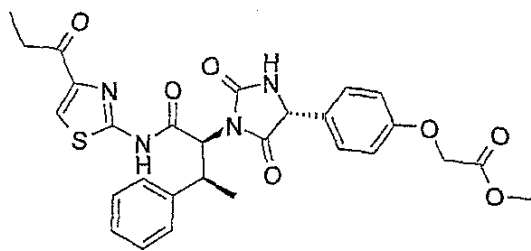
HRMS：観測値 質量, 551.1597. 理論値 質量, 551.1595 (M+H)。

【0208】

実施例21

(4-{(R)-2, 5-ジオキソ-1-[(1S, 2S)-2-フェニル-1-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル。

【化 9 2】



10

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシカルボニルメトキシフェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシカルボニルメトキシフェニル)-酢酸を、実施例 20 に記載のように調製した。

HRMS：観測値 質量，565.1754. 理論値 質量，565.1752 (M+H)。

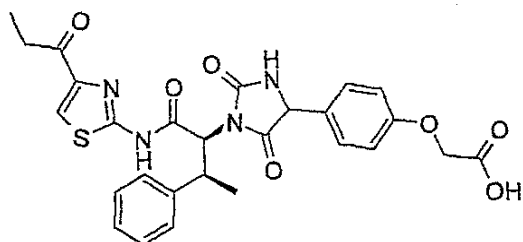
【0209】

実施例 22

20

(4-{2, 5-ジオキソ-1-[(1S, 2S)-2-フェニル-1-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸。

【化 9 3】



30

含水テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム-水和物を用いて、(4-{(R)-2, 5-ジオキソ-1-[(1S, 2S)-2-フェニル-1-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-プロピル]-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル(実施例 21 に記載のように調製した)の加水分解により調製した。メチルエステルの加水分解に用いた条件下で、ラセミ化がイミダゾリジンジオン環の 4 位で生じた。

40

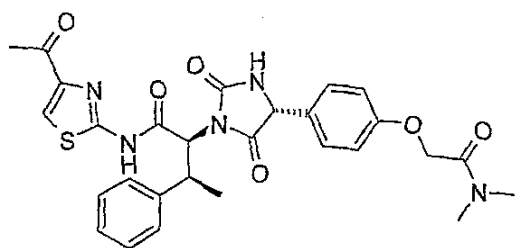
HRMS：観測値 質量，551.1598. 理論値 質量，551.1595 (M+H)。

【0210】

実施例 23

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-ジメチルカルバモイルメトキシフェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 9 4】



10

(R)-tert-butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2-(2-oxo-2-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)butanoateの代わりに、(R)-tert-butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2-(2-oxo-2-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)butanoateを用いたことを除いて、実施例1に記載のように調製した。ヨウ化メチルの代わりに既知の化合物である2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドを用いたことを除いて、実施例1に記載のものと類似の方法において、(R)-tert-butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2-(2-oxo-2-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)butanoateを調製した。

HRMS：観測値 質量, 564.1912. 理論値 質量, 564.1912 (M+H)。

20

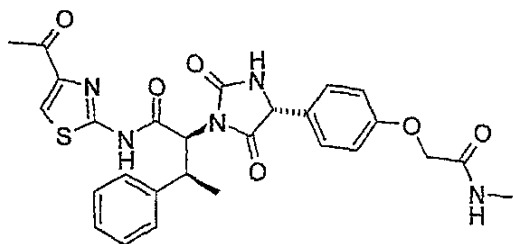
【0211】

実施例 2 4

実施例 2 3 に記載のものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S)-N-(4-acetylphenyl)-2-[(R)-4-(4-methylphenyl)-2,5-dioxazolidin-1-yl]-3-phenylbutanamide。

【化 9 5】



30

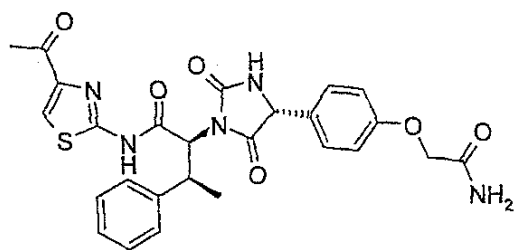
(R)-tert-butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2-(2-oxo-2-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)butanoateを、(R)-tert-butyl 4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-2-(2-oxo-2-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl)butanoateに関して記載したものと類似の方法において、調製し使用した。

40

【0212】

b) (2S, 3S)-N-(4-acetylphenyl)-2-[(R)-4-(4-methylphenyl)-2,5-dioxazolidin-1-yl]-3-phenylbutanamide。

【化 9 6】



10

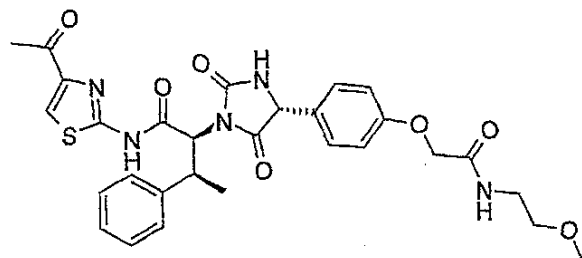
(R)-tert-butyl 2-((4-((2S,3S)-2-((R)-4-((4-((2-methoxyethyl)carbamoyl)methoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinidin-1-yl)-3-phenylpropanamido)thiazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylethan-1-yl)carbamateを、(R)-tert-butyl 2-((4-((2S,3S)-2-((R)-4-((4-((2-methoxyethyl)carbamoyl)methoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinidin-1-yl)-3-phenylpropanamido)thiazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylethan-1-yl)carbamateに関して記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

HRMS：観測値 質量，532.1628. 理論値 質量，532.1625 (M+H)。

【0213】

c) (2S, 3S)-N-(4-acetylthiazol-2-yl)-2-((R)-4-((4-((2-methoxyethyl)carbamoyl)methoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinidin-1-yl)-3-phenylpropanamide. 20

【化 9 7】



30

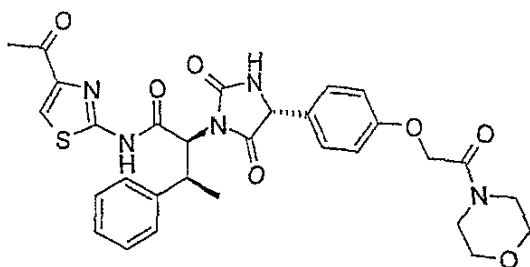
(R)-tert-butyl 2-((4-((2S,3S)-2-((R)-4-((4-((2-methoxyethyl)carbamoyl)methoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinidin-1-yl)-3-phenylpropanamido)thiazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylethan-1-yl)carbamateを、(R)-tert-butyl 2-((4-((2S,3S)-2-((R)-4-((4-((2-methoxyethyl)carbamoyl)methoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinidin-1-yl)-3-phenylpropanamido)thiazol-5-yl)-2-oxo-1-phenylethan-1-yl)carbamateに記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

HRMS：観測値 質量，594.2014. 理論値 質量，594.2017 (M+H)。

【0214】

d) (2S, 3S)-N-(4-acetylthiazol-2-yl)-2-((R)-4-((4-((2-methoxyethyl)carbamoyl)methoxy)phenyl)-2,5-dioxazolidinidin-1-yl)-3-phenylpropanamide. 40

【化 9 8】



10

(R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)-フェニル]-酢酸を、(R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-酢酸に関して記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

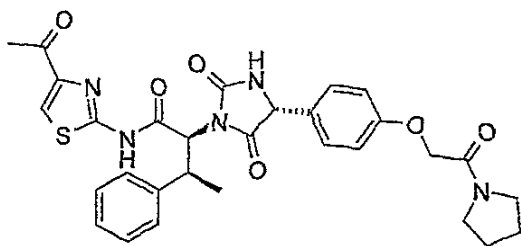
HRMS：観測値 質量，606.2009. 理論値 質量，606.2017 (M+H)。

【0215】

e) (2S, 3S) -N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-2, 5-ジオキソ-4-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

20

【化 9 9】



30

(R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(2-オキソ-2-ピロピジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-酢酸を、(R) -tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-酢酸に関して記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

HRMS：観測値 HRMS：観測値 質量，590.2063. 理論値 質量，590.2068 (M+H)。

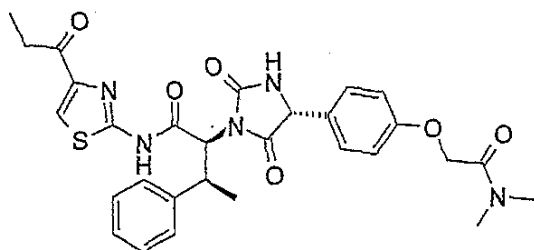
【0216】

40

実施例 25

(2S, 3S) -2-[(R) -4-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化100】



10

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルカルバモイルメトキシフェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。

(R)-tert-ブトキシカルボニアミノ-(4-ジメチルカルバモイルメトキシフェニル)-酢酸を、実施例23に記載のように調製した。

HRMS：観測値 質量，578.2066. 理論値 質量，578.2068 (M+H)。

【0217】

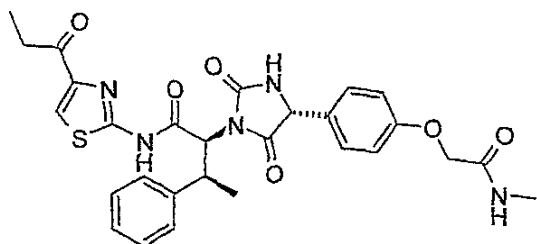
20

実施例26

実施例25に記載のものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メチルカルバモイルメトキシフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニルチアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化101】



30

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メチルカルバモイルメトキシフェニル)-酢酸を、実施例24aに記載のように調製した。

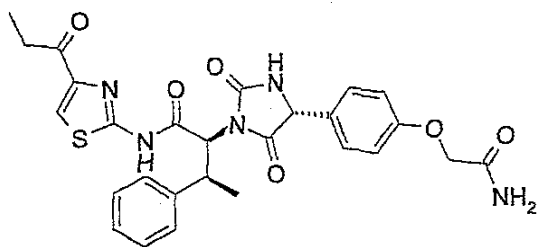
HRMS：観測値 質量，564.1915. 理論値 質量，564.1912 (M+H)。

40

【0218】

b) (2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-カルバモイルメトキシフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニルチアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化 102】



10

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-カルバモイルメトキシ-フェニル)-酢酸を、実施例 24b に記載のように調製した。

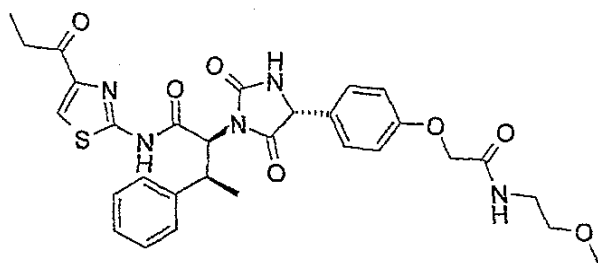
HRMS: 観測値 質量, 550.1755. 理論値 質量, 550.1755 (M+H)。

【0219】

c) (2S, 3S)-2-((R)-4-{4-[(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-メトキシ]-フェニル}-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化 103】

20



30

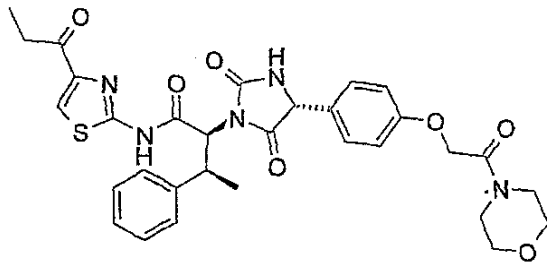
(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-メトキシ]-フェニル}-酢酸を、実施例 24c に記載のように調製した。

HRMS: 観測値 質量, 608.2169. 理論値 質量, 608.2174 (M+H)。

【0220】

d) (2S, 3S)-2-{(R)-4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化104】



10

(R)-tert-butyl 2-((4-((2-morpholinoethoxy)phenyl)carbamoyl)-2-oxo-2-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)ethyl)carbamate, prepared according to Example 24d.

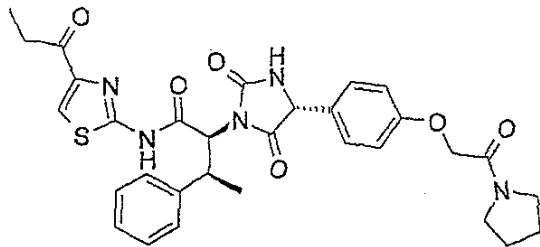
HRMS: observed mass, 620.2166. theoretical mass, 620.2174 (M+H).

【0221】

e) (2S, 3S)-2-((R)-2-((4-((2-morpholinoethoxy)phenyl)carbamoyl)-2-oxo-2-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)ethyl)carbamate)-3-phenyl-N-(4-propionylphenyl)-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide.

20

【化105】



30

(R)-tert-butyl 2-((4-((2-morpholinoethoxy)phenyl)carbamoyl)-2-oxo-2-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)ethyl)carbamate, prepared according to Example 24e.

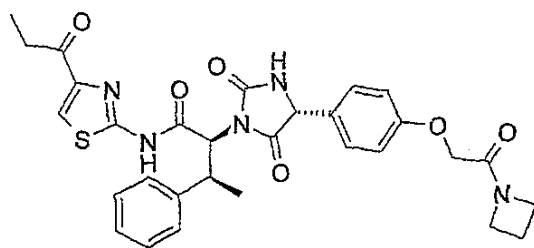
HRMS: observed mass, 604.2222. theoretical mass, 604.2225 (M+H).

【0222】

f) (2S, 3S)-2-((R)-4-((4-((2-morpholinoethoxy)phenyl)carbamoyl)-2-oxo-2-(4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)ethyl)carbamate)-2,5-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide)-3-phenyl-N-(4-propionylphenyl)-2-ethyl-1H-benzimidazole-5-carboxamide.

40

【化106】



10

(R) - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸 (実施例 23 に記載のように調製した) に関して記載したものと類似の方法において調製し、用いた。

HRMS: 観測値 質量, 612.1890. 理論値 質量, 612.1887 (M + Na)。

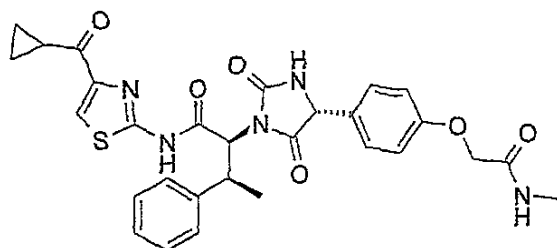
【0223】

実施例 27

(2S, 3S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - プチルアミド。

20

【化107】



30

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸 (実施例 24a に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 5x に記載したように調製した。

HRMS: 観測値 質量, 576.1910. 理論値 質量, 576.1912 (M + H)。

40

【0224】

MEKインヒビターとしての化合物の評価を、MEKカスケード要素を用いたIMAP試験と呼ばれるビーズベース (bead-based) のFP試験において実施した。簡潔に説明すると、この試験は、50 μMのATP、0.45 nMのc-RaF、11.25 nMのMEK、90.5 nMのERK、及び0.5 μMのFITC-標識ERK (FITC-Aca-Ala-Ala-Ala-Thr-Gly-Pro-Leu-Ser-Pro-Gly-Pro-Phe-Ala-NH₂) の存在下で、pH 7.0の10 mMのHEPES、10 mMのMgCl₂、50 mMのNaCl、0.1 mMのNaVO₄、及び1 mMのDTTを含む反応溶液中で実施する。c-RaF、MEK、ERK及びERKペプチド基質を、反応バッファー中に連続的に添加する。活性化c-RaFはMEKをリ

50

ン酸化し、活性化MEKはERKをリン酸化し、逐次的に活性化ERKはそのペプチド基質をリン酸化する。FITC標識ペプチド基質は、キナーゼによりリン酸化させた際に、金属-ホスホリガンド (phospholigand) 相互作用により、三価金属カチオンにより誘導体化されたナノ粒子と結合する。この結合したフルオレセイン化した (fluoresceinated) リン酸化生成物の結果は、結合した生成物の分子可動性の減少により引き起こされる、偏光シグナルの増大である。この化合物の10点の連続希釈物を、ERK及びERKペプチド基質との混合の前に、MEKカスケード試験に添加する。この反応物を、MEK活性化のために37℃で20分間インキュベートし、ERK活性化のために20分間インキュベートし、ERKペプチド基質リン酸化のために30分間インキュベートし、その後IMAPビーズの結合のために室温で一晩インキュベートした。IMAP試験を、384-ウェルのプレートフォーマット (plate format) において実施した。蛍光偏光の変化は、485nmでの励起及び530nmでの放射をLJL機器により測定した。偏光度 (MP) は、以下のように計算した：

10

$$(MP) = 1000 \times (\text{強度}_{\text{垂直}} - \text{強度}_{\text{水平}}) / (\text{強度}_{\text{垂直}} + \text{強度}_{\text{水平}})$$

【0225】

IC₅₀値を、Excel XLfit3ウィザード (wizard) を用いて得た。化合物の存在下における反応の活性パーセント及び阻害パーセントは、それらのMP値を、化合物を用いないものと比較することにより計算した (100%活性として)。上記の試験における式Iの化合物は、25マイクロモル未満のIC₅₀を表す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 2 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/02 (2006.01)		A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/02 1 0 1
		A 6 1 P 13/08

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100164563
弁理士 佐々木 貴英

(72)発明者 チュ, シンージェ
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 3 9, リビングストン, リカー ヒル ロード 2 1

(72)発明者 フォトゥーイ, ナデ
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 2 0, バスキング リッジ, コンキング ストリート 3

(72)発明者 ハビー, ニコラス ジョン シルベスター
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 7 6, スコッチ プレインズ, ノース ゲート ロード 1 8 3 5

(72)発明者 コン, ノーマン
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 0 6, ウェスト カルドウェル, クリムバック コート 1 2

(72)発明者 マクダーモット, リー アポストル
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 5 9, パーリン, ボーレル スクエア 5

(72)発明者 モリターニ, ジョン アンソニー
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 3 0 6, スタテン アイランド, ピーター アベニュー 9

(72)発明者 チャン, チューミン
アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 4 4, ヒルズボロー, ウェズリー ロード 5 9

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)