

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6591529号
(P6591529)

(45) 発行日 令和1年10月16日 (2019. 10. 16)

(24) 登録日 令和1年9月27日 (2019. 9. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/70 (2006. 01)
 C O 7 D 401/04 (2006. 01)
 C O 7 D 401/10 (2006. 01)
 C O 7 D 401/12 (2006. 01)
 C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 239/70 C S P
 C O 7 D 401/04
 C O 7 D 401/10
 C O 7 D 401/12
 C O 7 D 401/14

請求項の数 15 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-505222 (P2017-505222)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月30日 (2015. 7. 30)
 (65) 公表番号 特表2017-522349 (P2017-522349A)
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/067497
 (87) 国際公開番号 W02016/016363
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)
 審査請求日 平成30年7月30日 (2018. 7. 30)
 (31) 優先権主張番号 14179259.8
 (32) 優先日 平成26年7月31日 (2014. 7. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

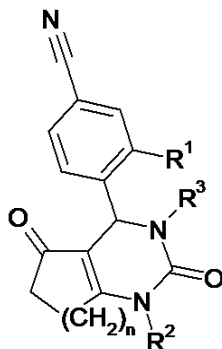
(54) 【発明の名称】 置換二環式ジヒドロピリミジノンおよび好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 1】



1

(式中、

R¹は、-CO-R¹·¹、R¹·¹¹および-CH₂-R¹·¹²からなる群から選択され、

R¹·¹は、

-NH₂、-NH-C₁-₄-アルキル、-NH-R¹·⁶、-NH-CH₂-R¹·⁶、-NH-
 CH(CH₃)-R¹·⁹、

- NH - CH₂ - CH₂ - R^{1.4}、 - NH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - R^{1.7}、
 - N(CH₃) - CH₂ - CH₂ - CH₂ - R^{1.8}、 - N(C₁₋₃-アルキル)₂、
 - N(C₃₋₆-シクロアルキル)(C₁₋₃-アルキル)、 - N(CH₃) - CH₂ - CH₂ -
 R^{1.5}、 - N(CH₃) - CH₂ - R^{1.10}、
 - NH - R^{1.2}、 R^{1.3}、 - OH、 - OCH₃および - NH - CH₂ - C(CH₃)₂、

からなる群から選択され、

R^{1.2}は、C₃₋₆-シクロアルキルおよび4～6員複素環式環からなる群から選択され、
 各環は、1個または2個のC₁₋₃アルキル、-NH₂、-OHまたは=Oによって置換されていてもよく、

R^{1.3}は、NおよびOのうちから独立に選択される1、2、3または4個の元素を含有する4～10員複素環式またはヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれは、モルホリニル、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-COCH₃、-OH、-NH₂、
 -N(CH₃)₂およびC₁₋₃アルキルのうちから独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

R^{1.4}、R^{1.5}は、モルホリニル、-NH₂、-OH、F、-N(CH₃)₂、-O-CH₃および-SO₂-CH₃からなる群から独立に選択され、

R^{1.6}、R^{1.9}、R^{1.10}は、-CO-モルホリニル、-CN、-CF₃、-CHF₂、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂NH₂および-C(CH₃)₂CNからなる群から独立に
 選択されるか、

または

フェニル、ならびにNおよびOのうちから独立に選択される1～4個の元素を含有する4～10員複素環式またはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、それらの環のそれぞれは、C₁₋₃アルキルまたはCNで置換されていてもよく、

R^{1.7}は、-OHまたは-O-CH₃であり、

R^{1.8}は、-O-CH₃であり、

R^{1.11}は、N、OおよびSのうちから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員複素環式または5～10員ヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれは、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃-シクロアルキル、OH、=O、-COO-C₁₋₄-アルキル、
 -O-C₁₋₃-アルキル、-O-C₁₋₃-シクロアルキル、-CN、ハロゲン、-CO-C₁₋₃-アルキル、-CO-C₁₋₃-シクロアルキルおよび-N(CH₃)₂のうちから独立
 に選択される基で置換されていてもよく、

R^{1.12}は、-NH-R^{1.13}、-N(CH₃)-R^{1.13}、ならびに

N原子を介して-C(CH₃)₂-に結合しており、そのN原子に加えて、N、OおよびSのうちから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよい5～6員N含有複素環式環からなる群から選択され、それらの環のそれぞれは、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃-シクロアルキル、OH、=O、-COO-C₁₋₄-アルキル、-O-C₁₋₃アルキル、-O-C₁₋₃-シクロアルキル、-CN、ハロゲン、-CO-C₁₋₃-アルキルおよび-CO-C₁₋₃-シクロアルキル、-N(CH₃)₂のうちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

R^{1.13}は、ハロゲンおよびOHのうちから選択される基によってそれぞれ置換されていてもよいC₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル、ならびに

N、OおよびSのうちから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有し、ハロゲン、-OCH₃およびOHのうちから選択される基によって置換されていてもよい6員複素環式環のうちから選択される基を示し、

nは、1または2であり、

R²は、CF₃、-CHF₂、C₁₋₄アルキルおよびハロゲンでそれぞれ置換されている、フェニルまたはピリジニルであり、

R³は、R^{3.1}、R^{3.1}-CO-、R^{3.1}-O-CO-、R^{3.1}SO₂-、R^{3.1}R^{3.2}N-CO-およびR^{3.1}R^{3.2}N-CO-CH₂-からなる群から選択され；

R^{3.1}は、H、-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₁₋₄-ハロアルキルおよ

10

20

30

40

50

び - C₃₋₆ - ハロシクロアルキルからなる群から選択され、それぞれは OH、CN、NH₂、(C₁₋₄ - アルキル)NH -、(C₁₋₄ - アルキル)(C₁₋₄ - アルキル)N -、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N - C₁₋₄ - アルキル - ピペラジニル、C₁₋₄ - アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から独立に選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{3.2}は、H および C₁₋₄ - アルキルからなる群から選択されるか；

または

R³が R^{3.1}R^{3.2}N - CO - および R^{3.1}R^{3.2}N - CO - CH₂ - からなる群から選択される場合、

R^{3.2}および R^{3.1}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよび N - C₁₋₄ - アルキル - ピペラジンからなる群から独立に選択される環を形成していてもよい。

10

【請求項 2】

R¹が、- CO - R^{1.1}、R^{1.11}および - CH₂ - R^{1.12}からなる群から選択され、

R^{1.1}が、

- NH₂、- NH - C₁₋₄ - アルキル、- NH - CH₂ - R^{1.6}、- NH - CH(CH₃) - R^{1.9}、

- NH - CH₂ - CH₂ - R^{1.4}、- NH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - R^{1.7}、- NH - CH₂ - CH₂ - CH₂ - R^{1.8}、

- N(C₁₋₃ - アルキル)₂、- N(CH₃) - CH₂ - CH₂ - R^{1.5}、- N(CH₃) - CH₂ - R^{1.10}、

20

- NH - R^{1.2}、R^{1.3}、- OH、- OCH₃ および - NH - CH₂ - C(CH₃)₂ -

からなる群から選択され、

R^{1.2}が、C₃₋₆ - シクロアルキルおよび 4 ~ 6 員複素環式環からなる群から選択され、各環が C₁₋₃ アルキル、- OH または = O によって置換されていてもよく、

R^{1.3}が、N および O のうちから独立に選択される 1、2 または 3 個の元素を含有する 4 ~ 6 員複素環式またはヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれが、モルホリニル、- NHCOCH₃、- N(CH₃)COCH₃、- COCH₃、- OH、- NH₂、- N(CH₃)₂ および C₁₋₃ アルキルのうちから独立に選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

30

R^{1.4}が、モルホリニル、- NH₂、- OH、F、- NH - CH₃、- N(CH₃)₂、- O - CH₃ および - SO₂ - CH₃ からなる群から選択され、

R^{1.5}が、モルホリニル、- NH₂、- OH および - NH - CH₃ からなる群から選択され、

R^{1.6}、R^{1.9}、R^{1.10}が、- CO - モルホリニル、- CN、- CF₃、CHF₂、- C(CH₃)₂OH および - C(CH₃)₂NH₂ からなる群から独立に選択されるか、またはフェニル、ならびに N および O のうちから独立に選択される 1 ~ 4 個の元素を含有する 4 ~ 6 員複素環式またはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、それらの環のそれぞれが、C₁₋₃ アルキルまたは CN で置換されていてもよく、

R^{1.7}が、- OH または - O - CH₃ であり、

40

R^{1.8}が、- O - CH₃ であり、

R^{1.11}が、N、O および S のうちから独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員複素環式または 5 ~ 6 員ヘテロアリール環を示し、それらの環がそれぞれ、C₁₋₃ アルキル、= O および - COO - C₁₋₄ - アルキルのうちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

R^{1.12}が、- NH - C₁₋₄ - アルキル、- NH - R^{1.13}ならびに

N 原子を介して - CH₂ - に結合しており、その N 原子に加えて、N、O および S のうちから独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有してもよい 6 員 N 含有複素環式環からなる群から選択され、

R^{1.13}が、N、O および S のうちから独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有す

50

る 6 員複素環式環を示し、

n が、1 または 2 であり、

R^2 が、 CF_3 または CHF_2 でそれぞれ置換されている、フェニルまたはピリジニルであり、

R^3 が、H またはメチルである、請求項 1 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が、 $-CO-R^{1.1}$ 、 $R^{1.11}$ および $-CH_2-R^{1.12}$ からなる群から選択され、

$R^{1.1}$ が、

$-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ -アルキル、 $-NH-R^{1.6}$ 、 $-NH-CH_2-R^{1.6}$ 、 $-NH-CH(CH_3)-R^{1.9}$ 、

$-NH-CH_2-CH_2-R^{1.4}$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-R^{1.7}$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-R^{1.8}$ 、

$-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-R^{1.8}$ 、 $-N(CH_3)_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-R^{1.5}$ 、

$-N(CH_3)-CH_2-R^{1.10}$ 、 $-NH-R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ および $-NH-CH_2-C(CH_3)_2$ 、

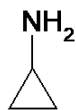
からなる群から選択され、

$R^{1.2}$ が、式 a. 1 ~ a. 12 及び a. 14 :

【化 2】



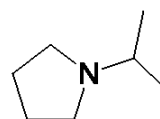
a.1



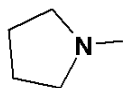
a.2



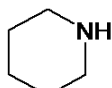
a.3



a.4



a.5



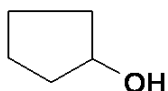
a.6



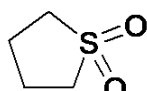
a.7



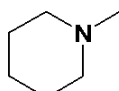
a.8



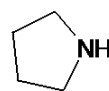
a.9



a.10



a.11



a.12



a.14

からなる群から選択され、

$R^{1.3}$ が、式 b. 1 ~ b. 37 :

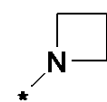
10

20

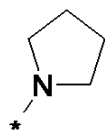
30

40

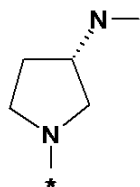
【化 3】



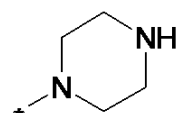
b.1



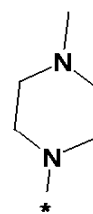
b.2



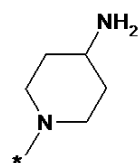
b.3



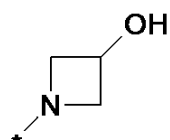
b.4



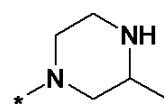
b.5



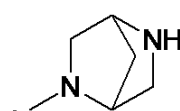
b.6



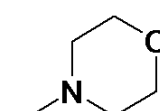
b.7



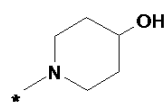
b.8



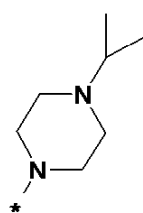
b.9



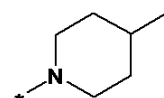
b.10



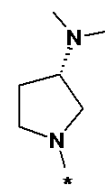
b.11



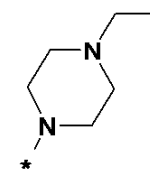
b.12



b.13



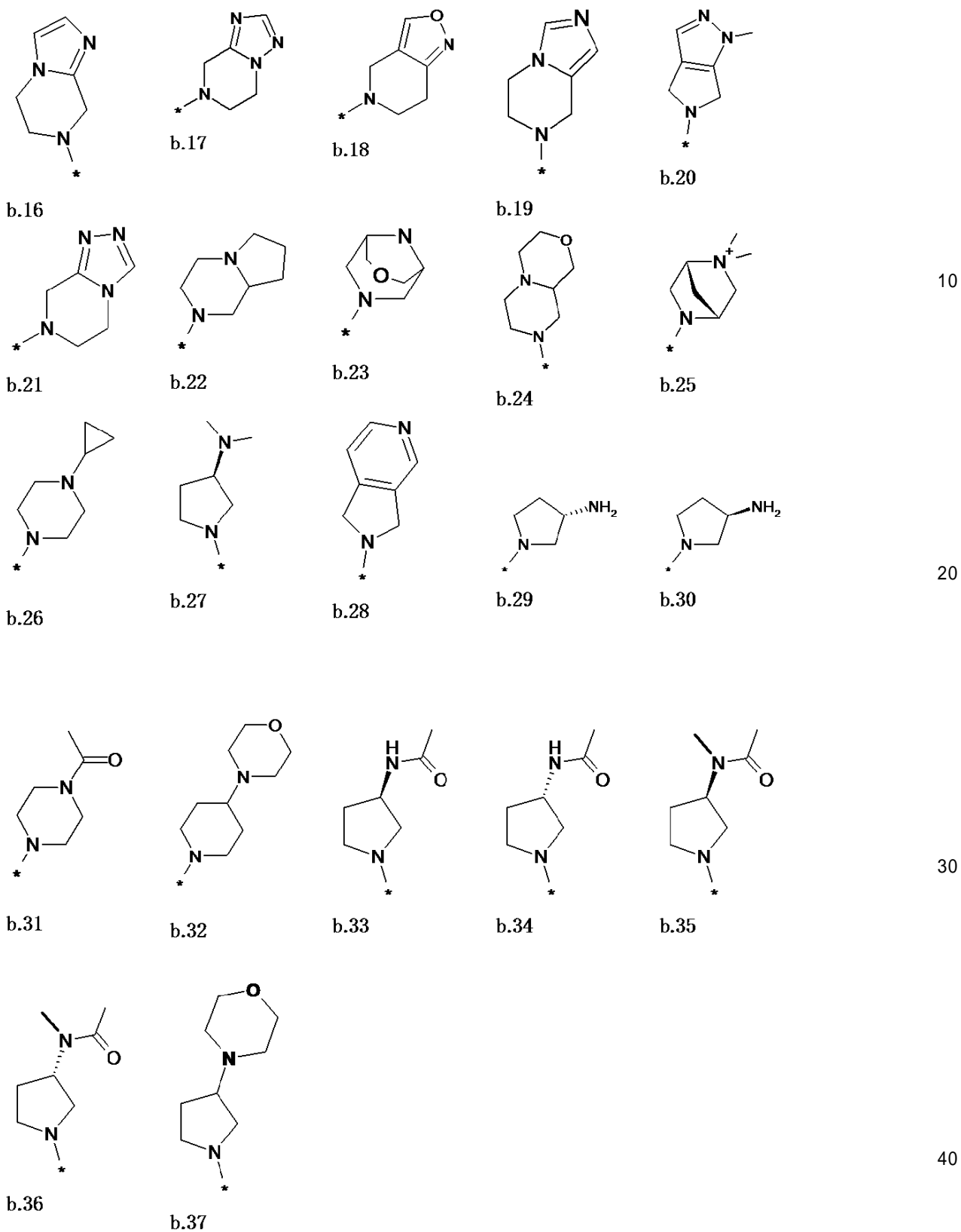
b.14



b.15

10

20



からなる群から選択され、

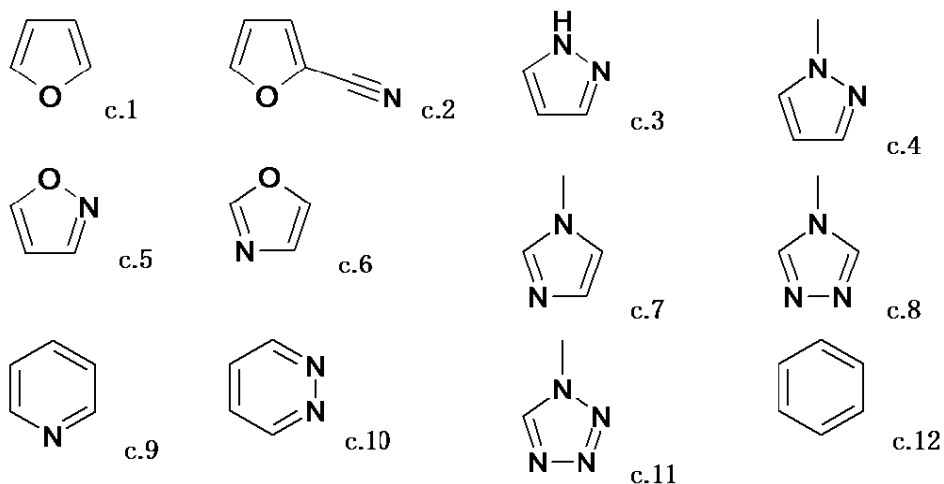
R^{1-4} が、モルホリニル、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 F 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_3$ および $-SO_2-CH_3$ からなる群から選択され、

R^{1-5} が、モルホリニル、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-NH-CH_3$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

R^{1-6} が、 $-CO-$ モルホリニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、

- C(CH₃)₂CNおよび - C(CH₃)₂NH₂からなる群から選択されるか、
または式 c . 1 ~ c . 12 :

【化 4】



10

からなる群から選択され、

R^{1.7}が、 - OHまたは - O - CH₃であり、

R^{1.8}が、 - O - CH₃であり、

R^{1.9}が、式 c . 1 の基であり、

R^{1.10}が、式 c . 3、c . 4、c . 5、c . 7、c . 8、および c . 9 からなる群から
選択され、

20

R^{1.11}が、N、OおよびSのうちから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含有する
5~10員複素環式または5~10員ヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれ
が、C₁₋₃アルキル、=O、-COO-C₁₋₄-アルキルおよび-O-C₁₋₃アルキルのう
ちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

nが、1または2であり、

R²が、それぞれCF₃で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

R³が、Hまたはメチルである、請求項1または2に記載の式1の化合物またはその薬
学的に許容される塩。

30

【請求項 4】

R^{1.1}が、-NH₂、-NH-CH₃、-N(CH₃)₂およびR^{1.3}からなる群から選択され、

R^{1.3}が、式 b . 10 の残基であり、

nが、1であり、

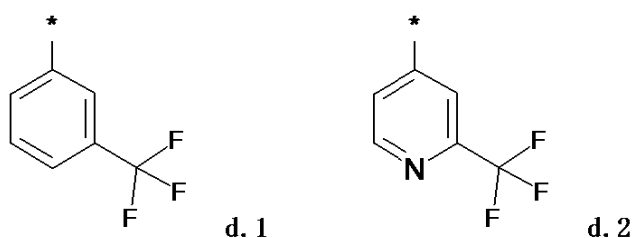
R²が、CF₃で置換されているフェニルである、請求項1から3までのいずれか1項に
記載の式1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R²が、式 d . 1 または d . 2 の残基 :

40

【化 5】



である、請求項1から4までのいずれか1項に記載の式1の化合物またはその薬学的に許
容される塩。

50

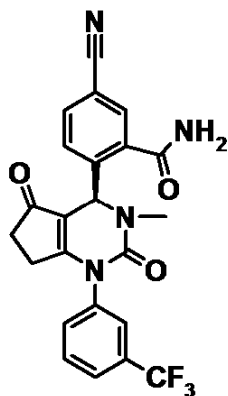
【請求項 6】

R^1 が、 $-CO-R^{1'}$ である、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

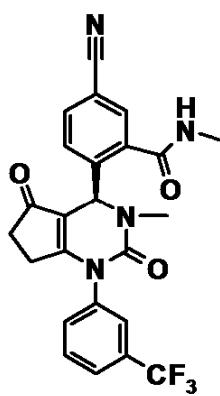
【請求項 7】

式 1 . a ~ 1 . q :

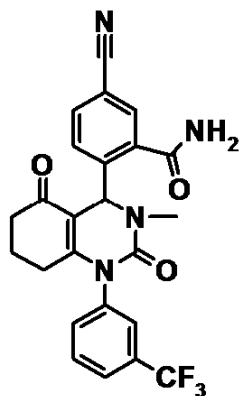
【化 6】



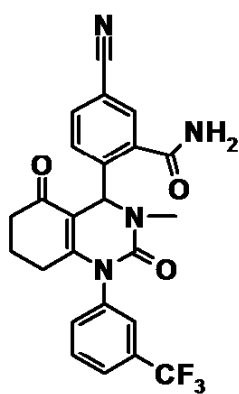
1.a



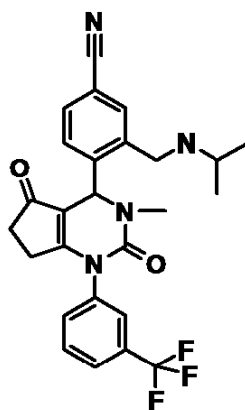
1.b



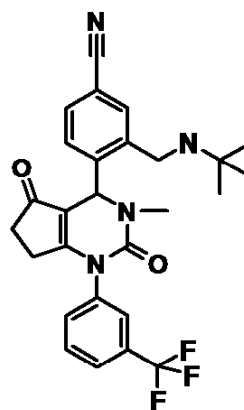
1.c



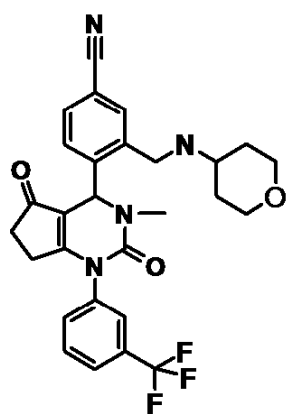
1.d



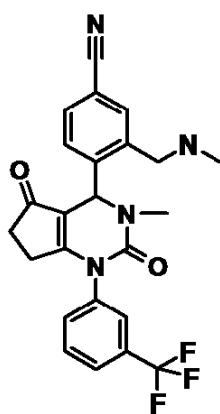
1.e



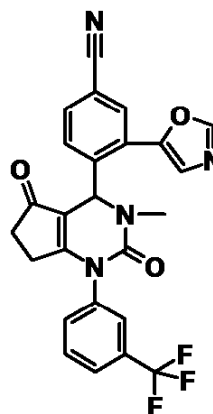
1.f



1.g



1.h



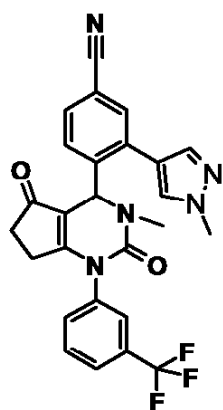
1.i

10

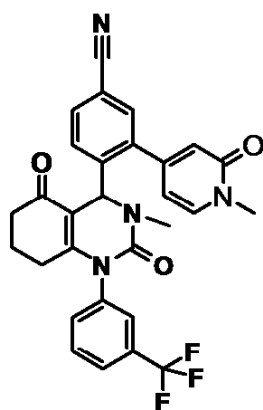
20

30

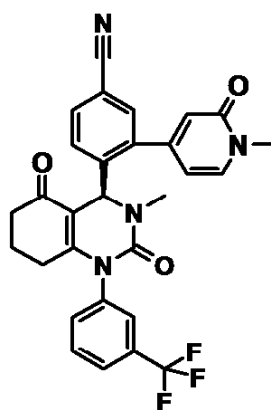
40



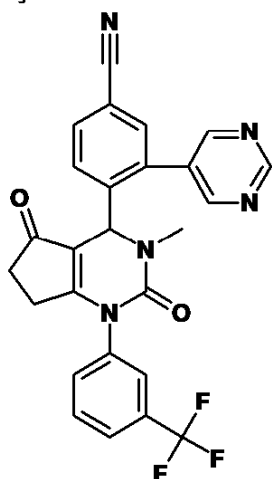
1.j



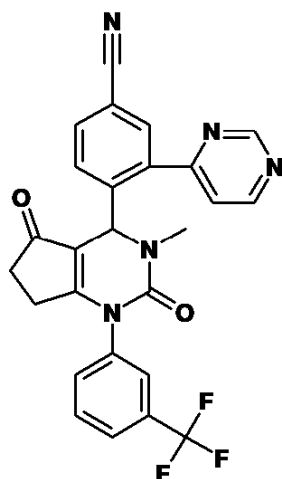
1.k



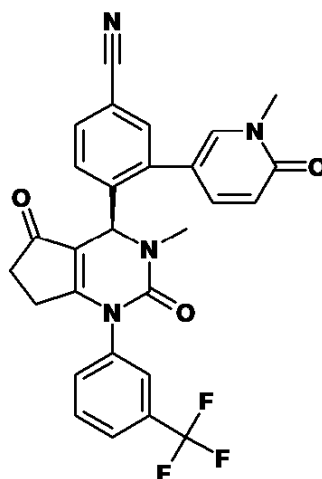
1.l



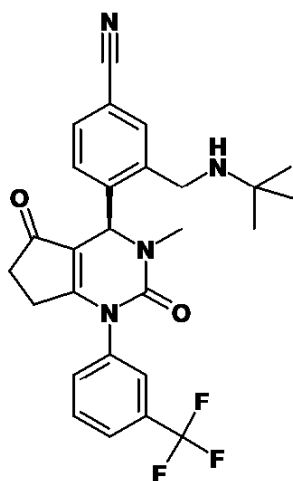
1.m



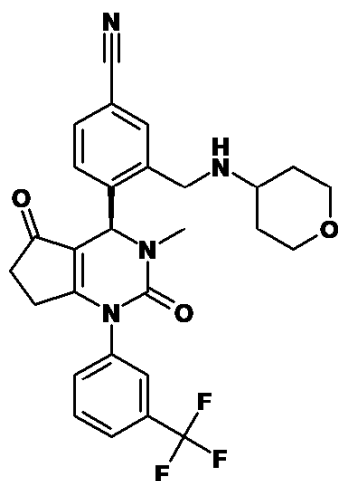
1.n



1.o



1.p



1.q.

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^1 が、 $R^{1.11}$ である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

$R^{1.11}$ が、 $-CH_3$ 、 $=O$ 、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、および $-COO-C_{1-4}$ -アルキルのうちから独立に選択される 1 個または 2 個の基で置換されていてもよい f 、 $1 \sim f$ 、 17 ：

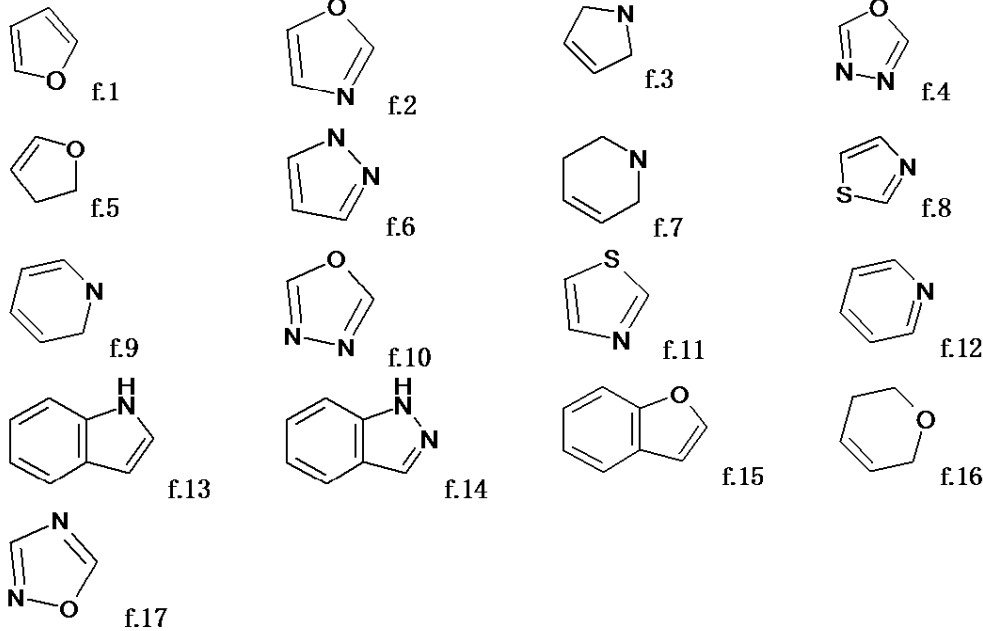
10

20

30

40

【化 7】



10

からなる群から選択される、請求項 8 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

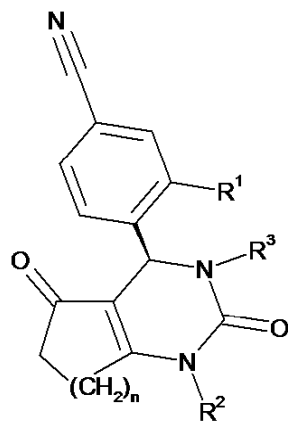
【請求項 10】

R^1 が、 $-CH_2-R^{1.12}$ である、請求項 1 に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 までのいずれかに記載の式 1 A の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 8】



1A

30

40

【請求項 12】

請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 13】

喘息、アレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、関節リウマチ、好中球性疾患、嚢胞性線維症 (CF)、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張症、ANCA 関連脈管炎、肺癌、気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺高血圧、肺動脈高血圧症 (PAH) およびアルファ - 1 - アンチトリプシン欠乏症 (

50

A A T D)、肥満、肥満関連炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝または肝臓脂肪症を処置するための請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤または移植片対宿主病 (G v H D) を処置するための請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 1 までのいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩に加えて、ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、P D E 4 阻害薬、L T D 4 アンタゴニスト、E G F R 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、C R T H 2 阻害薬、5 - L O 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび S Y K 阻害薬からなる群から選択される 1 種の薬学的に活性な化合物を含み、または 2 種または 3 種の前記活性な化合物の組み合わせを含む医薬組成物。

10

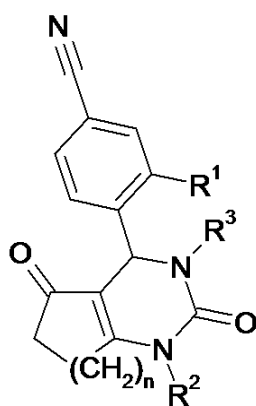
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 1 の置換二環式ジヒドロピリミジノン：

【化 1】



20

1

30

ならびに好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物、ならびに肺、胃腸および尿生殖器疾患、皮膚および眼の炎症性疾患、および他の自己免疫およびアレルギー性障害、同種移植拒絶、および腫瘍疾患を処置および/または予防するための薬剤としてそれらを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

次の参考文献には、単環式ジヒドロ - ピリミジノン核を有する好中球エラスターゼ阻害薬が記載されている：英国特許第 2 3 9 2 9 1 0 号、W O 0 4 0 2 4 7 0 0、W O 0 5 0 8 2 8 6 4、W O 0 5 0 8 2 8 6 3、独国特許第 1 0 2 0 0 6 0 3 1 3 1 4 号、米国特許第 1 0 0 0 1 0 0 2 4 号、W O 1 0 1 1 5 5 4 8、W O 0 9 0 8 0 1 9 9、独国特許第 1 0 2 0 0 7 0 6 1 7 6 6 号、W O 0 6 1 3 6 8 5 7、W O 0 6 0 8 2 4 1 2、W O 1 2 0 0 2 5 0 2。

40

次の参考文献には、二環式テトラヒドロピロロピリミジンジオン核を有する好中球エラスターゼ阻害薬が記載されている：W O 0 7 1 2 9 0 6 0、W O 0 8 1 3 5 5 3 7、米国特許第 0 9 0 0 9 3 4 7 7 号、W O 0 9 0 1 3 4 4 4、W O 0 9 0 6 0 2 0 6、W O 0 9 0 6 0 2 0 3、W O 0 9 0 6 0 1 5 8、米国特許第 1 1 0 0 3 4 4 3 3 号。

【0 0 0 3】

次の参考文献には、本明細書において上述したもの以外の核構造を有する好中球エラスターゼ阻害薬が記載されている：W O 0 4 0 2 0 4 1 2、W O 0 4 0 2 0 4 1 0、W O 0 3 0 5 3 9 3 0、W O 1 0 0 7 8 9 5 3、W O 0 9 1 3 5 5 9 9、独国特許第 1 0 2 0 0

50

9 0 0 4 1 9 7 号、W O 1 1 1 1 0 8 5 8、W O 1 1 1 1 0 8 5 9、W O 0 9 0 6 0 1 5 8、W O 0 9 0 3 7 4 1 3、W O 0 4 0 2 4 7 0 1、米国特許第 1 3 0 0 6 5 9 1 3 号、W O 1 3 0 1 8 8 0 4、W O 1 2 0 0 2 5 0 2、W O 2 0 1 4 0 2 9 8 3 1、W O 2 0 1 4 0 2 9 8 3 2 および W O 2 0 1 4 0 2 9 8 3 0。

好中球エラスターゼの様々な阻害薬についての総説については：P. Sjöe (Future Med. Chem. 2012, 4, 651-660)を参照されたい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

好中球エラスターゼ (NE) は、29 kDa セリンプロテアーゼである。これは、骨髓前駆体細胞において発現され、末梢血顆粒球の顆粒内に高濃度で貯蔵され、細胞が活性化されると放出される。NE の基質には、細胞外マトリックスの主要要素：エラスチン、フィブロネクチン、ラミニン、コラーゲンおよびプロテオグリカンが属する。好中球エラスターゼ活性は、ECM 分解、単球および血管平滑筋細胞の遊走および走化性の増大をもたらす、凝集および線維素溶解経路の構成要素 (PAI-1 および TFP) に直接的に影響を及ぼす。好中球エラスターゼの活性の増大は、複数の器官の慢性炎症性および線維性疾患に関連している。抗炎症治療薬としての好中球エラスターゼ阻害薬の可能性は、P. A. Henriksen によって、Current Opinion in Hematology 2014, 21, 23-28 において検討されている。阻害薬。したがって、好中球エラスターゼの阻害薬は、COPD、特発性肺線維症および他の線維性疾患、癌、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、気管支拡張症、嚢胞性線維症、アルファ 1 - アンチトリプシン欠乏症などの種々の疾患を処置するために重要な役割を果たすこととなる。

本発明の課題は、好中球エラスターゼ活性の阻害薬としてのそれらの薬学的有効性に基づき、治療で、すなわち、好中球エラスターゼの活性の増大に起因する病態生理学的プロセスを処置するために使用することができる新たな化合物を調製することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の化合物は、本発明の適応症を考慮すると有利である次の特性を有することが、意外にも見出された。

生理学的に許容される塩を含む本発明による化合物は、好中球エラスターゼの阻害薬として有効であり、酵素阻害アッセイにおいて 50% 阻害濃度 (IC_{50}) によって決定した場合に、好ましい阻害効力を示す。

加えて、生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好中球セリンプロテアーゼプロテイナーゼ 3 の阻害薬として有効であり、酵素阻害アッセイにおいて 50% 阻害濃度 (IC_{50}) によって決定した場合に、好ましい阻害効力を示す。第 2 の好中球セリンプロテアーゼでのこの阻害活性は、薬理学的有効性のために有益であり得る。

【0006】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、例えば、T. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320) において記載されているとおりの血漿または全血アッセイにおいて 50% 有効濃度 (EC_{50}) によって決定した場合に、好ましい阻害効力を示す。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、例えば、Tremblay et al. (Chest 2002, 121, 582-588) または T. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320) において記載されているとおりの、例えば、マウスまたはラットにおけるヒト好中球エラスターゼ誘発性肺損傷のモデルにおいて 50% 有効用量 (ED_{50}) によって決定した場合に、好ましい *in vivo* 効力を示す。

【0007】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29 およびその参考文献において記載

10

20

30

40

50

されているとおりの代謝安定性のための *in vitro* ミクロソームアッセイにおいて好ましい代謝安定性を示す。

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 29 およびその参考文献において記載されているとおりの代謝安定性のための *in vitro* 肝細胞アッセイにおいて好ましい代謝安定性を示す。

【0008】

肝臓における代謝変換が低減されるので、*in vitro* 試験システムにおける代謝安定性の改善は、*in vivo* クリアランス (CL) の低減に翻訳されると予測される。薬物動態式： $CL / F_{oral} = \text{用量} / AUC (F_{oral})$ (経口生物学的利用能、AUC：曲線下面積) に基づき、*in vivo* クリアランスの低減は、より高い薬物の用量正規化全身曝露 (AUC) をもたらすと予測される。

10

【0009】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26 およびその参考文献において記載されているとおりの透過率のための *in vitro* Caco-2 細胞層法において好ましい透過率を示す。経口薬物では、透過率の改善は、腸管において吸収されるより高い薬物画分に翻訳され、したがって、より高い用量正規化全身曝露 (AUC) をもたらすと予測される。

20

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 26、27 およびその参考文献において記載されているとおりの *in vitro* Caco-2 または MDCK 細胞層法において好ましい、すなわち、低い排出比 (流入方向の透過率で割った排出方向での透過率) を示す。経口薬物では、排出比の改善、すなわち、低減は、腸管において吸収されるより高い薬物画分に翻訳され、したがって、より高い用量正規化全身曝露 (AUC) をもたらすと予測される。

【0010】

30

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, 15 structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 25 およびその参考文献において記載されているとおりの動態学的または熱力学的溶解性法において、好ましい水溶解度を示す。経口薬物では、水溶解度の改善は、腸管において吸収されるより高い薬物画分に翻訳され、したがって、より高い用量正規化全身曝露 (AUC) および / または経口生物学的利用能 (F_{oral}) および / または投与後ピーク血漿中濃度 (C_{max}) をもたらすと予測される。さらに、水溶解度の改善は、費用のかかる製剤化、開発時間の増大、高い薬物負荷などの開発上の困難を低減すると予測される。

【0011】

40

比較的高い用量 - 正規化全身曝露 (AUC) は、下記の複数の点において有利であり得る：(1) 有効性のために、特定の全身曝露 (AUC) が達成されることが必要である場合に、薬物を、より少ない量で投与することができる。より少ない投薬量は、潜在的に少ない副作用をもたらす患者への低い薬物負荷 (親薬物およびその代謝産物)、および薬物生産のためのより少ない生産コストの利点を有する。(2) 比較的高い用量 - 正規化全身曝露 (AUC) は、同じ用量を適用した場合に、薬物の有効性の増大または長時間の作用持続時間をもたらす得る。

【0012】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好ましい代謝安定性、好ましい透過率、および好ましい水溶解度を示す。したがって、本発明の一部の化合物は、

50

経口投与後に好ましい薬物動態 (PK) 特性、特に好ましい全身曝露 (曲線下面積、AUC) を示し、したがって、*in vivo* において好ましい有効性をもたらすと予測される。生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好ましい薬物動態 (PK) 特性を示す。PK 特性は、前臨床動物種、例えば、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、モルモット、ミニブタ、カニクイザル、アカゲザルにおいて決定することができる。化合物の PK 特性は、例えば、次のパラメーターによって記載され得る：平均滞留時間 (MRT)、排泄半減期 ($t_{1/2}$)、分布容積 (V_D)、曲線下面積 (AUC)、経口投与後のクリアランス (CL) および生物学的利用能 (F_{oral})、投与後のピーク血漿中濃度 (C_{max})、 C_{max} に達するまでの時間 (T_{max})。

本発明による一部の化合物およびその代謝産物には、Benigni et al. (Chem. Rev. 2011, 11, 2507-2536) において記載されているとおりの変異原性および発癌性についての構造的警戒を引き起こすヒドラジンサブ構造が欠如している。したがって、本発明の化合物は、遺伝毒性の可能性の低減という利点を有し得る。

【0013】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 32 およびその参考文献において記載されているとおりの CYP アイソザイム阻害のための対応する *in vitro* アッセイにおいて、シトクロム P450 (CYP) アイソザイムの好ましい阻害を示す。CYP アイソザイムの阻害の低減は、一方の薬物による、同時投与された薬物の正常な代謝または薬物動態行動の干渉である望ましくない薬物 - 薬物相互作用についてのリスクの低減に翻訳されると予測される。

【0014】

生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、好ましい、すなわち低い CYP 誘導可能性を示す。シトクロム P450 (CYP) 誘導は、複数回の投与で、薬物分子の薬物動態に影響を及ぼし得て、これは、同時投与された薬物との薬物動態上の薬物 - 薬物相互作用をもたらし得る。CYP 誘導は、誘導化合物の曝露の低下 (例えば、自己誘導) または誘導された酵素によって代謝された同時投与化合物の曝露の低下をもたらし得る。CYP 誘導はまた、薬物の代謝の増大をもたらし、薬理学的 (活性代謝産物) および毒物学的 (毒性代謝産物) 結果に変化をもたらし得る。

【0015】

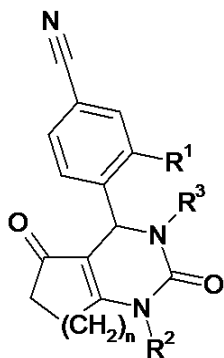
生理学的に許容される塩を含む本発明による一部の化合物は、E. Kerns & L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1st ed, 2008), chapter 34 およびそこに引用されている参考文献において記載されているとおりのパッチクランプアッセイにおいて、好ましい、すなわち低い、hERG チャンネルの阻害を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

式 1 の化合物またはその光学および幾何異性体、溶媒和物、水和物もしくは塩、好ましくは薬学的に許容される塩。

【化 2】



1

10

(式中、

 R^1 は、 $-\text{CO}-R^{1.1}$ 、 $R^{1.11}$ および $-\text{CH}_2-R^{1.12}$ からなる群から選択され、 $R^{1.1}$ は、

$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{NH}-R^{1.6}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-R^{1.6}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-R^{1.9}$ 、
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.4}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.7}$ 、
 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.8}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{3-6}-\text{シクロアルキル})(\text{C}_{1-3}-\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.5}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-R^{1.10}$ 、 $-\text{NH}-R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ および
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、

からなる群から選択され、

【0017】

$R^{1.2}$ は、 C_{3-6} -シクロアルキルおよび4～6員複素環式環からなる群から選択され、各環は、1個または2個の C_{1-3} アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ または $=\text{O}$ によって置換されていてもよく、

$R^{1.3}$ は、NおよびOのうちから独立に選択される1、2、3または4個の元素を含有する4～10員複素環式またはヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれは、モルホリニル、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および C_{1-3} アルキルのうちから独立に選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく、

$R^{1.4}$ 、 $R^{1.5}$ は、モルホリニル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、F、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ および $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ からなる群から独立に選択され、

【0018】

$R^{1.6}$ 、 $R^{1.9}$ 、 $R^{1.10}$ は、 $-\text{CO}-$ モルホリニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ および $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ からなる群から独立に選択されるか、

または

フェニル、ならびにNおよびOのうちから独立に選択される1～4個の元素を含有する4～10員複素環式またはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、それらの環のそれぞれは、 C_{1-3} アルキルまたはCNで置換されていてもよく、

 $R^{1.7}$ は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、 $R^{1.8}$ は、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ であり、

【0019】

$R^{1.11}$ は、N、OおよびSのうちから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員複素環式または5～10員ヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれは、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} -シクロアルキル、OH、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、

$-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -シクロアルキル、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、

50

- CO - C₁₋₃ - シクロアルキルおよび - N(CH₃)₂のうちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

R^{1,12}は、- NH - R^{1,13}、- N(CH₃) - R^{1,13}、ならびに N原子を介して核構造に結合していて、そのN原子に加えて、N、OおよびSのうちから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよい5～6員N含有複素環式環からなる群から選択され、それらの環のそれぞれは、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃-シクロアルキル、OH、=O、- COO - C₁₋₄ - アルキル、- O - C₁₋₃アルキル、- O - C₁₋₃-シクロアルキル、- CN、ハロゲン、- CO - C₁₋₃ - アルキル、- CO - C₁₋₃ - シクロアルキル、- N(CH₃)₂のうちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

【0020】

10

R^{1,13}は、ハロゲンおよびOHのうちから選択される基によってそれぞれ置換されていてもよいC₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル、ならびに N、OおよびSのうちから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有し、ハロゲン、- OCH₃およびOHのうちから選択される基によって置換されていてもよい6員複素環式環のうちから選択される基を示し、

nは、1または2であり、

R²は、CF₃、- CHF₂、C₁₋₄アルキルおよびハロゲンでそれぞれ置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

R³は、R^{3,1}、R^{3,1} - CO -、R^{3,1} - O - CO -、R^{3,1}SO₂ -、R^{3,1}R^{3,2}N - CO -、R^{3,1}R^{3,2}N - CO - CH₂ - からなる群から選択され；

20

R^{3,1}は、H、- C₁₋₄アルキル、- C₃₋₆シクロアルキル、- C₁₋₄-ハロアルキルおよび- C₃₋₆-ハロシクロアルキルからなる群から選択され、それぞれはOH、CN、NH₂、(C₁₋₄-アルキル)NH -、(C₁₋₄-アルキル)(C₁₋₄-アルキル)N -、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N - C₁₋₄-アルキル - ピペラジニル、C₁₋₄-アルコキシ、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群から独立に選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

R^{3,2}は、HおよびC₁₋₄-アルキルからなる群から選択されるか；

または

R³がR^{3,1}R^{3,2}N - CO - およびR^{3,1}R^{3,2}N - CO - CH₂ - からなる群から選択される場合、

30

R^{3,2}およびR^{3,1}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびN - C₁₋₄-アルキル - ピペラジンからなる群から独立に選択される環を形成していてもよい)

【0021】

使用用語および定義

本明細書において具体的に定義しない用語には、本開示および内容を考慮して当業者がそれらに与えるであろう意味が与えられるべきである。しかしながら、本明細書において使用する場合、逆に指定されていない限り、次の用語は、示されている意味を有し、次の規則が順守される。

下記で定義する基、ラジカル、または部分において、炭素原子の数が多くの場合に、基に先行して指定されており、例えば、C₁₋₆-アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基またはラジカルを意味する。

40

【0022】

一般に、HO、H₂N、S(O)、S(O)₂、NC(シアノ)、HOOC、F₃Cなどの単一の基では、当業者は、分子へのラジカル結合点(複数可)を基自体の自由原子価から知ることができる。2個以上のサブ基を含む結合基では、自由原子価が示されている第1のサブ基または最後に挙げられているサブ基であり、例えば、置換基「アリール - C₁₋₃ - アルキル - 」は、C₁₋₃-アルキル基に結合しているアリール基を意味し、そのC₁₋₃-アルキル基が、その置換基が結合している核または基に結合している。

本発明の化合物が、化学名の形態で、かつ式として示されている場合に、何らかの矛盾

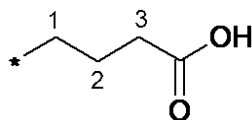
50

がある場合には、式を優先することとする。定義されているとおりの核分子に接続される結合を示すために、アスタリスクまたは破線を、サブ式において使用することができる。

例えば、「3 - カルボキシプロピル基」という用語は、次の置換基：

【0023】

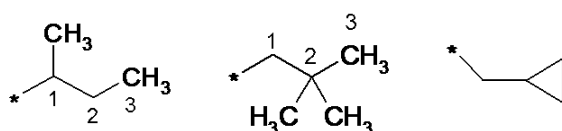
【化3】



(式中、カルボキシ基は、プロピル基の第3の炭素原子に結合している)を表す。「1 - メチルプロピル -」、「2, 2 - ジメチルプロピル -」または「シクロプロピルメチル -」基という用語は、次の基：

【0024】

【化4】



を表す。

定義されているとおりの核分子に接続される結合を示すために、アスタリスクをサブ式において使用することができる。

【0025】

次の用語の多くは、式または基の定義において繰り返し使用されることがあり、かつそれぞれの場合に、相互に独立に、上記で示した意味の1つを有する。

「置換(置換されている)」という用語は、本明細書において使用する場合、その指定の原子の通常の価を越えず、かつその置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、指定の原子上の任意の1個または複数の水素が、指定の群からの選択枝で置き換えられていることを意味する。

【0026】

本明細書において使用する「予防(prevention)」、「予防(prophylaxis)」、「予防処置(prophylactic treatment)」、または「防止処置(preventive treatment)」という表現は、同意語として、かつ本明細書において上述した状態が発生するリスクを、特に、上記状態または対応する既往歴について高いリスク、例えば、糖尿病もしくは肥満または本明細書において上述した別の障害などの代謝障害が発生する高いリスクを有する患者において低減するという意味で理解されるべきである。したがって、「疾患の予防」という表現は、本明細書において使用する場合、疾患の臨床的発生前の、疾患を発生するリスクのある個体の管理およびケアを意味する。予防の目的は、疾患、状態または障害の発生を撲滅することであり、症状または合併症の発生を予防または遅延させるため、かつ関連疾患、状態または障害の発生を予防または遅延させるための活性化合物の投与を含む。上記予防処置の成功は、予防処置を伴わなかった同等の患者個体群と比較しての、この状態についてリスクのある患者個体群内での上記状態の発病率の低下によって統計的に反映される。

【0027】

「処置(treatment)」または「治療(therapy)」という表現は、顕性、急性または慢性形態で上記状態の1つまたは複数すでに発症している患者の治療処置を意味し、特定の適応症の症状を軽減するための対症療法、または状態およびその重要度に応じて、状態を反転もしくは部分的に反転させるか、もしくは適応症の進行を可能な限り遅延させるための原因療法を含む。したがって、「疾患の処置」という表現は、本明細書において使用する場合、疾患、状態または障害を発症している患者の管理およびケアを意味する。処置

の目的は、疾患、状態または障害を撲滅することである。処置には、疾患、状態または障害を排除または制御するための、さらには、疾患、状態または障害に関連する症状または合併症を緩和するための活性化合物の投与が含まれる。

【0028】

具体的に示されていない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲を通じて、所与の化学式または名称は、互変異性体、およびそのすべての立体、光学および幾何異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体など）ならびにそれらのラセミ体、さらには、別々の鏡像異性体の異なる割合での混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体および鏡像異性体が存在する上述の形態のいずれかの混合物、さらには、その薬学的に許容される塩を含む塩および遊離化合物の溶媒和物または化合物の塩の溶媒和物を含む、例えば、水和物などのその溶媒和物を包含することとする。

10

具体的な異性体が具体的に示されていない限り、本発明の化合物のすべての異性体型（特に、すべての立体異性体型、例えば、すべてのキラル、鏡像異性、ジアステレオマーおよびラセミ形態、すべての互変異性およびすべての幾何異性形態）が、本発明で意図されている。明白には、薬理学的により効力があり、かつ/またはより有効である異性体が好ましい。

本発明の化合物が、少なくとも1個の不斉置換炭素原子を含有し、したがって、純粋な鏡像異性体として、または両方の鏡像異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物として単離され得ることは分かるであろう。本発明の化合物の一部が、1個よりも多い不斉中心、すなわち、1個よりも多い不斉置換炭素または硫黄原子を含有し、したがって、純粋なジアステレオマーとして、またはジアステレオマー混合物として、光学的活性形態またはラセミ形態の両方において、単離され得ることは分かるであろう。

20

【0029】

本発明は、例えば、実質的に純粋な形態、富化された形態（例えば、いずれか、またはすべての他の望ましくない鏡像異性体および/またはジアステレオマーを実質的に含有しない）かつ/またはラセミ形態を含む任意の混合比、さらには、その塩での考えられ得るすべての立体異性体、詳細には、本明細書において上述したジアステレオマーおよび鏡像異性体を企図している。

一般に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に公知の合成原理に従って、例えば、対応する混合物を分離することによって、立体化学的に純粋な出発物質を使用することによって、かつ/または立体選択的合成によって得ることができる。ラセミ体を分割することによって、または例えば、光学的に活性な出発物質から出発して合成することによって、かつ/またはキラル試薬を使用することによって、光学的に活性な形態を調製する方法は、当技術分野で公知である。

30

【0030】

鏡像異性的に純粋な本発明の化合物または中間体は、不斉合成を介して、例えば、公知の方法によって（例えば、クロマトグラフィー分離または結晶化によって）分離することができる適切なジアステレオマー化合物または中間体の調製およびその後の分離によって、かつ/またはキラル出発物質、キラル触媒またはキラル補助剤などのキラル試薬を使用することによって調製することができる。

40

さらに、対応するラセミ混合物をキラル固定相でクロマトグラフィー分離することによる方法；または適切な分割剤を使用してラセミ混合物を分割することによる、例えば、光学的に活性な酸または塩基でラセミ化合物のジアステレオマー塩を形成し、その後、塩を分割し、塩から所望の化合物を放出することによる方法；または光学的に活性なキラル補助試薬で対応するラセミ化合物を誘導体化し、その後、ジアステレオマーを分離し、キラル補助基を除去することによる方法；またはラセミ体の動態学的分割（例えば、酵素による分割）による方法；適切な条件下で鏡像異性結晶の複合体からエナンチオ選択的に結晶化させることによる方法；または光学的に活性なキラル補助剤の存在下で適切な溶媒から（分別）結晶化させることによる方法など、対応するラセミ混合物から鏡像異性的に純粋な化合物を調製する方法が、当業者に公知である。

50

【 0 0 3 1 】

ハロゲンという用語は一般に、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示している。

本明細書において使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、(i) それを利用可能もしくは活性な形態へと変換する体内での代謝プロセスの後に、その作用を発揮する薬物の不活性形態、または(i i) それ自体は活性ではないが、薬理的活性代謝産物をもたらす物質(すなわち、不活性な前駆体)を指す。

【 0 0 3 2 】

「プロドラッグ」または「プロドラッグ誘導体」という用語は、その薬理的作用(複数可)を示す前に少なくともいくつかの生体内変換を受ける親化合物または実薬物質の共有結合で結合した誘導体、担体または前駆体を意味する。そのようなプロドラッグは、代謝によって切断可能か、または別段に変換可能な基を有し、かつ例えば、血液中での加水分解によって、またはチオエーテル基の場合のように、酸化を介した活性化によって、*in vivo* で迅速に変換されて親化合物をもたらす。最も一般的なプロドラッグには、親化合物のエステルおよびアミド類似体が含まれる。プロドラッグは、化学的安定性の改善、患者容認および服薬遵守の改善、生物学的利用能の改善、長時間の作用持続時間、器官選択性の改善、配合の改善(例えば、ヒドロ溶解性の増大)、および/または副作用(例えば、毒性)の減少を目的として配合される。一般に、プロドラッグ自体は、弱い生物学的活性を有するか、生物学的活性を有さず、通常の条件下で安定している。それぞれその全体が参照によって本明細書に組み込まれるA Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991、特にChapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985、特にpp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995、特にVol. 1ならびにpp. 172-178およびpp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987において記載されているものなどの当技術分野で公知の方法を使用して、親化合物からプロドラッグを容易に調製することができる。

【 0 0 3 3 】

「薬学的に許容されるプロドラッグ」という用語は、本明細書において使用する場合、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなくヒトおよび下級動物の組織と接触させて使用するために適して、合理的なベネフィット/リスク比に見合い、かつそれらの意図されている使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグ、さらには、可能な場合には、双性イオン形態を意味する。

【 0 0 3 4 】

「薬学的に許容される」という語句は本明細書において、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触させて使用するために適して、合理的なベネフィット/リスク比に見合う化合物、物質、組成物、および/または剤形を指すために使用される。

【 0 0 3 5 】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸塩または塩基塩の形成によって修飾されている開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、これらだけに限定されないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩;カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが含まれる。例えば、そのような塩には、アンモニア、L-アルギニン、ペタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2, 2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジ

ン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2, 2', 2'' - ニトリロトリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2, 2 - ジクロロ - 酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸、4 - アセトアミド - 安息香酸、(+) - カンフル酸、(+) - カンファ - 10 - スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D - グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2 - オキシ - グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサノ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL - 乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-) - L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸からの塩が含まれる。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属からのカチオンと共に形成され得る(Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照されたい)。

10

20

【0036】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中、またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリル、またはそれらの混合物などの有機希釈剤中でこれらの化合物の遊離酸または塩基形態を十分な量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。

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

【0037】

単独か、または別のラジカルとの組み合わせでの「C_{1-n} - アルキル」(nは、2 ~ nの整数である)という用語は、1 ~ n個のC原子を有する非環式、飽和、分枝または直鎖炭化水素ラジカルを示す。例えば、「C₁₋₅ - アルキル」という用語は、ラジカルH₃C - 、H₃C - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH(CH₃) - 、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ - 、H₃C - C(CH₃)₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - CH₂ - CH(CH₃) - 、H₃C - CH₂ - CH(CH₃) - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - CH₂ - CH₂ - 、H₃C - CH₂ - C(CH₃)₂ - 、H₃C - C(CH₃)₂ - CH₂ - 、H₃C - CH(CH₃) - CH(CH₃) - およびH₃C - CH₂ - CH(CH₂CH₃) - を包含する。

30

40

【0038】

単独か、または別のラジカルとの組み合わせでの「C_{1-n} - アルキレン」(nは、2 ~ nの整数である)という用語は、1 ~ n個の炭素原子を有する非環式、直鎖または分枝鎖二価アルキルラジカルを示す。例えば、C₁₋₄ - アルキレンという用語には、- CH₂ - 、- CH₂ - CH₂ - 、- CH(CH₃) - 、- CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、- C(CH₃)₂ - 、- CH(CH₂CH₃) - 、- CH(CH₃) - CH₂ - 、- CH₂ - CH(CH₃) - 、- CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - 、- CH₂ - CH₂ - CH(CH₃) - 、- CH(CH₃) - CH₂ - CH₂ - 、- CH₂ - CH(CH₃) - CH₂ - 、- CH₂ - C(CH₃)₂ - 、- C(CH₃)₂ - CH₂ - 、- CH(CH₃) - CH(CH₃) - 、- CH₂ - CH(CH₂CH₃) - 、- CH(CH₂CH₃) - CH₂ - 、- CH(CH₂CH₂CH₃) - 、- CH(CH(CH₃)CH₃) -

50

$3))_2$ - および - $C(CH_3)(CH_2CH_3)$ - が含まれる。

【0039】

単独か、または別のラジカルとの組み合わせでの「 C_{3-n} - シクロアルキル」(n は、 $4 \sim n$ の整数である)という用語は、 $3 \sim n$ 個のC原子を有する環式、飽和、非分枝炭化水素ラジカルを示す。例えば、「 C_{3-7} - シクロアルキル」という用語には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。

「アルキル」、「アルキレン」または「シクロアルキル」基(飽和または不飽和)に「ハロ」という用語が追加されることによって、そのようなアルキルまたはシクロアルキル基は、1個または複数個の水素原子がフッ素、塩素、または臭素、好ましくは、フッ素および塩素(特に好ましいのはフッ素である)のうちから選択されるハロゲン原子によって置き換えられているものとなる。例には、 H_2FC- 、 HF_2C- 、 F_3C- が含まれる。

単独か、または別のラジカルとの組み合わせでの「アリール」という用語は、本明細書において使用する場合、芳香族、飽和または不飽和であってよい第2の5員または6員炭素環式基にさらに縮合していてもよい6個の炭素原子を含有する炭素環式芳香族単環式基を示す。アリールには、これらだけに限定されないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチルおよびジヒドロナフチルが含まれる。

【0040】

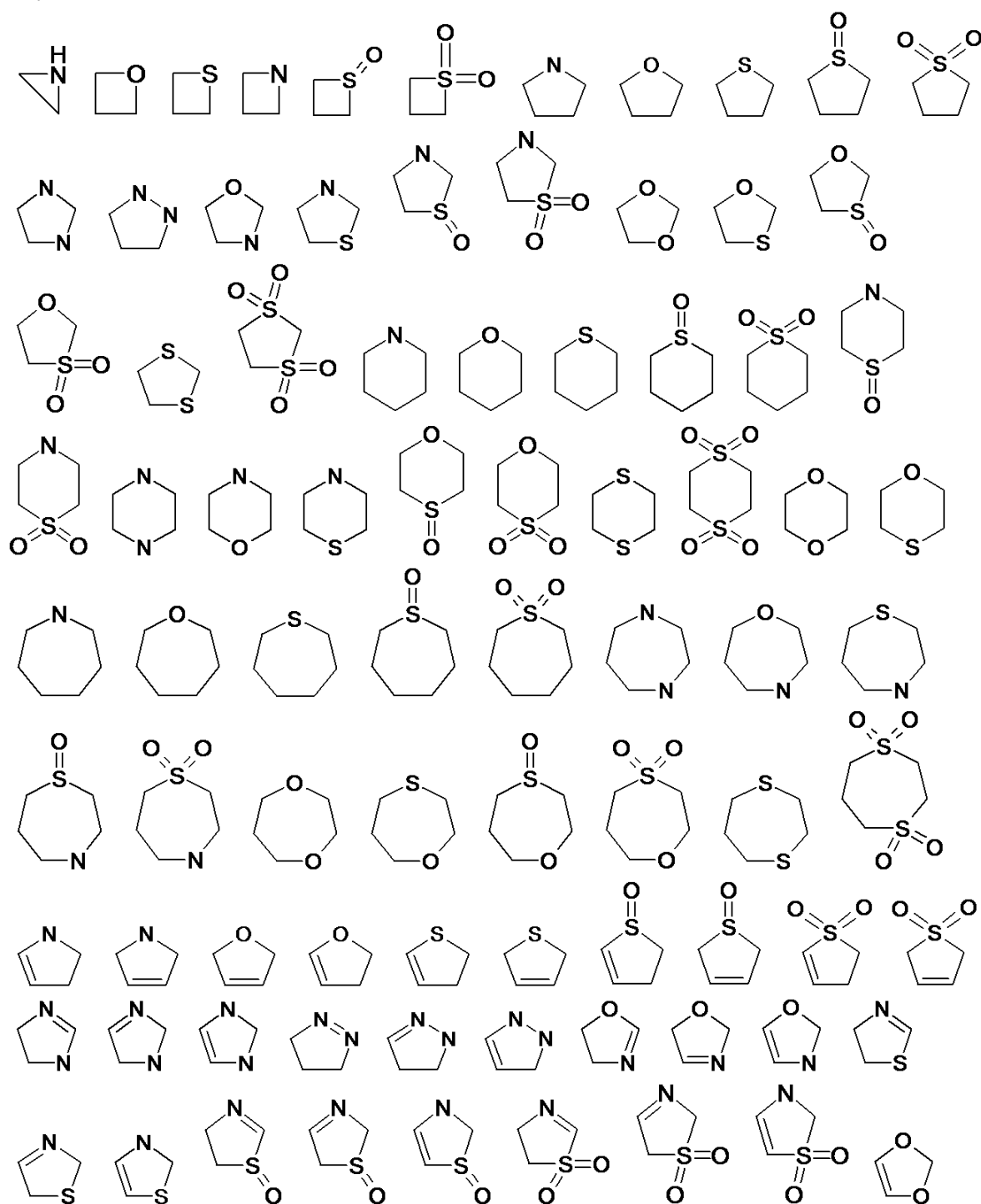
「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ から選択される1個または複数の元素を含有し、 $3 \sim 14$ 個の環原子からなり、ヘテロ原子のいずれも芳香環の部分ではない芳香環系を含む飽和または不飽和単環式または多環式環系を意味する。「ヘテロシクリル」という用語は、すべての可能な異性体型を包含することが意図されており、したがって、「ヘテロシクリル」という用語は、適切な価が維持される限り、各形態が共有結合を介して任意の原子に結合していてもよいので、ラジカルとしては図示されていない次の例示的な構造：

【0041】

10

20

【化 5】



【 0 0 4 2 】

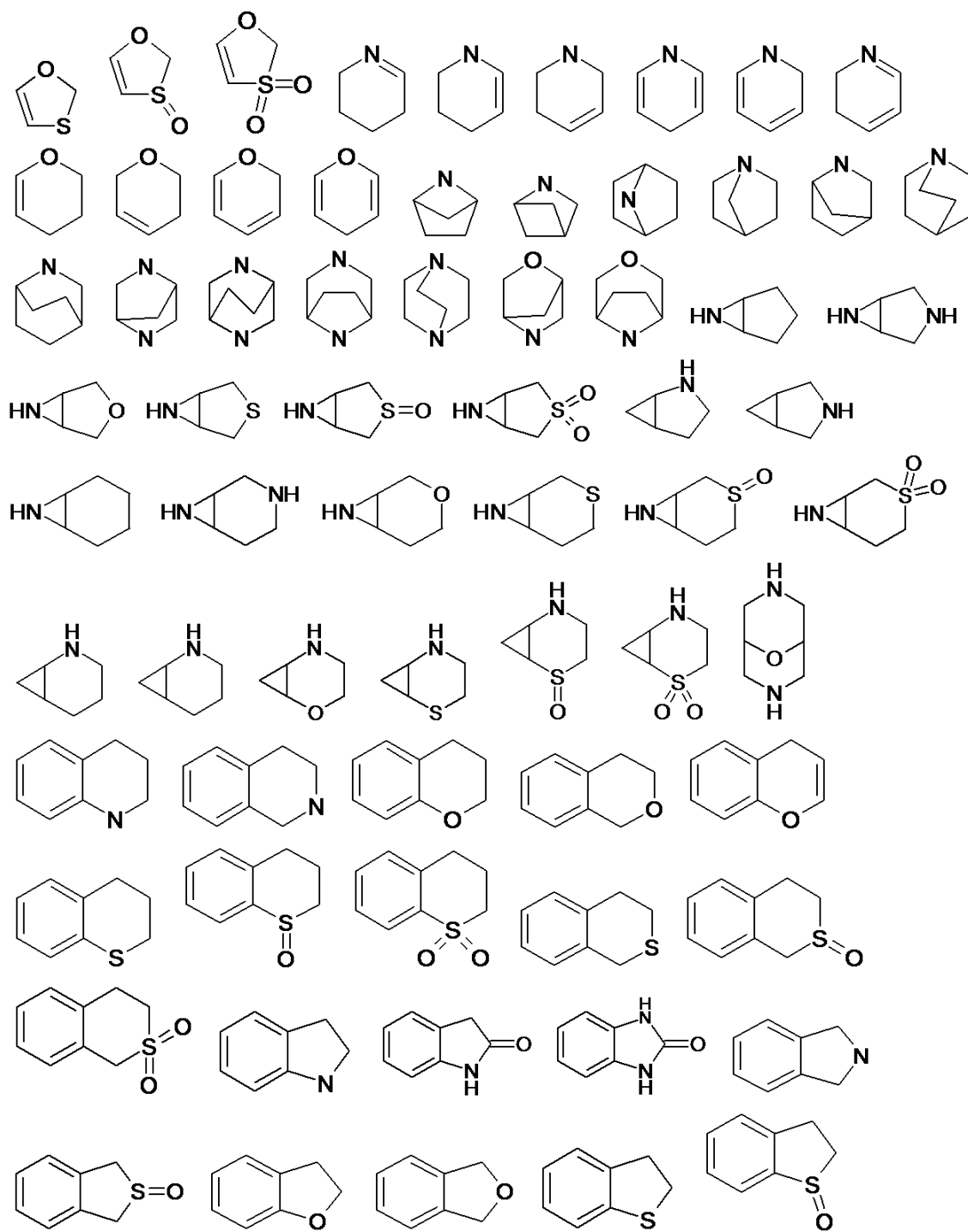
10

20

30

40

【化 6】



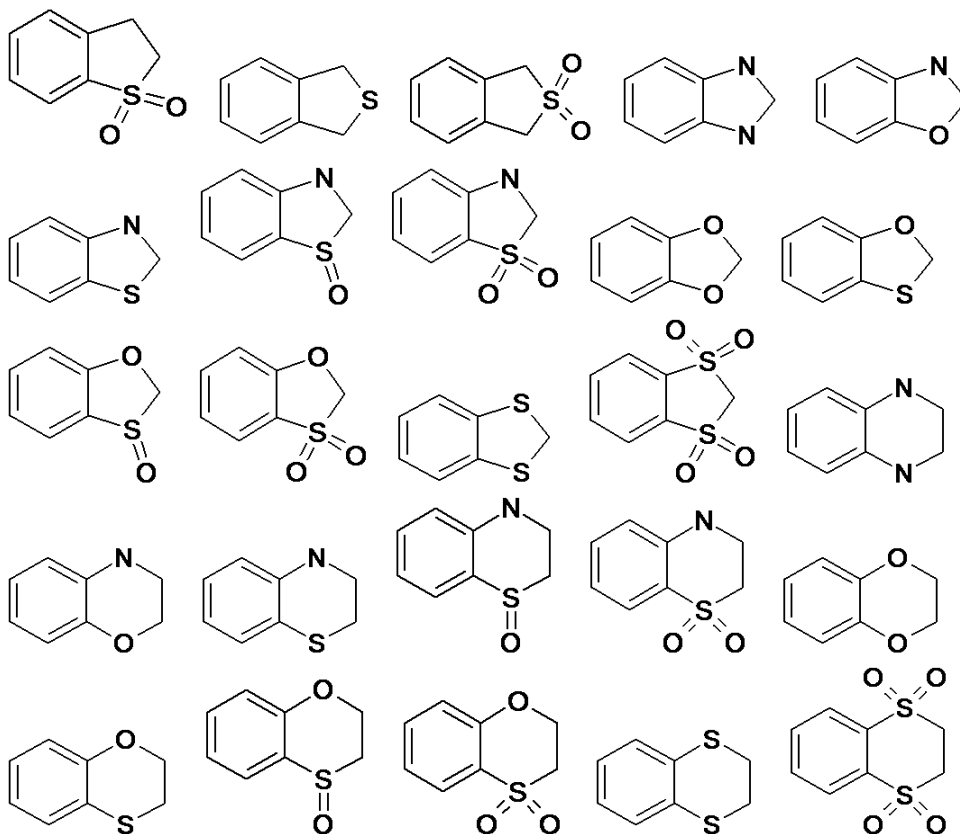
10

20

30

【 0 0 4 3 】

【化 7】



10

20

を包含する。

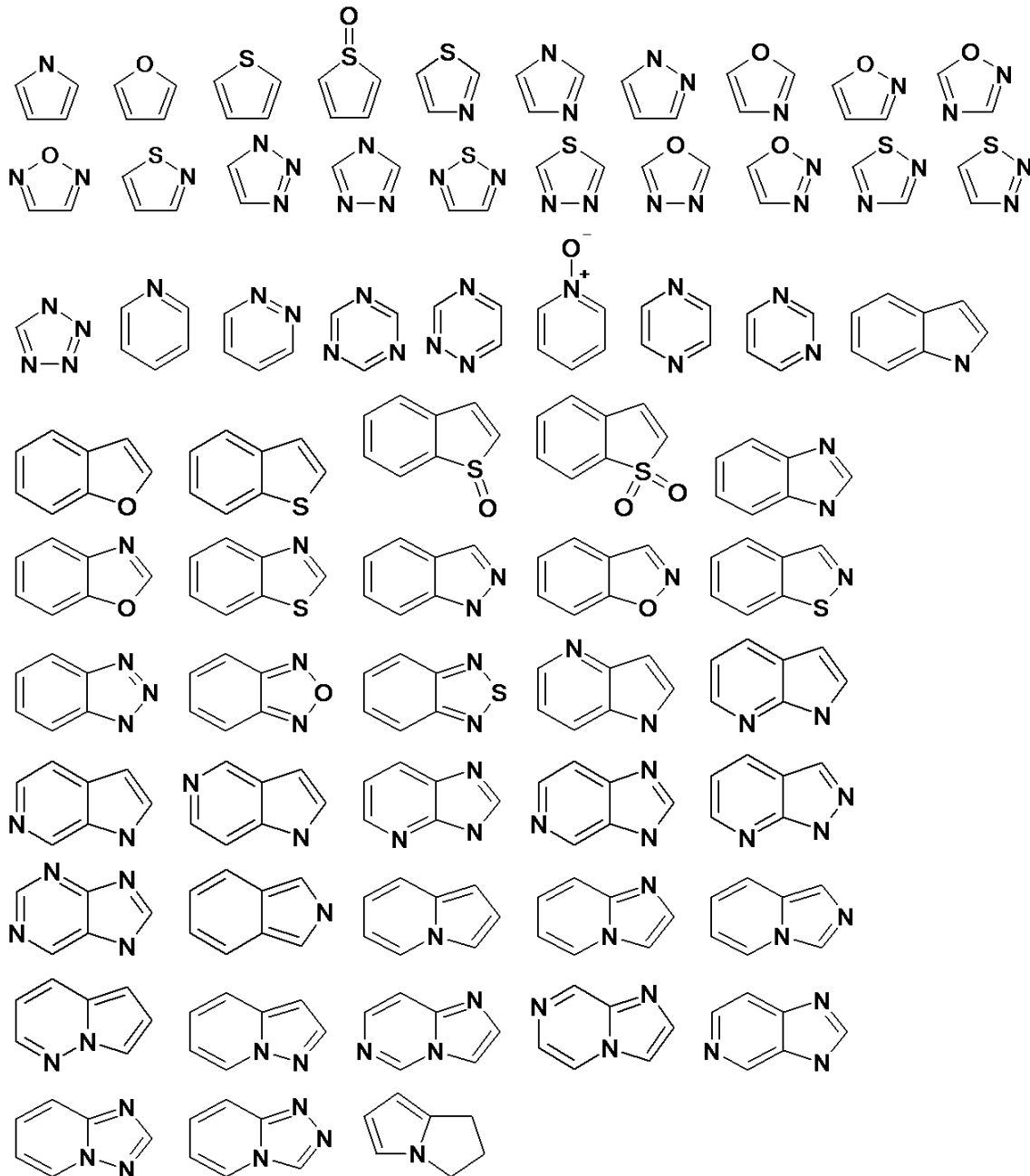
【 0 0 4 4 】

「ヘテロアリール」という用語はN、O、S、S(O)またはS(O)₂から選択される1個または複数の元素を含有し、5～14個の環原子からなり、ヘテロ原子の少なくとも1個が芳香環の部分である単環式または多環式環系を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、すべての可能な異性体型を包含することが意図されており、したがって、「ヘテロアリール」という用語は、適切な価が維持される限り、各形態が共有結合を介して任意の原子に結合していてもよいので、ラジカルとしては図示されていない次の例示的な構造：

30

【 0 0 4 5 】

【化 8】



10

20

30

を包含する。

【0046】

実施形態

R^1 が、 $-\text{CO}-R^{1.1}$ 、 $R^{1.11}$ および $-\text{CH}_2-R^{1.12}$ からなる群から選択され、
 $R^{1.1}$ が、
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-R^{1.6}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-R^{1.9}$ 、
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.4}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.7}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.8}$ 、
 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}-\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R^{1.5}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-R^{1.10}$ 、 $-\text{NH}-R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、
 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ および $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択され、

【0047】

$R^{1.2}$ が、 C_{3-6} -シクロアルキルおよび4～6員複素環式環からなる群から選択され、

40

50

各環が C_{1-3} アルキル、 $-OH$ または $=O$ によって置換されていてもよく、

$R^{1.3}$ が、 N および O のうちから独立に選択される 1、2 または 3 個の元素を含有する 4 ~ 6 員複素環式またはヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれが、モルホリニル、 $-NHCOCH_3$ 、 $-N(CH_3)COCH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ および C_{1-3} アルキルのうちから独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

【0048】

$R^{1.4}$ が、モルホリニル、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 F 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_3$ および $-SO_2-CH_3$ からなる群から選択され、

$R^{1.5}$ が、モルホリニル、 $-NH_2$ 、 $-OH$ および $-NH-CH_3$ からなる群から選択され、

10

$R^{1.6}$ 、 $R^{1.9}$ 、 $R^{1.10}$ が、 $-CO-$ モルホリニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 $-C(CH_3)_2OH$ および $-C(CH_3)_2NH_2$ からなる群から独立に選択されるか、またはフェニル、ならびに N および O のうちから独立に選択される 1 ~ 4 個の元素を含有する 4 ~ 6 員複素環式またはヘテロアリール環からなる群から独立に選択され、それらの環のそれぞれが、 C_{1-3} アルキルまたは CN で置換されていてもよく、

【0049】

$R^{1.7}$ が、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ であり、

$R^{1.8}$ が、 $-O-CH_3$ であり、

$R^{1.11}$ が、 N 、 O および S のうちから独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員複素環式または 5 ~ 6 員ヘテロアリール環を示し、それらの環がそれぞれ、 C_{1-3} アルキル、 $=O$ および $-COO-C_{1-4}$ - アルキルのうちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

20

$R^{1.12}$ が、 $-NH-C_{1-4}$ - アルキル、 $-NH-R^{1.13}$ ならびに N 原子を介して核構造に結合していて、その N 原子に加えて、 N 、 O および S のうちから独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有してもよい 6 員 N 含有複素環式環からなる群から選択され、

【0050】

$R^{1.13}$ が、 N 、 O および S のうちから独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 6 員複素環式環を示し、

30

n が、1 または 2 であり、

R^2 が、 CF_3 または CHF_2 でそれぞれ置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

R^3 が、 H またはメチルである、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0051】

R^1 が、 $-CO-R^{1.1}$ 、 $R^{1.11}$ および $-CH_2-R^{1.12}$ からなる群から選択され、

$R^{1.1}$ が、

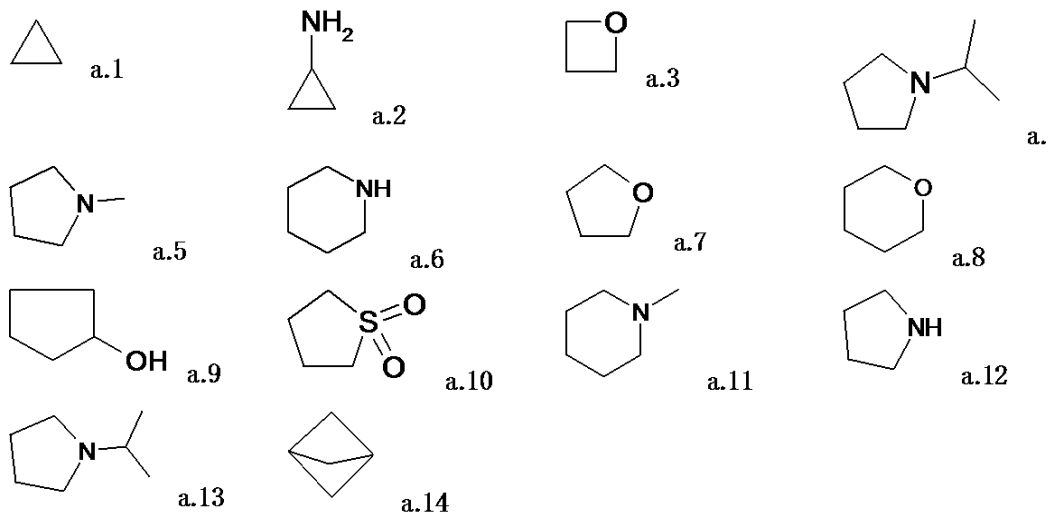
$-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-4}$ - アルキル、 $-NH-R^{1.6}$ 、 $-NH-CH_2-R^{1.6}$ 、 $-NH-CH(CH_3)-R^{1.9}$ 、
 $-NH-CH_2-CH_2-R^{1.4}$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-R^{1.7}$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-R^{1.8}$ 、
 $-N(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-R^{1.8}$ 、 $-N(CH_3)_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-R^{1.5}$ 、
 $-N(CH_3)-CH_2-R^{1.10}$ 、 $-NH-R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ および $-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$ からなる群から選択され、

40

$R^{1.2}$ が、式 a . 1 ~ a . 14 :

【0052】

【化 9】



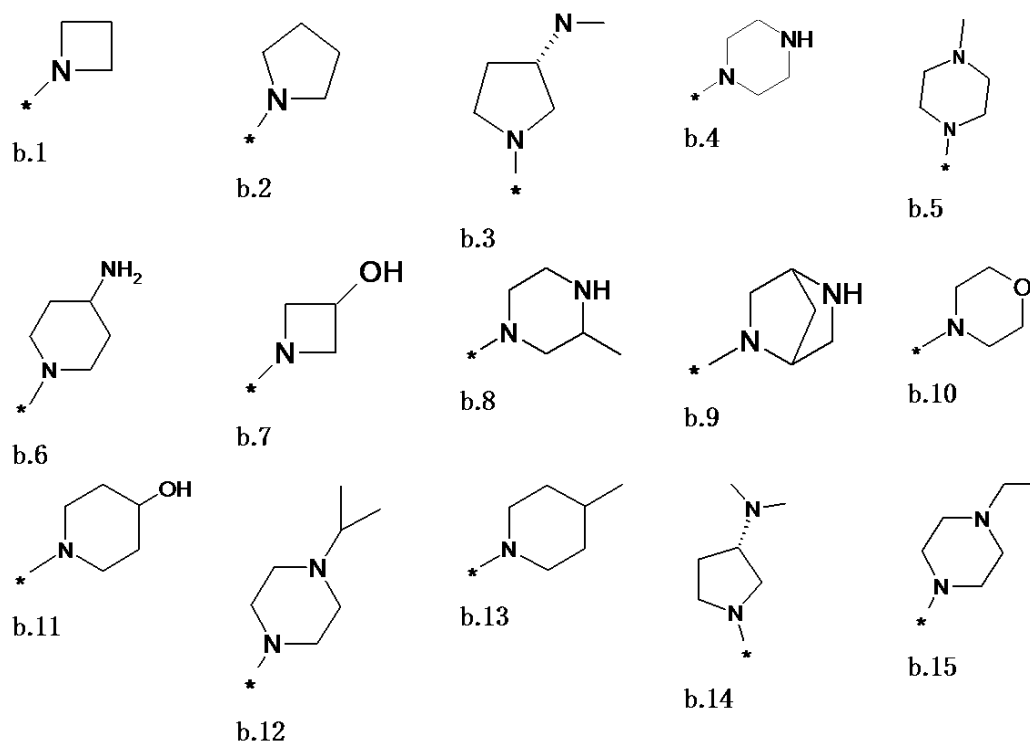
10

からなる群から選択され、

$R^{1,3}$ が、式 b . 1 ~ b . 3 7 :

【 0 0 5 3 】

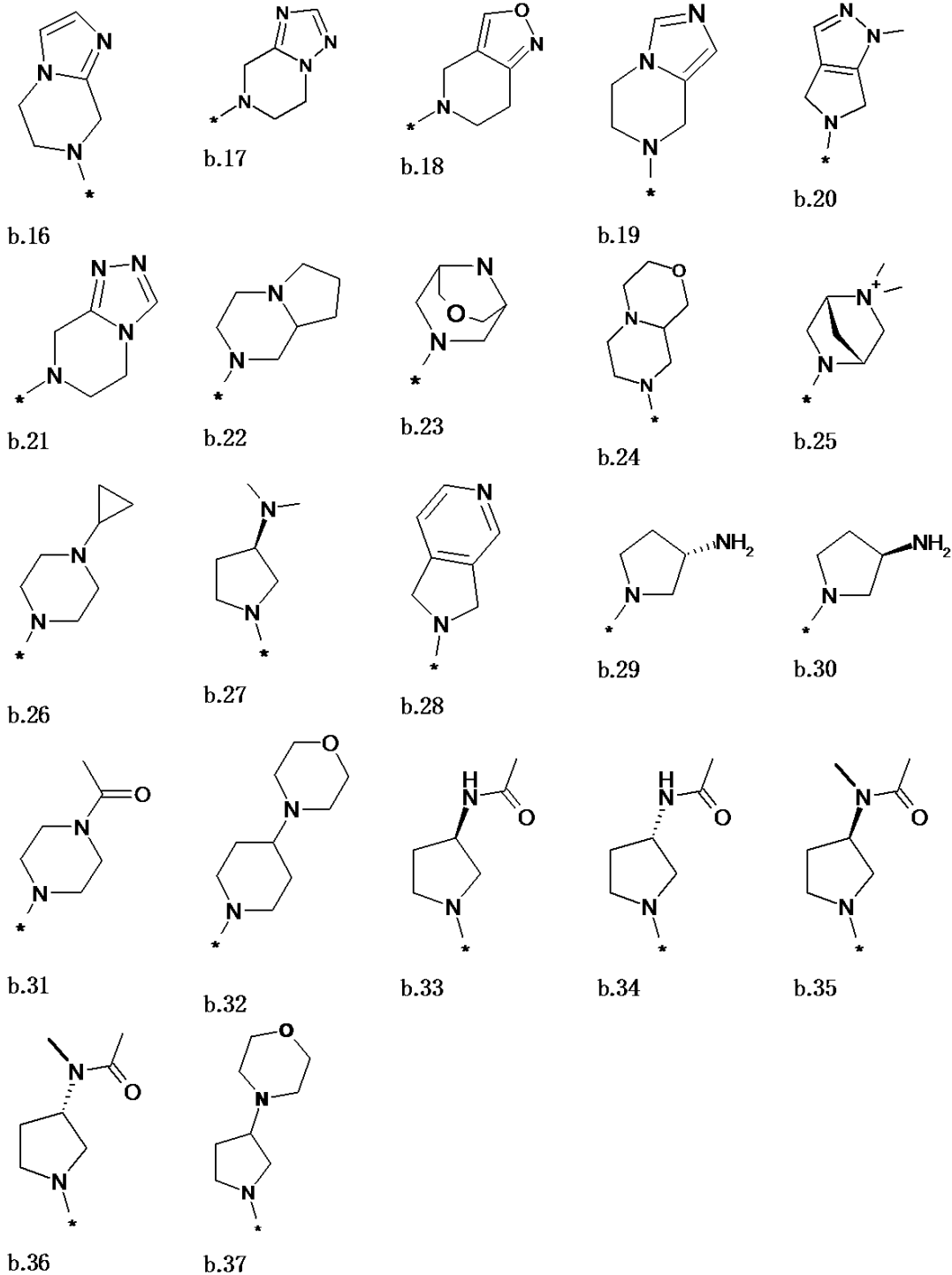
【化 1 0】



20

30

40



10

20

30

からなる群から選択され、

R^{1-4} が、モルホリニル、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 F 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_3$ および $-SO_2-CH_3$ からなる群から選択され、

R^{1-5} が、モルホリニル、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-NH-CH_3$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から選択され、

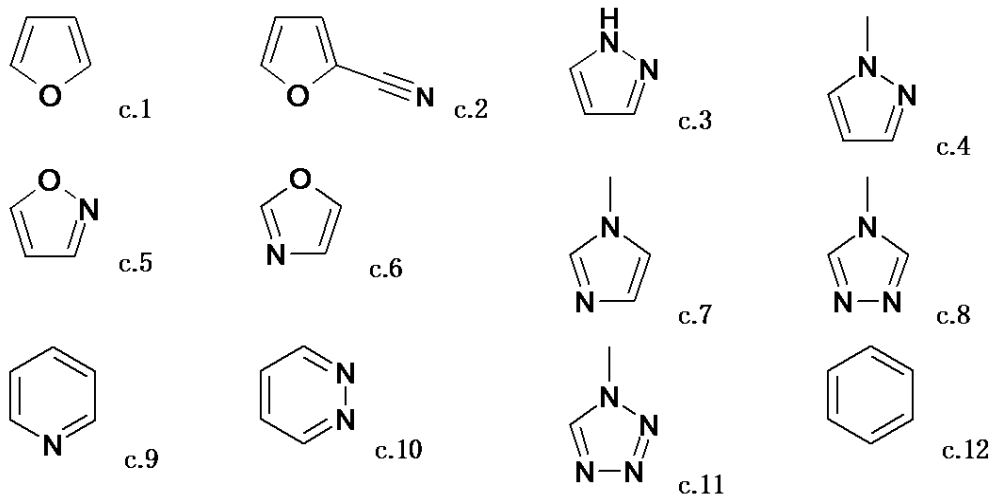
R^{1-6} が、 $-CO-$ モルホリニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ および $-C(CH_3)_2NH_2$ からなる群から選択されるか、

または式 c . 1 ~ c . 12 :

【 0 0 5 4 】

40

【化 1 1】



10

からなる群から選択され、

$R^{1.7}$ が、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ であり、

$R^{1.8}$ が、 $-O-CH_3$ であり、

$R^{1.9}$ が、式 c . 1 であり、

$R^{1.10}$ が、式 c . 3、c 4、c . 5、c . 7、c 8、および c . 9 からなる群から選択
され、

20

【0 0 5 5】

$R^{1.11}$ が、N、OおよびSのうちから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員複素環式または5～10員ヘテロアリール環を示し、それらの環のそれぞれが、 C_{1-3} アルキル、 $=O$ 、 $-COO-C_{1-4}$ -アルキルおよび $-O-C_{1-3}$ アルキルのうちから独立に選択される基で置換されていてもよく、

nが、1または2であり、

R^2 が、それぞれ CF_3 で置換されているフェニルまたはピリジニルであり、

R^3 が、Hまたはメチルである、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が
具体化される。

30

【0 0 5 6】

$R^{1.1}$ が、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $R^{1.3}$ からなる群から選択され、

$R^{1.3}$ が、式 b . 10 の残基であり、

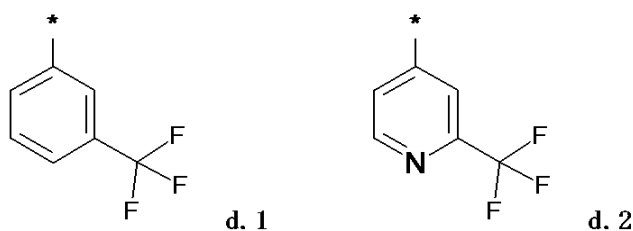
nが、1であり、

R^2 が、 CF_3 で置換されているフェニルである、上記式1の化合物またはその薬学的に
許容される塩が具体化される。

【0 0 5 7】

R^2 が、式 d . 1 または d . 2 :

【化 1 2】



40

の残基である、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0 0 5 8】

R^1 が、 $-CO-R^{1.1}$ である、上記式1の化合物またはその薬学的に許容される塩が具

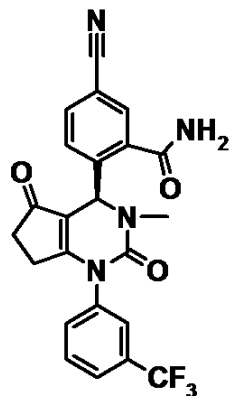
50

体化される。

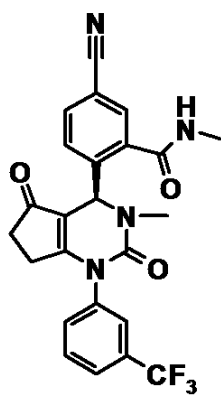
化合物 1 . a ~ 1 . q :

【 0 0 5 9 】

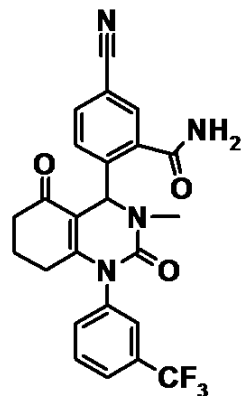
【 化 1 3 】



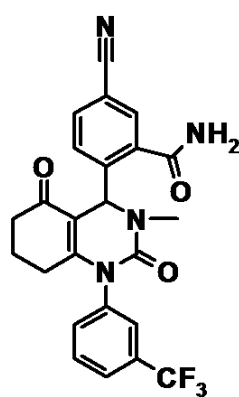
1.a



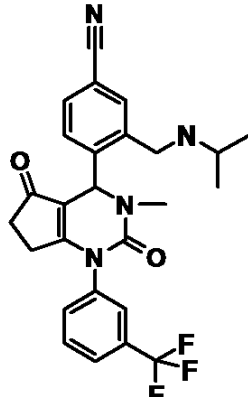
1.b



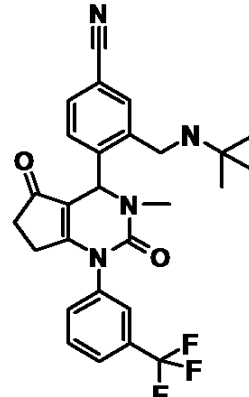
1.c



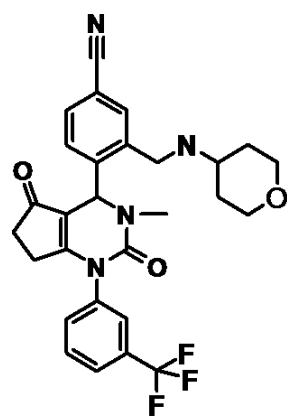
1.d



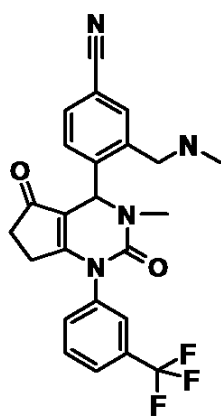
1.e



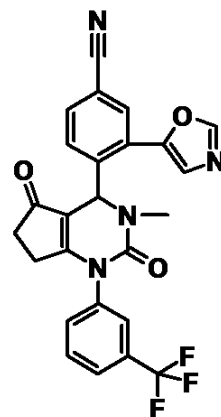
1.f



1.g



1.h



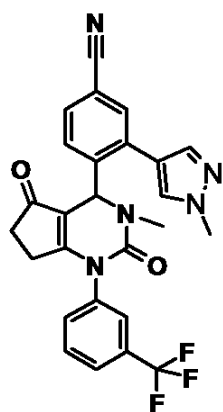
1.i

10

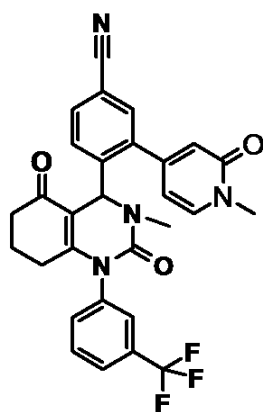
20

30

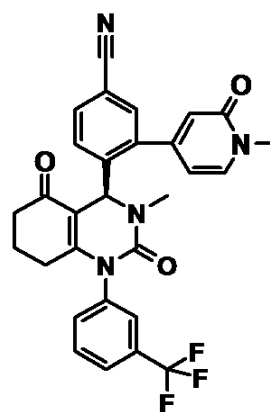
40



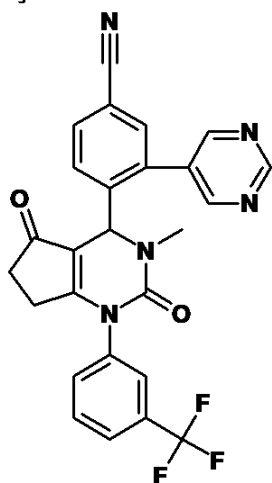
1.j



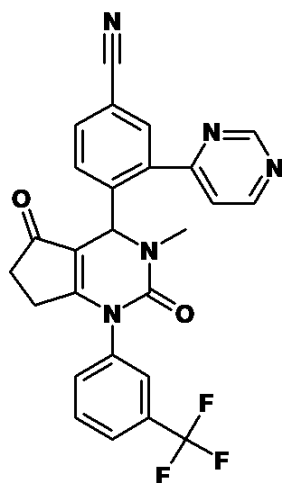
1.k



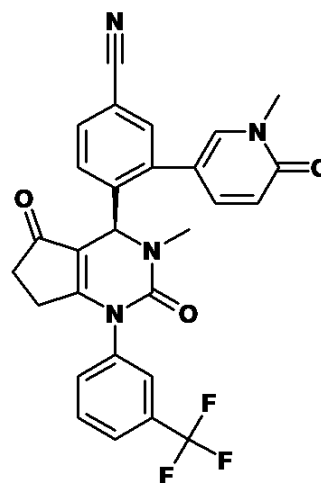
1.l



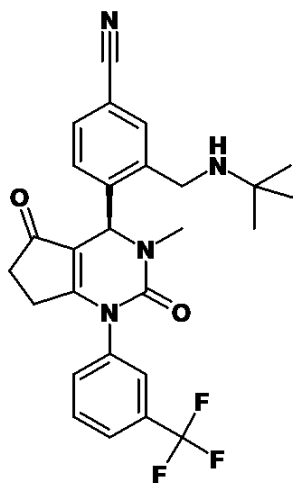
1.m



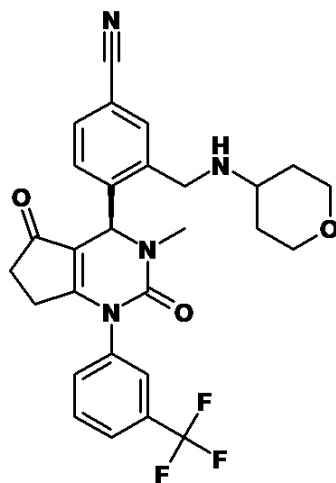
1.n



1.o



1.p



1.q

からなる群から選択される、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【 0 0 6 0 】

R^1 が、 $R^{1.11}$ である、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

$R^{1.11}$ が、 $-CH_3$ 、 $=O$ 、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、および $-COO-C_{1-4}$ -アルキルのうちから独立に選択される 1 個または 2 個の基で置換されていてもよい f . 1 ~ f . 1 7 :

【 0 0 6 1 】

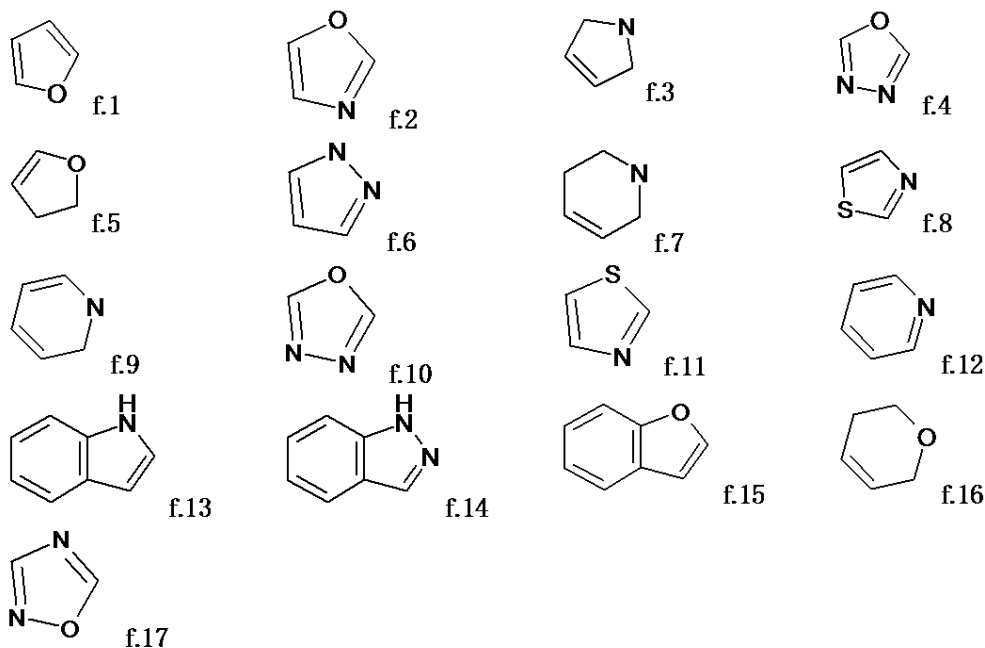
10

20

30

40

【化 1 4】



10

からなる群から選択される、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

20

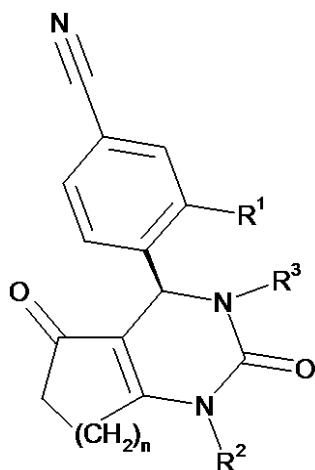
【0062】

R^1 が、 $-CH_2-R^{1.12}$ である、上記式 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0063】

上記式 1 A の化合物：

【化 1 5】



30

またはその薬学的に許容される塩が具体化される。

【0064】

本発明の別の実施形態は、医薬品として使用するための上記式 1 の化合物である。

本発明の別の実施形態は、喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症ならびに関節リウマチを処置するための医薬品として使用するための上記式 1 の化合物である。

本発明の別の実施形態は、好中球性疾患、嚢胞性線維症 (CF)、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張症、ANCA 関連脈管炎、肺癌、気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺高血圧、肺動脈高血圧症 (PAH) およびアルファ - 1 - アンチトリプシン欠乏症 (AATD) を処置する

50

ための医薬品として使用するための上記式 1 の化合物である。

【0065】

本発明の別の実施形態は、肥満および関連炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝および肝臓脂肪症を処置するための医薬品として使用するための上記式 1 の化合物である。

本発明のさらなる実施形態は、外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤および移植片対宿主病 (GVHD) を処置するための医薬品として使用するための式 1 の化合物である。

本発明の別の実施形態は、好中球エラスターゼ阻害薬が治療ベネフィットを有する疾患を処置または予防する方法であって、式 1 の化合物の治療的または予防的有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法である。

本発明の別の実施形態は、1 種または複数の式 1 の化合物またはその薬学的活性な塩を含有する医薬組成物である。式 1 の化合物に加えて、ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、PDE 4 阻害薬、LTD 4 アンタゴニスト、EGFR 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、CRTH 2 阻害薬、5-L O 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび SYK 阻害薬からなる群から選択される 1 種の薬学的に活性な化合物を含有し、ただし、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせを含有してもよい医薬組成物である。

【0066】

R^1 が、 $R^{1\cdot a}$ であり、 $R^{1\cdot a}$ が、CN および $-CO-R^{1\cdot 1}$ で置換されているフェニルである、式 1 の化合物が具体化される。

R^1 が、CN および $R^{1\cdot 11}$ で置換されているフェニルである、式 1 の化合物が具体化される。

R^1 が、CN および $-CH_2-R^{1\cdot 12}$ で置換されているフェニルである、式 1 の化合物が具体化される。

$R^{1\cdot 1}$ が、

-NH₂、-NH-C₁₋₄-アルキル、-NH-R^{1·6}、-NH-CH₂-R^{1·6}、-NH-CH(CH₃)-R^{1·9}、
-NH-CH₂-CH₂-R^{1·4}、-NH-CH₂-CH₂-CH₂-R^{1·7}、-NH-CH₂-CH₂-CH₂-R^{1·8}、
-N(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-R^{1·8}、-N(CH₃)₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-R^{1·5}、
-N(CH₃)-CH₂-R^{1·10}、-NH-R^{1·2}、R^{1·3}、-OH、-OCH₃ および -NH-CH₂-C(CH₃)₂-CH₃

からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

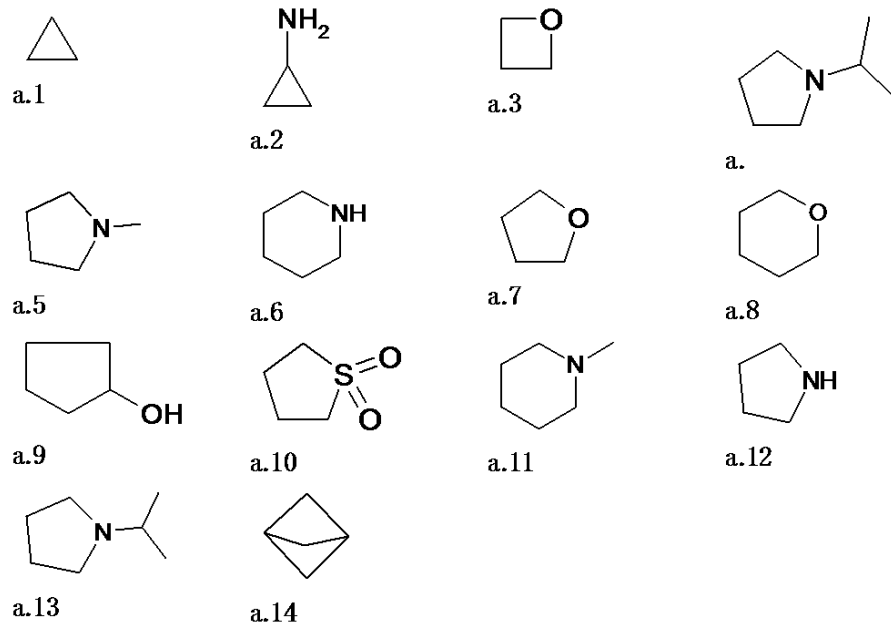
【0067】

$R^{1\cdot 1}$ が、-NH₂、-NH-C₁₋₄-アルキル、-N(CH₃)₂ および $R^{1\cdot 3}$ からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

$R^{1\cdot 2}$ が、式 a. 1 ~ a. 14 :

【0068】

【化 1 6】



10

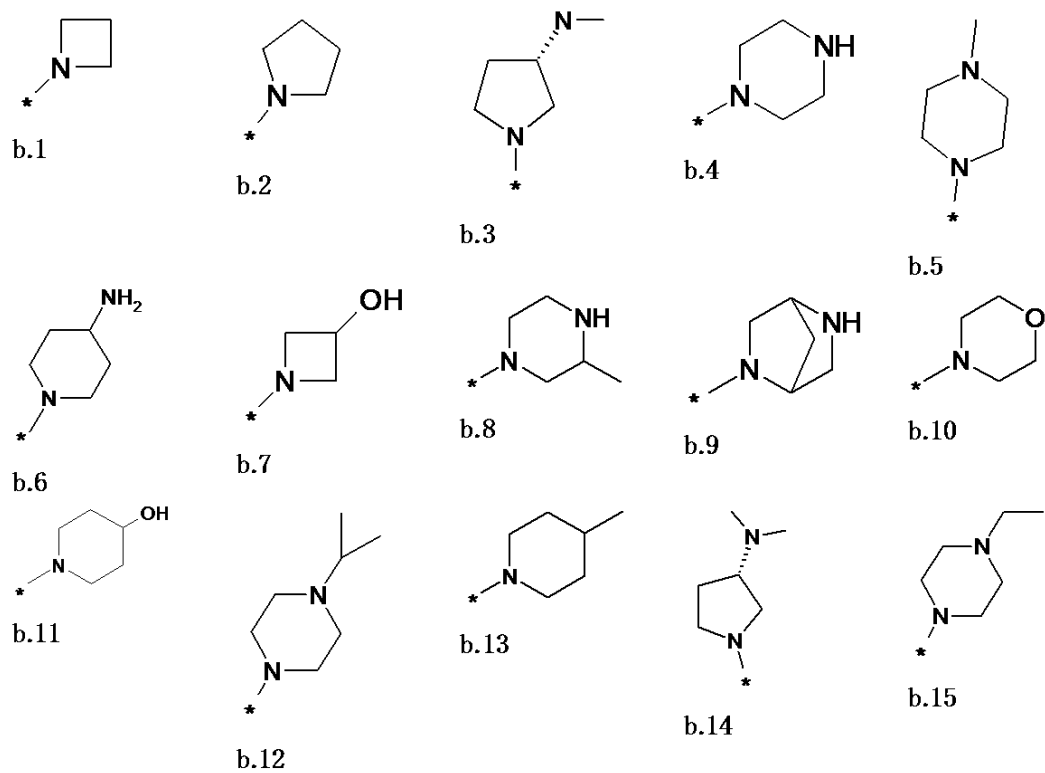
からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

20

【 0 0 6 9】

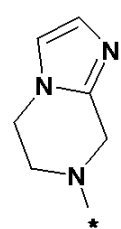
R^{1-3} が、式 b . 1 ~ b . 3 7 :

【化 1 7】

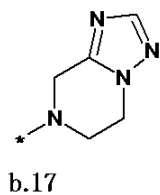


30

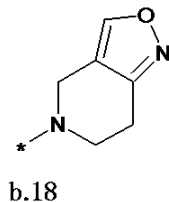
40



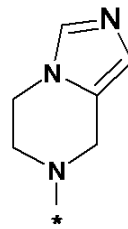
b.16



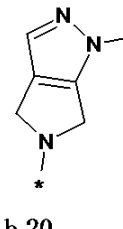
b.17



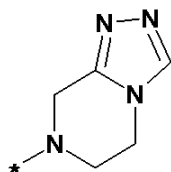
b.18



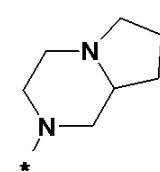
b.19



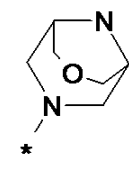
b.20



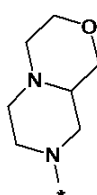
b.21



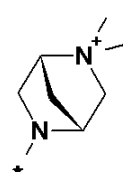
b.22



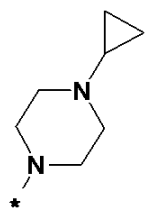
b.23



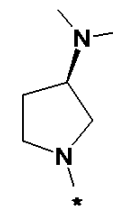
b.24



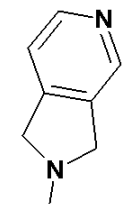
b.25



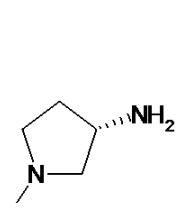
b.26



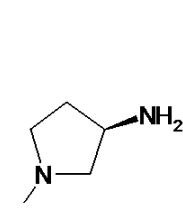
b.27



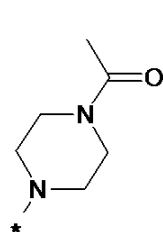
b.28



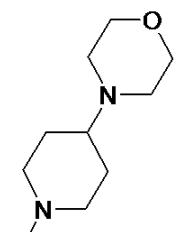
b.29



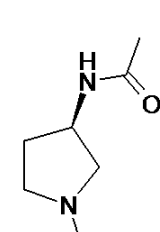
b.30



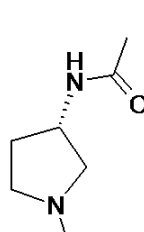
b.31



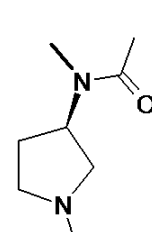
b.32



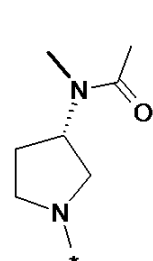
b.33



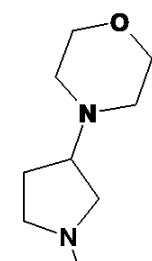
b.34



b.35



b.36



b.37

からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

【 0 0 7 0 】

R^{1-3} が、式 b . 1 0 の基である、式 1 の化合物が具体化される。

R^{1-4} が、ホルホルニル、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 F 、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-O-CH_3$ および $-SO_2-CH_3$ からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

10

20

30

40

50

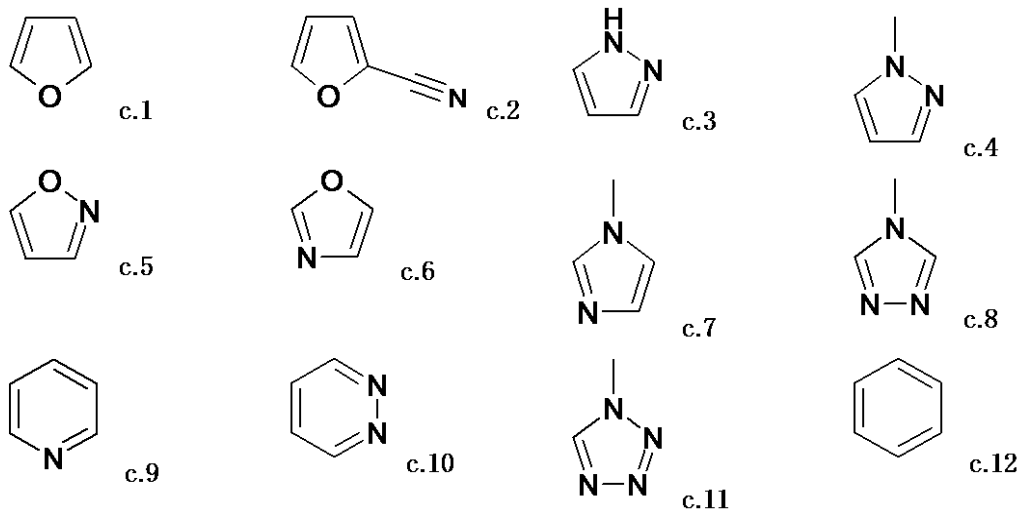
【 0 0 7 1 】

$R^{1.5}$ が、ホルホルニル、 NH_2 、 $-OH$ 、 $-NH-CH_3$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から選択される、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.6}$ が、 $-CO-$ ホルホルニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ および $-C(CH_3)_2NH_2$ からなる群から選択されるか、または式c.1~c.12:

【 0 0 7 2 】

【 化 1 8 】



からなる群から選択される、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.6}$ が、 $-CO-$ ホルホルニル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ および $-C(CH_3)_2NH_2$ からなる群から選択される、式1の化合物が具体化される。

【 0 0 7 3 】

$R^{1.6}$ が、式c.1~c.12からなる群から選択される、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.7}$ が、 $-OH$ または $-O-CH_3$ である、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.8}$ が、 $-O-CH_3$ である、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.9}$ が、式c.1からなる群から選択される、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.10}$ が、式c.3、c.4、c.5、c.7、c.8、およびc.9からなる群から選択される、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.11}$ が、式f.2、f.6、f.7、f.9およびf.10からなる群から選択され、それらの環のそれぞれが、 C_{1-3} アルキル、 $=O$ 、 $-COO-C_{1-4}$ -アルキルおよび $-O-C_{1-3}$ アルキルのうちから独立に選択される基で置換されていてもよい、式1の化合物が具体化される。

$R^{1.11}$ が、式e.1~e.9:

【 0 0 7 4 】

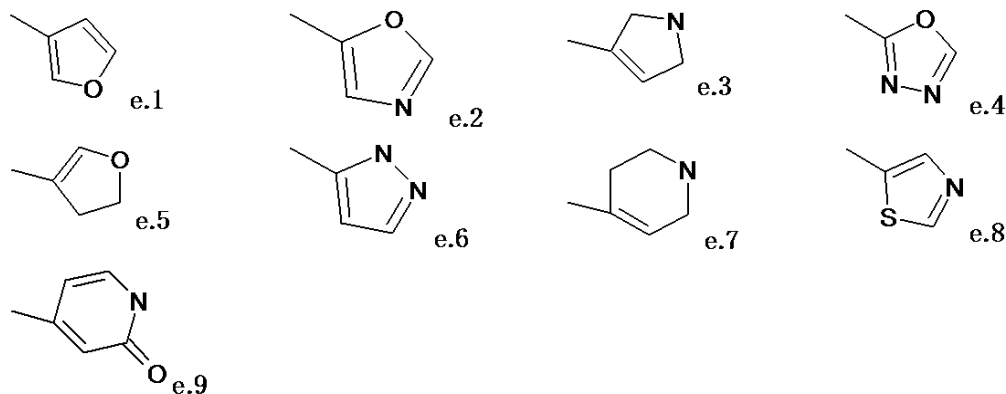
10

20

30

40

【化 19】



10

からなる群から選択され、それらの環のそれぞれが、 C_{1-3} アルキル、 $=O$ 、 $-COO-$
 C_{1-4} -アルキルおよび $-O-C_{1-3}$ アルキルのうちから独立に選択される基で置換されて
 いてもよい、式 1 の化合物が具体化される。

【0075】

R^{1-11} が、式 e . 2、e . 6、e . 7 および e . 9 からなる群から選択され、それらの
 環のそれぞれが、 C_{1-3} アルキル、 $=O$ 、 $-COO-C_{1-4}$ -アルキルおよび $-O-C_{1-3}$
 アルキルのうちから独立に選択される基で置換されていてもよい、式 1 の化合物が具体化
 される。

20

R^{1-12} が、 $-NH-C_{1-4}$ -アルキル、 $-NH-R^{1-13}$ 、ならびに
 N原子を介して核構造に結合していて、そのN原子に加えて、N、OおよびSのうちから
 独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有してもよい 6 員の N 含有複素環式環からな
 る群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

【0076】

R^{1-12} が、 $-NH-C_{1-4}$ -アルキル、モルホリニルおよびテトラヒドロピラニルから
 なる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

R^{1-13} が、N、OおよびSのうちから独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有す
 る 6 員の複素環式環を示している、式 1 の化合物が具体化される。

30

R^2 が、 CF_3 または CHF_2 でそれぞれ置換されているフェニルまたはピリジニルであ
 る、式 1 の化合物が具体化される。

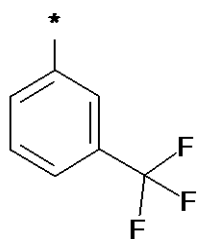
R^2 が、 CF_3 でそれぞれ置換されているフェニルまたはピリジニルである、式 1 の化合
 物が具体化される。

【0077】

R^2 が、 CF_3 で置換されているフェニルである、式 1 の化合物が具体化される。

R^2 が、式 d . 1 の残基：

【化 20】



d. 1

40

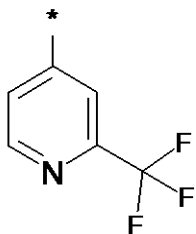
である、式 1 の化合物が具体化される。

【0078】

R^2 が、式 d . 2 の残基：

50

【化 2 1】



d.2

10

である、式 1 の化合物が具体化される。

【0079】

R³が、Hまたはメチルである、式 1 の化合物が具体化される。

R³が、メチルである、式 1 の化合物が具体化される。

R³が、水素である、式 1 の化合物が具体化される。

nが1である、式 1 の化合物が具体化される。

nが2である、式 1 の化合物が具体化される。

例 2、2.1、11.2、13.1、15.8、20.b、21、22、23、24 および 25 からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

例 2、2.1、11.2、13.1、20.b、21、22、23、24 および 25 からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

20

例 2、20.b、21、22、23、24 および 25 からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

例 2、20.b、21、22、23 および 24 からなる群から選択される、式 1 の化合物が具体化される。

R¹、R²、R³、n、R^{1.1} ~ R^{1.13}、R^{3.1} および R^{3.2} の定義のいずれも相互に、相互に組み合わせることができる。

【0080】

調製

当業者に知られていて、有機合成の文献に記載されている合成方法を使用して、本発明による化合物およびそれらの中間体を得ることができる。好ましくは、化合物を、本明細書において下記でさらに十分に説明する調製方法に類似の様式で、特に、実験セクションにおいて記載するとおりに得る。場合によっては、反応ステップを実施する順序は変えてもよい。当業者に知られてはいるが、本明細書において詳細には記載していない反応方法の変異型も使用することができる。本発明による化合物を調製するための一般プロセスは、次のスキームを研究することで当業者には明らかになるであろう。出発物質は、市販されているか、または文献もしくは本明細書において記載されている方法によって調製することができるか、または類似または同様の手法において調製することができる。慣用の保護基を使用して、出発物質または中間体中の任意の官能基を保護することができる。これらの保護基を、反応シーケンス内の適切な段階で、当業者が熟知する方法を使用して再び切断することができる。

30

40

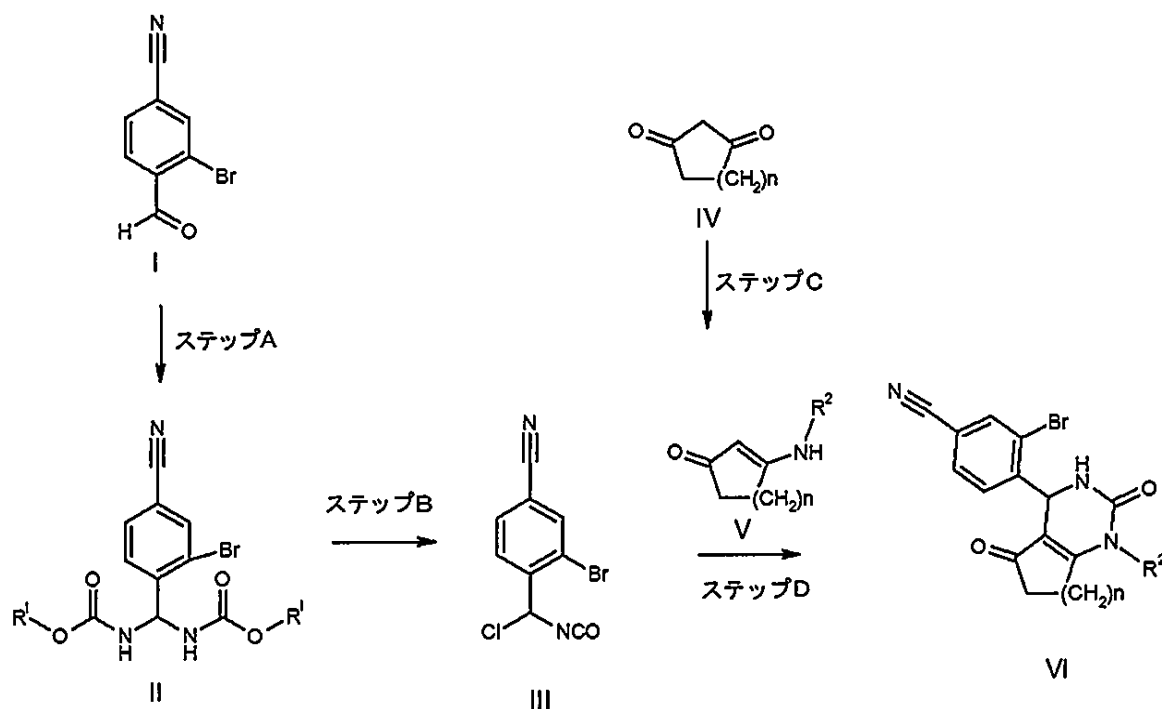
【0081】

中間体 VI には、スキーム 1 に図示されている合成経路を使用してアクセスすることができる；R¹およびR²は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。nは、1または2の意味を有する。

スキーム 1

【0082】

【化 2 2】



中間体 I I (ステップ A、中間体 I 中間体 I I) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) または PL2004/369318 において記載されているとおり、強ブレンステッド酸またはルイス酸、例えば、硫酸、塩化水素、p - トルエンスルホン酸、Amberlyst 15、テトラフルオロボウ酸、トリフルオロ酢酸または三フッ化ホウ素の存在下で、溶媒を含まずに溶融物として、またはベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、クロロホルム、無水酢酸またはそれらの混合物などの適切な溶媒中で、脂肪族または芳香族アルデヒド I を、カルバミン酸エステル、例えば、カルバミン酸メチル ($R^1 = H$)、カルバミン酸エチル ($R^1 = Et$) (ウレタン) またはカルバミン酸ベンジル ($R^1 = Bz$) と共に加熱することによって調製することができる。反応を 1 ~ 24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から 160、またはそれぞれ、溶媒の沸点の間である。好ましくは、反応を、反応物としての溶融カルバミン酸エチルおよび触媒量の濃硫酸で、140 ~ 160 の温度で、いずれの追加の溶媒も含まずに行う。

【0083】

塩素化 (ステップ B、中間体 I I 中間体 I I I) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) and Sinitisa et al. (J. Org. Chem. USSR 1978, 14, 1107) において記載されているとおり、有機溶媒、例えば、ベンゼンまたはトルエン中で、中間体 I I を、塩素化剤、例えば、五塩化リン、塩化ホスホリルまたは塩化スルフリルと一緒に加熱することによって行うことができる。反応を 1 ~ 24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、50 から 150 の間である。

【0084】

別法では、中間体 I I I は、Jochims et al. (Chem. Ber. 1982, 115, 860-870) において記載されているとおり、例えば、臭素化剤、例えば、N - プロモスクシンイミドを使用して脂肪族イソシアン酸エステル、例えば、イソシアン酸ベンジルを - ハロゲン化することによって調製することができる。イソシアン酸エステルは、米国特許第 6207665 号および Charalambides et al. (Synth. Commun. 2007, 37, 1037-1044) において記載されているとおり、アミン前駆体をホスゲンと反応させることによって合成することができる。

中間体 V (ステップ C、中間体 I V 中間体 V) は、Chen et al. (Synth. Commun. 2010, 40, 2506-2510) および Tietcheu et al. (J. Heterocyclic Chem. 2002, 39, 965-973) において記載されているとおり、触媒、例えば、トリフルリン酸イッテルビウム [Yb (

OTf)₃] または酸、例えば、塩化水素または p - トルエンスルホン酸の存在下で、場合により溶媒、例えば、水、酢酸、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン中で、シクロペンタン - 1, 3 - ジオン (IV、n = 1) またはシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (IV、n = 2) および脂肪族または芳香族アミンを反応させることによって調製することができる。反応を 1 ~ 24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から 120 の間であり、最も好ましくは室温である。

【0085】

別法では、中間体 V は、Scott et al. (J. Med. Chem. 1993, 36, 1947-1955) において記載されているとおり、適切な溶媒、例えば、ベンゼンまたはトルエン中での還流下、水を共沸除去しながら、1, 3 - ジカルボニル化合物をアミンと直接縮合させることによって調製することができる。別法では、中間体 V は、Mariano et al. (J. Org. Chem. 1984, 49, 220-228) において記載されているとおり、アミンを、シクロペンタン - 1, 3 - ジオンから調製することができる 3 - クロロ - 2 - シクロペンテン - 1 - オンと反応させることによって調製することができる。

【0086】

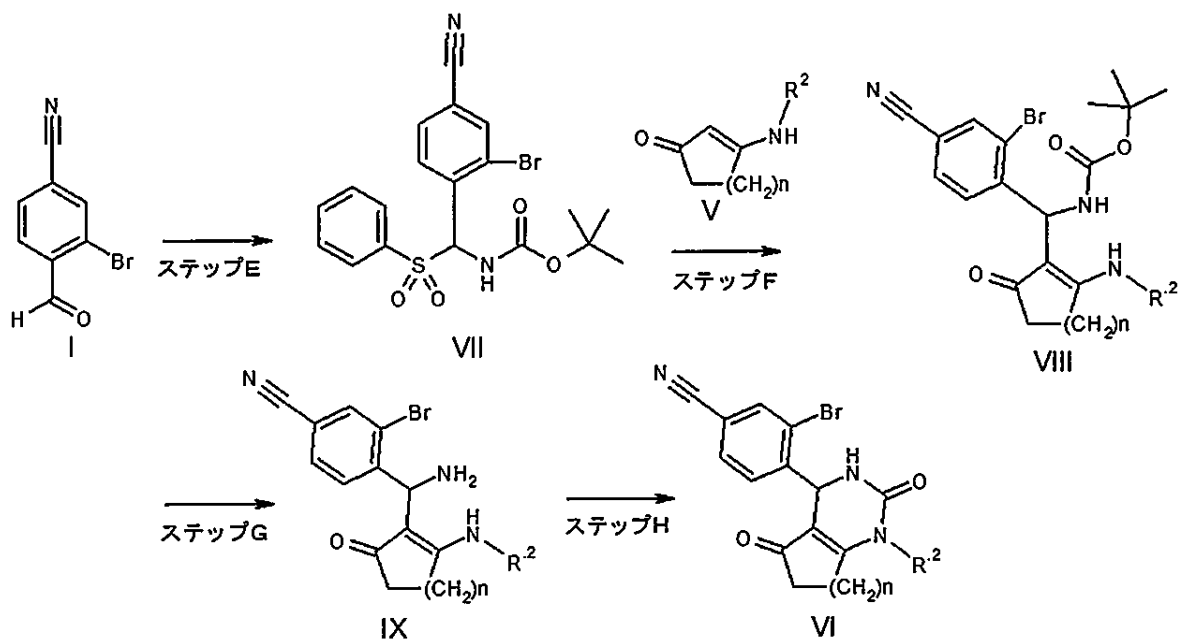
中間体 V I (ステップ D、中間体 I I I 中間体 V I) は、Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378)、Vovk et al. (Russ. J. Org. Chem. 2010, 46, 709-715) および Kushnir et al. (Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 1727-1732) において記載されているとおり、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンまたはトルエン中で、中間体 I I I を中間体 V と反応させることによって調製することができる。反応を 1 ~ 24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から 100 の間である。

スキーム 1 に図示されている合成経路に加えて、中間体 V I にはまた、スキーム 2 に図示されている合成経路を使用してアクセスすることができ、R² は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。n は、1 または 2 の意味を有する。

【0087】

スキーム 2

【化 23】



中間体 V I I (ステップ E、中間体 I 中間体 V I I) は、Best et al. (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18193-18196) または Yang et al. (Org. Synth. 2009, 86, 11-17) において記載されているとおり、適切な酸、例えば、ギ酸の存在下で、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノールまたは溶媒の混合物、例えば、テトラヒ

ドロフランおよび水中で、芳香族アルデヒド I を適切なスルフィン酸塩、例えば、ベンゼンスルフィン酸ナトリウムおよび適切なカルバミン酸エステル、例えば、カルバミン酸メチルまたはカルバミン酸 *tert*-ブチルと反応させることによって調製することができる。別法では、Reingruber et al. (Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 1019-1024) または W006136305 において記載されているとおり、適切なルイス酸、例えば、塩化トリメチルシリルを酸として使用することができ、かつアセトニトリルまたはトルエンを溶媒として使用することができる。反応を 1 ~ 6 日以内に行う。好ましい反応温度は、0 から 50 の間であり、最も好ましくは室温である。

【0088】

中間体 V I I I (ステップ F、中間体 V I I 中間体 V I I I) は、本発明の化合物 V I (スキーム 1、ステップ D、中間体 I I I 本発明の化合物 V I) を調製するために記載した方法と同様に、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウムまたはナトリウム *tert*-ブトキシドの存在下で、適切な有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランまたは 2-メチルテトラヒドロフラン中で、中間体 V I I を中間体 V と反応させることによって調製することができる。反応を 1 ~ 24 時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から 50 の間であり、最も好ましくは室温である。

【0089】

中間体 I X (ステップ G、中間体 V I I I 中間体 I X) は、適切な溶媒、例えば、1,4-ジオキサン中で、中間体 V I I I を適切な酸、例えば、塩化水素と反応させることによって調製することができる。反応を 1 ~ 72 時間の間で行う。好ましい反応温度は、0 から室温の間であり、最も好ましくは室温である。

【0090】

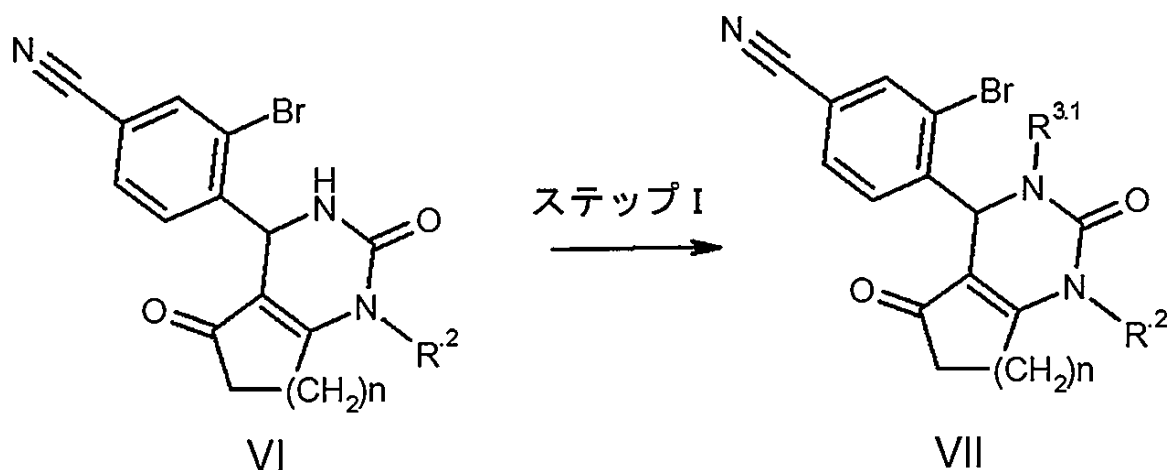
中間体 V I (ステップ H、中間体 I X 中間体 V I) は、Csuetootoeki et al. (Tetrahedron Lett. 2011, 67, 8564-8571) または WO 11042145 において記載されているとおり、適切な塩基、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたは炭酸ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタンまたはトルエン中で、中間体 I X を適切な試薬、例えば、ホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールと反応させることによって調製することができる。反応を 1 から 72 時間の間で行う。好ましい反応温度は、0 から 50 の間であり、最も好ましくは室温である。

中間体 V I I には、スキーム 3 に図示されている合成経路を使用してアクセスすることができる； R^2 および $R^{3,1}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するおりの意味を有し、 n は、1 または 2 の意味を有する。

【0091】

スキーム 3

【化 24】



【0092】

中間体VII (ステップI、中間体VI 中間体VII) は、WO 0 4 0 2 4 7 0 0 において記載されているとおり、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、オルガノリチウム試薬、例えば、*tert*-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウム塩化物の存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタンまたはトルエン中で、中間体VIをアルキル化剤、例えば、硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、アルキルハロゲン化物、例えば、ヨウ化メチルまたはスルホン酸アルキル、例えば、トシル酸ベンジルと反応させることによって調製することができる。反応を1~72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から100 の間である。

10

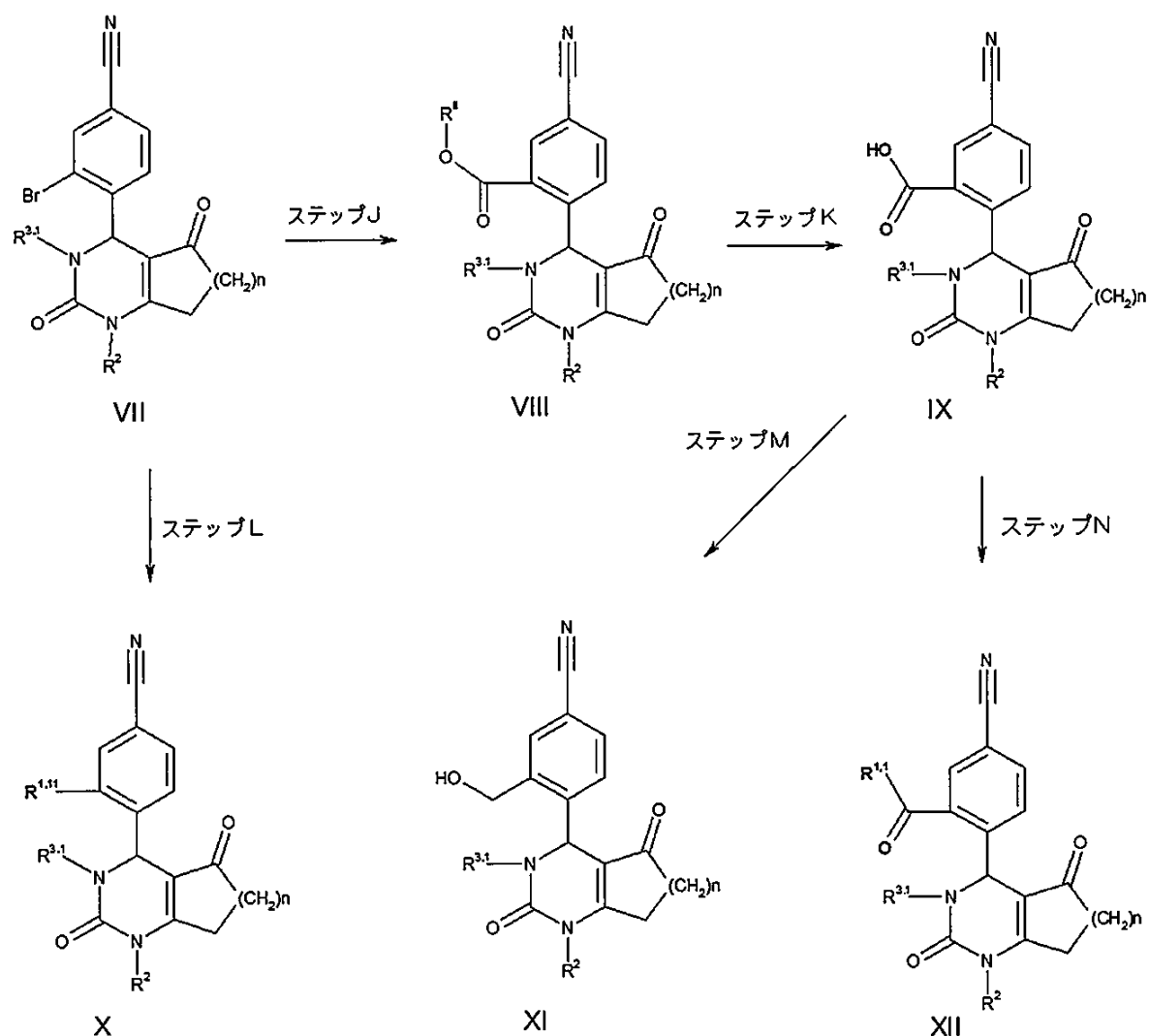
【0093】

本発明による化合物IX、XおよびXIならびに中間体XIおよびVIIには、スキーム4に図示されている合成経路を介してアクセスすることができる； $R^{1,1}$ 、 $R^{1,1'}$ 、 $R^{1,11}$ 、 R^2 および $R^{3,1}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。 n は、1または2の意味を有する。

【0094】

スキーム4

【化25】



20

30

40

【0095】

本発明の化合物X (ステップL、中間体VII 本発明の化合物X) は、1,1'-ビ

50

ス（ジ - t e r t - ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリドまたは [1 , 1 ' - ビス（ジフェニルホスフィノ） - フェロセン] - ジクロロパラジウム（ I I ）（ジクロロメタンとの 1 : 1 錯体として）などの適切な触媒の存在下、かつ塩基、例えば、アルカリ炭酸塩、水素炭酸塩、リン酸塩、水素リン酸塩または酢酸塩、特に炭酸セシウムの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1 , 4 - ジオキサンまたはジクロロメタン中で、中間体 V I I をボロン酸誘導体（酸またはエステル、例えば、ピナコールエステル）と反応させることによって調製することができる。反応を 1 ~ 7 2 時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から溶媒の沸点の間、例えば、8 0 である。

【 0 0 9 6 】

中間体 V I I I（ステップ J、中間体 V I I 中間体 V I I I は、酢酸パラジウム（ I I ）を伴う 1 , 1 - ビス（ジフェニルホスフィノ） - フェロセン、1 , 1 ' - ビス（ジ - t e r t - ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリドまたは [1 , 1 ' - ビス（ジフェニルホスフィノ） - フェロセン] - ジクロロパラジウム（ I I ）（ジクロロメタンとの 1 : 1 錯体として）などの適切な触媒の存在下、かつ塩基、例えば、アルカリ炭酸塩、水素炭酸塩、リン酸塩、水素リン酸塩または酢酸塩、特に、酢酸ナトリウムの存在下で、アルコール、好ましくは第一級アルコール、最も好ましくはメタノールまたはエタノール（ $R^{11} = Me$ または Et ）中で、中間体 V I I を一酸化炭素と反応させることによって調製することができる。反応を 1 時間 ~ 6 日間以内に行う。好ましい反応温度は、室温から 1 5 0 の間、例えば、1 0 0 である。反応を、オートクレーブ内、高圧下、好ましくは 2 から 1 0 b a r の間、最も好ましくは 5 b a r で行う。

【 0 0 9 7 】

本発明の化合物 I X（ステップ K、中間体 V I I I 本発明の化合物 I X）は、水、および T H F、ジオキサン、D M F、D M S O またはアセトニトリル、好ましくはジオキサンなどの極性有機溶媒の混合物中で、例えば、水酸化リチウムなどのアルカリ水酸化物を使用する中間体 V I I I の塩基性加水分解によって調製することができる。反応を 1 0 分 ~ 2 4 時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から 1 0 0 の間、例えば、室温である。反応を、T L C または H P L C によってモニターして、分子の分解を最小限にすべきである。

中間体 X I（ステップ M、本発明の化合物 I X 中間体 X I）は、本発明の化合物 I X を 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾールと反応させ、続いて、水および T H F またはジオキサンなどの極性有機溶媒の混合物中で、錯体ホウ水素化物（水中で十分に安定）、好ましくは、ホウ水素化ナトリウムなどの還元剤と反応させることによって調製することができる。反応を 1 0 分 ~ 2 4 時間以内に行う。好ましい反応温度は、- 2 0 から 2 5 の間、例えば、5 ~ 1 0 である。

【 0 0 9 8 】

本発明の化合物 X I I（ステップ N、本発明の化合物 I X 本発明の化合物 X I I）は、N - N - ジイソプロピルエチルアミン（D I P E A）などの十分な量の塩基の存在下で、D M F、T H F またはジオキサンなどの極性溶媒中で、標準的な文献手順を使用して、本発明の化合物 I X を適切なアミンまたはアンモニウム塩と反応させることによって調製することができる。カルボン酸 I X を、O -（7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル） - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（H A T U）または 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テトラフルオロボラート（T B T U）および N , N - ジイソプロピルエチルアミン（D I P E A）などの活性化剤と反応させることによって予め活性化させる必要がある。反応を 1 0 分 ~ 2 4 時間以内に行う。好ましい反応温度は、- 2 0 から 8 0 の間であり、好ましくは室温である。

【 0 0 9 9 】

本発明による化合物 X I I I には、スキーム 5 に図示されている合成経路を介してアクセスすることができる； $R^{1,11}$ および R^2 は、本明細書において上記で、かつ本明細書に

10

20

30

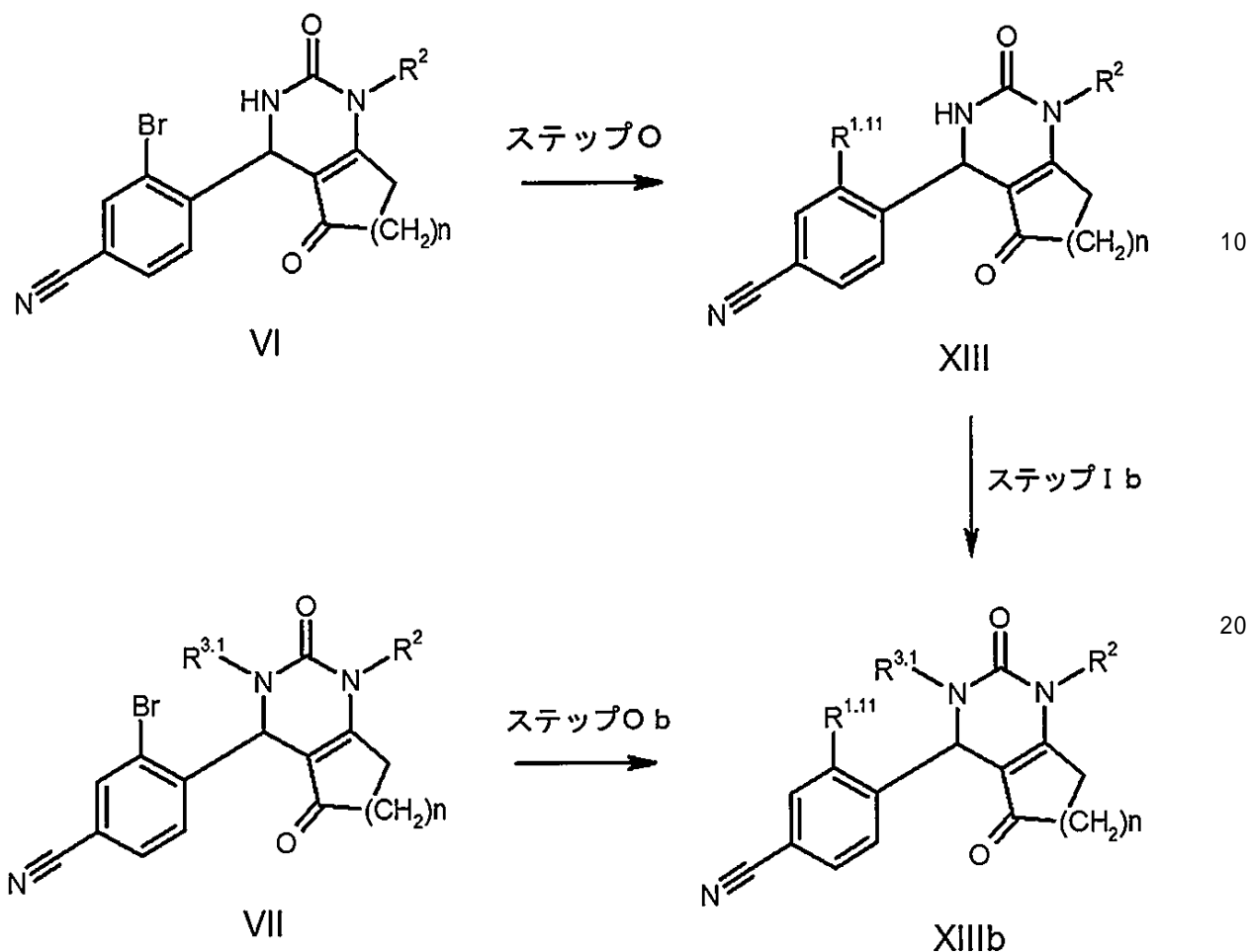
40

50

において下記で定義するとおりの意味を有する。nは、1または2の意味を有する。

スキーム5

【化26】



【0100】

本発明の化合物XIIIまたはXIIIb（ステップO、中間体VI 本発明の化合物XIII；またはステップOb、中間体VII 本発明の化合物XIIIb）は、1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリドまたは[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（ジクロロメタンとの1:1錯体として）などの適切な触媒の存在下、かつ塩基、例えば、アルカリ炭酸塩、水素炭酸塩、リン酸塩、水素リン酸塩または酢酸塩、特に、炭酸セシウムの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1, 4-ジオキサンまたはジクロロメタン中で、中間体VIまたはVIIをボロン酸誘導体（酸またはエステル、例えば、ピナコールエステル）と反応させることによって調製することができる。反応を1~72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から溶媒の沸点の間、例えば、80 である。

【0101】

別法では、本発明の化合物XIIIb（ステップIb、中間体XIII 本発明の化合物XIIIb）は、WO 04 024 700において記載されているとおりに、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、オルガノリチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬、例えば、イソプロピルマグネシウムクロリドの存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタンまたはトルエン中で、中間体XIIIをアルキル化剤、例えば、ジアルキル硫酸エステ

ル、例えば、硫酸ジメチル、アルキルハロゲン化物、例えば、ヨウ化メチルまたはアルキルスルホニート、例えば、トシル酸ベンジルと反応させることによって調製することができる。反応を1～72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から100 の間である。

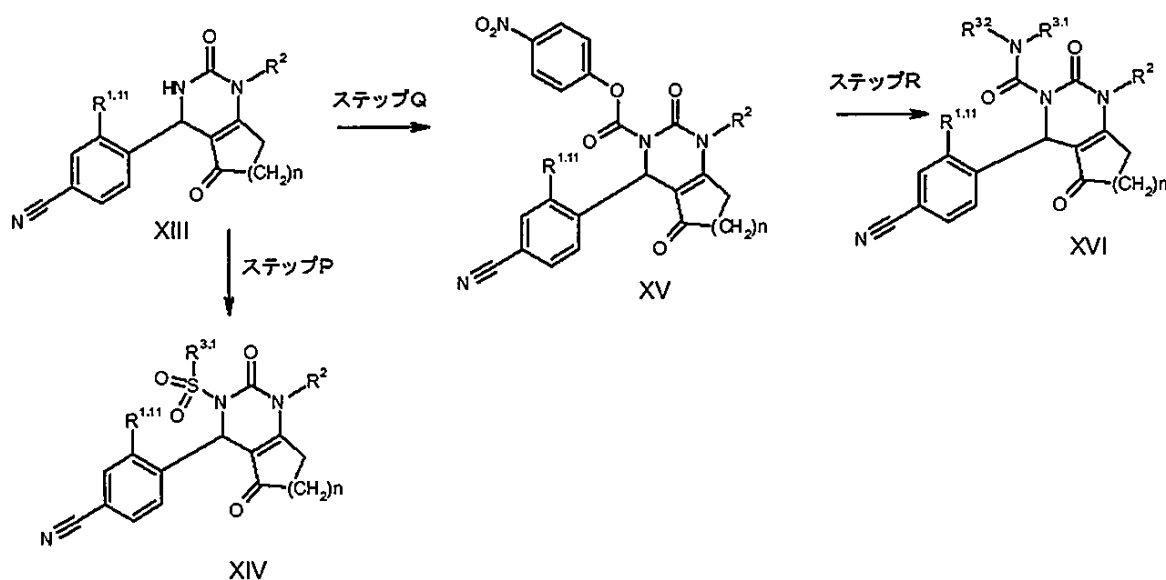
【0102】

本発明による化合物XIVおよびXVIならびに中間体XVには、スキーム6に図示されている合成経路によってアクセスすることができる； $R^{1,11}$ 、 R^2 、 $R^{3,1}$ および $R^{3,2}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するとおりの意味を有する。 n は、1または2の意味を有する。

【0103】

スキーム6

【化27】



【0104】

本発明の化合物XIV（ステップP、本発明の化合物XIII）は、WO07137874において記載されているとおりに、塩基、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、オルガノリチウム試薬、例えば、tert-ブチルリチウムまたはグリニャール試薬、例えば、イソ-プロピルマグネシウム塩化物の存在下で、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサンまたはジクロロメタン中で、本発明の化合物XIIIをスルホニル化剤、例えば、塩化メタンスルホニルまたはパラ-トルエンスルホニルクロリドと反応させることによって調製することができる。反応を1～72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から室温の間である。

【0105】

中間体XV（ステップQ、本発明の化合物XIII）は、WO09080199において記載されているとおりに、塩基、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンの存在下で、場合により、触媒、例えば、4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはN,N-ジメチルホルムアミド中で、本発明の化合物XIIIをクロロギ酸4-ニトロフェニルと反応させることによって調製することができる。反応を1～24時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から50 の間であり、最も好ましくは室温である。

【0106】

本発明の化合物XVI（ステップR、中間体XV）は、WO0

10

20

30

40

50

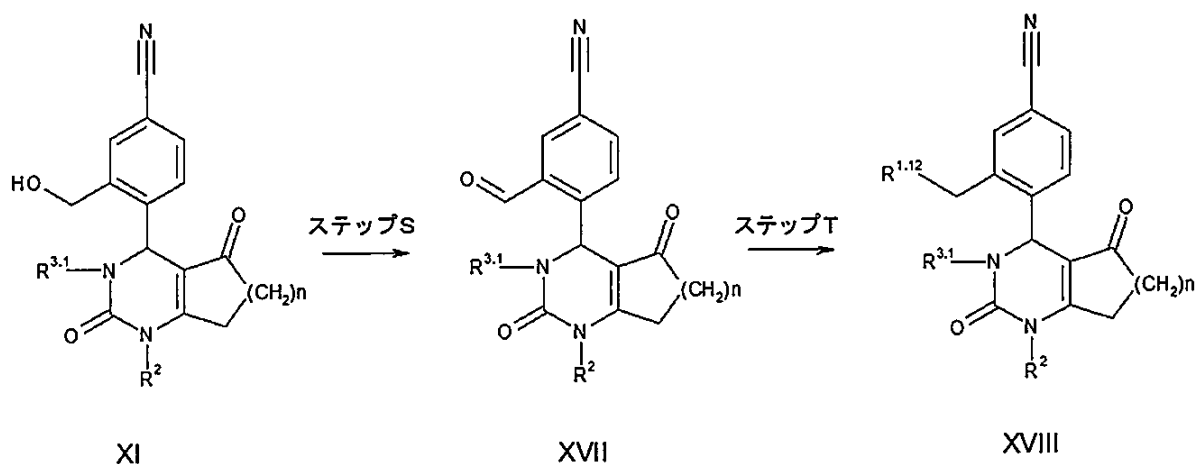
9080199において記載されているとおりに、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエンまたはN,N-ジメチルホルムアミド中で中間体XVをアミン $R^{3.1}R^{3.2}NH_2$ と反応させることによって調製することができる。反応を1~72時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 から50 の間であり、最も好ましくは室温である。

本発明による化合物XVIIおよび中間体XVIIには、スキーム7に図示されている合成経路を介してアクセスすることができる； $R^{1.12}$ 、 R^2 および $R^{3.1}$ は、本明細書において上記で、かつ本明細書において下記で定義するのとりの意味を有する。 n は、1または2の意味を有する。

スキーム7

【0107】

【化28】



中間体XVII (ステップS、本発明の化合物XI 中間体XVII) は、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン中で、本発明の化合物XIをデス-マーチンペルヨージナンと反応させることによって調製することができる。反応を1~24時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 および50 の間であり、最も好ましくは室温である。

【0108】

本発明の化合物XVII (ステップT、中間体XVII 本発明の化合物XVII) は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元試薬の存在下で、有機溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドまたは1,2-ジクロロエタン中で、中間体XVIIをアミン $R^{1.12}$ と反応させることによって調製することができる。好ましい反応温度は、0 および50 の間であり、最も好ましくは室温である。

【0109】

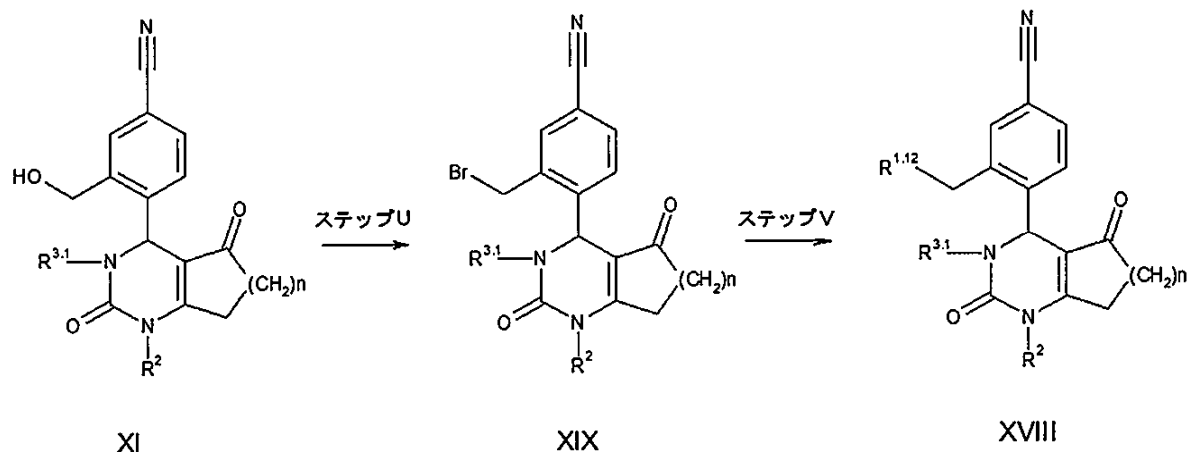
スキーム8

10

20

30

【化 29】



10

中間体 X I X (ステップ U、本発明の化合物 X I 中間体 X I X) は、有機溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、本発明の化合物 X I をハロゲン化試薬、例えば、三臭化リンと反応させることによって調製することができる。反応を 1 ~ 2 4 時間以内に行う。好ましい反応温度は、0 および 5 0 の間である。

【 0 1 1 0 】

本発明の化合物 X V I I I (ステップ V、中間体 X I X 本発明の化合物 X V I I I) は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、有機溶媒、例えば、N, N - ジメチルホルムアミドまたは 1, 2 - ジクロロエタン中で、中間体 X I X をアミン R 1 . 1 2 と反応させることによって調製することができる。好ましい反応温度は、0 および 1 0 0 の間である。

20

前置き

室温という用語は、約 2 0 の温度を示す。通例、¹H NMR スペクトルおよび / または質量スペクトルは、調製された化合物から得ている。立体中心に特定の配置を与えられている化合物は、純粋な異性体として単離されている。

【 0 1 1 1 】

示されている保持時間は、次の条件下で測定されている (T F A : トリフルオロ酢酸、D E A : ジエチルアミン、s c C O₂ : 超臨界二酸化炭素) :

30

【 0 1 1 2 】

【表 1】

方法名:		V011_S01		
カラム:		XBridge C18, 4.6 x 30 mm, 3.5 μm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[℃]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

40

方法名:		X012.S01		
カラム:		XBridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

10

方法名:		X012.S02		
カラム:		XBridge BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

20

方法名:		X018.S01		
カラム:		Sunfire C18, 2.1 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O,0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

30

方法名:		Z001.002		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O,0.1%TFA]	%溶媒 [メタノール]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

40

50

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

10

方法名:		Z018_S04		
カラム:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

20

方法名:		003_CA03		
カラム:		Sunfire, 3 x 30 mm, 3.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.00	98	2	2.0	60
0.30	98	2	2.0	60
1.50	0	100	2.0	60
1.60	0	100	2.0	60

30

40

方法名:		003_CA04		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	98	2	2.0	60
1.2	0	100	2.0	60
1.4	0	100	2.0	60

10

方法名:		004_CA05		
カラム:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	98	2	2.0	60
1.2	0	100	2.0	60
1.4	0	100	2.0	60

20

方法名:		005_CA01		
カラム:		SunFire C18, 3.0 x 30 mm, 2.5 µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

30

方法名:		006_CA07		
カラム:		XBridge C18 3.0x30mm, 2.5µm		
カラム供給者:		Waters		
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O, 0.1% NH ₄ OH]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	1.0	99.0	1.5	60.0
1.5	1.0	99.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0

40

方法名:			LIC_25_MeOH_NH ₃		
カラム:			Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間 [分]	%溶媒[MeOH, 0.2% NH ₃]	%溶媒 [scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
10分	25	75	4	40	150

方法名:			LIC_30_MeOH_NH ₃		
カラム:			Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間 [分]	%溶媒[MeOH, 0.2% NH ₃]	%溶媒 [scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
0	30	70	4	40	150
10	30	70	4	40	150

方法名:			LIB_15_MeOH_NH ₃		
カラム:			Chiralpak IB 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間 [分]	%溶媒[MeOH, 20mM NH ₃]	%溶媒 [scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
0	15	85	4	40	150
10	15	85	4	40	150

方法名:			LIC10_EtOH_NH ₃ .M		
カラム:			Chiralpak IC 4.6 x 250 mm, 5 μm		
カラム供給者:			Daicel		
勾配/溶媒時間 [分]	%溶媒[EtOH, 20mM NH ₃]	%溶媒 [scCO ₂]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
0	10	90	4	40	150
10	10	90	4	40	150

方法名:	Z017_S04			
カラム:	Stable Bond, 3 x 30 mm, 1.8 µm			
カラム供給者:	Agilent			
勾配/溶媒時間[分]	%溶媒 [H ₂ O,0.1%TFA]	%溶媒 [アセトニトリル]	流速[ml/分]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

10

方法名:	LIA_20_MeOH_NH3				
デバイスの説明	DADおよびMSを備えたAgilent 1260 SFC				
カラム	Daicel Chiralpak(登録商標) IA				
カラム寸法	4.6 x 250 mm				
粒径	5 µm				
溶媒勾配時間[分]	%溶媒 [scCO ₂]	%溶媒 [MeOH], 20mMアンモニア]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
0.00	80	20	4	40	150
10.00	80	20	4	40	150

20

方法名:	LIA_20_IPA_NH3				
デバイスの説明	DADおよびMSを備えたAgilent 1260 SFC				
カラム	Daicel Chiralpak(登録商標) IA				
カラム寸法	4.6 x 250 mm				
粒径	5 µm				
溶媒勾配時間[分]	%溶媒 [scCO ₂]	%溶媒[iPrOH], 20mMアンモニア]	流速[ml/分]	温度[°C]	背圧[bar]
0.00	80	20	4	40	150
10.00	80	20	4	40	150

30

40

方法名:			LIB_20_MeOH_NH3		
デバイスの説明			DADおよびMSを備えたAgilent 1260 SFC		
カラム			Daicel Chiralpak(登録商標) IB		
カラム寸法			4.6 x 250 mm		
粒径			5 μm		
溶媒勾配時間[分]	%溶媒[scCO ₂]	%溶媒[MeOH], 20mMアンモニア]	流速[ml/分]	温度[℃]	背圧[bar]
0.00	80	20	4	40	150
10.00	80	20	4	40	150

10

【 0 1 1 3 】

出発物質の合成

次の出発物質を、引用文献において記載されているとおりに調製する：

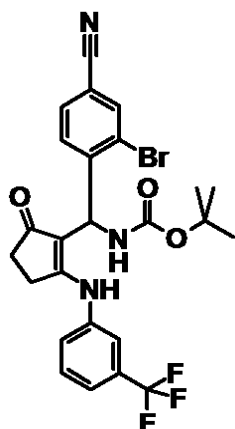
3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロペンタ - 2 - エノン : Aust. J. Chem. 2005, 58, 870-876.

【 0 1 1 4 】

中間体 1

【 化 3 0 】

20



30

tert - ブチル (2 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) (5 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロペンタ - 1 - エニル) メチルカルバマート

ステップ 1 :

tert - ブチル (2 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) (フェニルスルホニル) メチルカルバマート

【 0 1 1 5 】

ギ酸 (3 . 9 mL、104 mmol) を、テトラヒドロフラン (7 . 0 mL) および水 (60 mL) の混合物中のカルバミン酸 tert - ブチル (1 . 90 g、16 . 2 mmol)、2 - ブロモ - 4 - シアノベンズアルデヒド (3 . 41 g、16 . 2 mmol) およびベンゼンスルフィン酸ナトリウム (2 . 67 g、16 . 2 mmol) の溶液に加える。混合物を室温で6日間攪拌する。水 (180 mL) を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄する。沈殿物を tert - ブチルメチルエーテル (30 mL) で処理し、混合物を30分間攪拌する。沈殿物を濾過し、tert - ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥する。収量: 3.35 g. ESI質量スペクトル: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; 保持時間HPLC: 0.66分 (方法X012_S01).

40

【 0 1 1 6 】

ステップ 2 :

tert - ブチル (2 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) (5 - オキソ - 2 - (3 - (ト

50

リフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロペンタ-1-エニル)メチルカルバマート

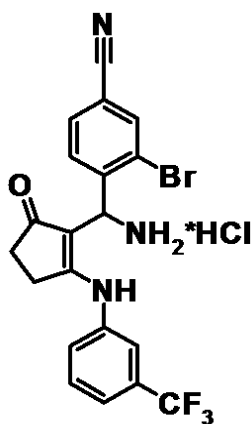
水素化ナトリウム(鉱油中60%、360mg、9.00mmol)を、3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロペンタ-2-エノン(2.16g、8.96mmol)および2-メチルテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に少しずつ加える。30分後に、tert-ブチル(2-ブromo-4-シアノフェニル)-(フェニルスルホニル)メチルカルバマート(ステップ1、3.35g、7.43mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌する。水を添加し、相を分離する。水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をtert-ブチルメチルエーテルで処理し、混合物を15分間攪拌する。沈殿物を濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、乾燥する。収量: 3.18 g. ESI質量スペクトル: [(⁷⁹Br)-M+H]⁺ = 550, [(⁸¹Br)-M+H]⁺ = 552; 保持時間HPLC: 0.73分 (方法X012_S01).

10

【0117】

中間体2

【化31】



20

4-(アミノ(5-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)シクロペンタ-1-エニル)メチル)-3-ブromoベンゾニトリルヒドロクロリド

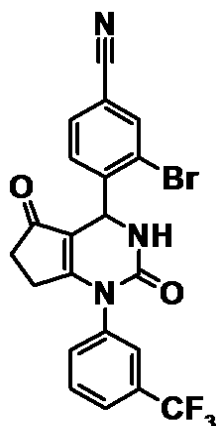
1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液(4M、15.2mL、61mmol)を、1,4-ジオキサン(30mL)中のtert-ブチル(2-ブromo-4-シアノフェニル)(5-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)-シクロペンタ-1-エニル)メチルカルバマート(中間体1、6.71g、12.2mmol)の混合物に添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、氷浴中で冷却する。沈殿物を濾過し、冷アセトニトリルおよびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。収量: 5.90g. ESI質量スペクトル: [(⁷⁹Br)-M+H]⁺ = 450, [(⁸¹Br)-M+H]⁺ = 452; 保持時間HPLC: 1.17分 (方法V011_S01).

30

【0118】

中間体3

【化 3 2】



10

3 - ブロモ - 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ベンゾニトリル

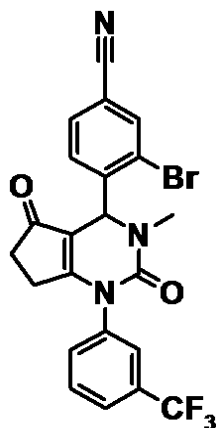
トリエチルアミン (4 . 1 1 m L 、 2 9 . 3 m m o l) を、アセトニトリル (2 9 0 m L) 中の 4 - (アミノ (5 - オキソ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) シクロペンタ - 1 - エニル) メチル) - 3 - ブロモベンゾニトリルヒドロクロリド (中間体 2) (2 8 . 5 g 、 5 8 . 6 m m o l) および 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (1 1 . 9 g 、 7 3 . 2 m m o l) の混合物に添加する。混合物を室温で終夜攪拌する。水 (1 . 5 L) を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 24.5 g. ESI 質量スペクトル: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 476$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 478$; 保持時間HPLC: 1.11分 (方法V011_S01)。

20

【 0 1 1 9 】

中間体 4

【化 3 3】



30

3 - ブロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

40

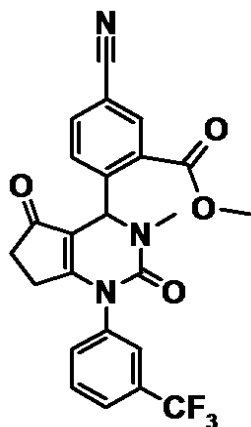
ヨウ化メチル (3 . 6 1 m L 、 5 8 . 0 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド (2 3 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 4 - (2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [d] ピリミジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (中間体 3 、 2 3 . 0 g 、 4 8 . 3 m m o l) および炭酸セシウム (2 0 . 5 g 、 6 2 . 8 m m o l) の溶液に添加する。混合物を室温で終夜攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で 2 回洗浄し、M g S O₄上で乾燥し、濃縮する。収量: 24.0 g. ESI 質量スペクトル: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 490$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 492$; 保持時間HPLC: 1.18分 (方法V011_S01)。

50

【 0 1 2 0 】

中間体 5

【 化 3 4 】



10

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸メチルエステル

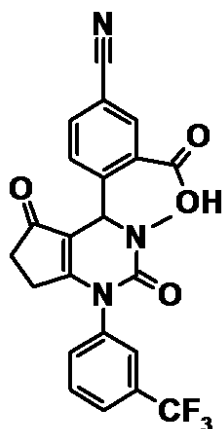
3 - プロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 4) (11.85 g、24.2 mmol)、1.1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (1.34 g、2.42 mmol)、酢酸パラジウム (0.27 g、1.21 mmol) および酢酸ナトリウム (5.95 g、72.5 mmol) をメタノール (400 mL) に懸濁させ、5 bar および 100 °C で 40 時間、一酸化炭素で処理する。反応混合物を濃縮し、水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) によって精製する。収量: 8.0 g. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 470$; 保持時間 HPLC: 1.15 分 (方法 V011_S01)。

20

【 0 1 2 1 】

中間体 6

【 化 3 5 】



40

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸メチルエステル (中間体 5) (6.70 g、14.3 mmol) および水酸化リチウム (1.03 g、42.8 mmol) を 1.4 - ジオキサン (135 mL) に溶解し、100 °C で 4 時間加熱する。反応混合物を濃縮し、水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮する。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1) によって精製する。収量: 5.0 g. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 454$; 保持時間 HPLC: 1.15 分 (方法 V011_S01)。

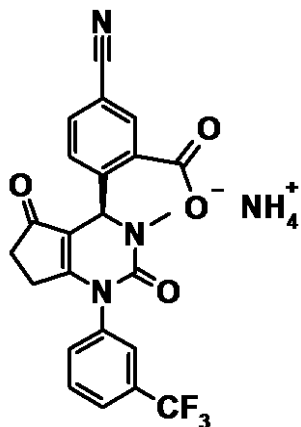
50

1) および水 (67.0 mL) 中、室温で90分間撹拌する。水 (250 mL) および塩酸 (1.0 M、44 mL) を添加し、有機相を酢酸エチル (400 mL) で抽出する。有機相を水 (3 × 250 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮する。収量: 6.2 g. ESI質量スペクトル: [M+H]⁺ = 456; 保持時間HPLC: 0.63分 (方法X012_S01).

【0122】

中間体7

【化36】



10

アンモニウム 5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾアート

20

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - アンヒドロ酸メチルエステル (中間体5) (3.50 g、7.46 mmol) および水酸化リチウム (0.54 g、22.4 mmol) を 1.4 - ジオキサン (70.0 mL) および水 (35.0 mL) 中、室温で90分間撹拌する。反応混合物を塩酸 (1.0 M、24 mL) で酸性化し、水 (350 mL) で希釈する。沈殿物を濾過し、水で洗浄する。残渣を tert - ブチルメチルエーテル中で撹拌し、濾過し、tert - ブチルメチルエーテルで洗浄する。

30

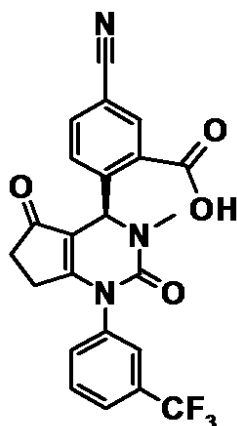
【0123】

鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak AD-H、4.6 × 250 mm、5 μm、超臨界CO₂中の25% MeOH + 0.2% アンモニア、40、150 bar 背圧) によって分離する。収量: 1.87 g; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 456; 保持時間: 2.258分 (早く溶出するR鏡像体) (方法I_IC_25_ME0H_NH₃). 中間体7の立体配置を、好中球エラスターゼとの複合体における誘導体 (例えば、例2) のX線構造に基づき割り当てる。

【0124】

中間体8

【化 3 7】



10

5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾアート

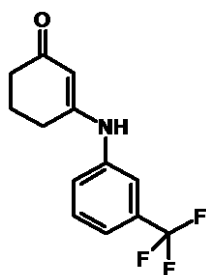
アンモニウム 5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾアート (中間体 7) (1 . 1 5 g 、 2 . 4 4 m m o l) を水 (3 5 . 0 m L) および塩酸 (1 M 、 5 . 0 m L) と共に超音波浴中で撹拌する。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 1.03 g. ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 456$; 保持時間HPLC: 0.733分 (方法V011_S01); 2.493分 (方法I_IC_30_MEOH_NH₃). 中間体 8 の立体配置を、好中球エラストーゼとの複合体における誘導体 (例えば、例 2) の X 線構造に基づき割り当てる。

20

【 0 1 2 5】

中間体 1 1

【化 3 8】



30

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

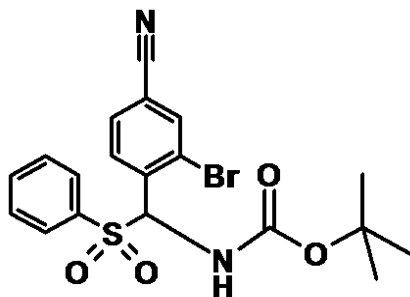
3 - トリフルオロメチルアニリン (5 . 5 m L 、 4 4 . 6 m m o l) 、 1 , 3 - シクロヘキサジエン (5 . 0 g 、 4 4 . 6 m m o l) およびイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (1 3 8 m g 、 0 . 2 2 m m o l) をテトラヒドロフランに懸濁させる。混合物を室温で 2 時間撹拌し、沈殿物を濾過する。生成物を、ジイソプロピルエーテルから再結晶化させることによって精製する。収量: 9.8 g; ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 256$, 保持時間HPLC: 0.5分 (方法X012_S02)

40

【 0 1 2 6】

中間体 1 2

【化 3 9】



〔ベンゼンスルホニル - (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - メチル〕 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル 10

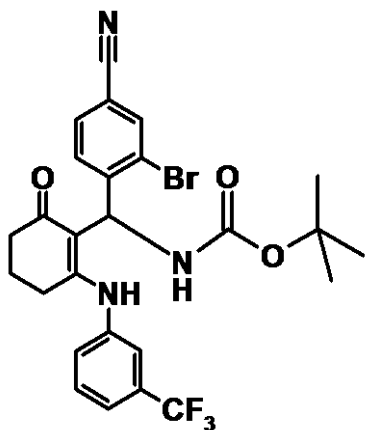
3 - ブロモ - 4 - ホルミル - ベンゾニトリル (中間体 1 0) (2 0 . 5 g、9 7 . 7 m m o l)、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム塩 (1 6 . 0 3 g、9 7 . 6 m m o l) および *tert* - ブチルカルバマート (1 1 . 4 g、9 7 . 7 m m o l) を水 (3 1 2 m L) およびテトラヒドロフラン (7 8 m L) に懸濁させる。ギ酸 (2 8 . 8 g、6 2 5 m m o l) を添加し、溶液を室温で6日間攪拌する。水 (3 0 0 m L) を添加し、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥する。粗製の生成物を、*tert* - ブチルメチルエーテルの添加および結晶化によって、さらに精製する。収量: 26.8 g; ESI質量スペクトル: $[M+Na]^+ = 473$.

【 0 1 2 7 】

中間体 1 3

20

【化 4 0】



30

{ (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - [6 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - シクロヘキサ - 1 - エニル] - メチル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

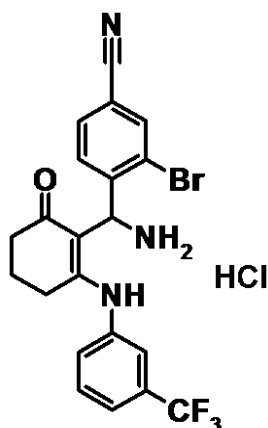
3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - シクロヘキサ - 2 - エノン (中間体 1 1) (1 0 . 7 g、4 2 m m o l) を 2 - メチル - テトラヒドロフラン (1 5 0 m L) に懸濁させ、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 %) (1 . 7 6 g、4 3 . 9 m m o l) を少しずつ添加する。混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、〔ベンゼンスルホニル - (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - メチル〕 - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (中間体 1 2) (1 6 . 5 g、3 6 . 6 m m o l) を添加する。混合物を室温で 1 時間攪拌する。有機相を水で 2 回抽出し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮する。生成物をシクロヘキサンから結晶化させる。収量: 20.6 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 564$; 保持時間HPLC: 0.81分 (方法X012_S02).

40

【 0 1 2 8 】

中間体 1 4

【化 4 1】



10

4 - {アミノ - [6 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - シクロヘキサ - 1 - エニル] - メチル } - 3 - ブロモ - ベンゾニトリルヒドロクロリド

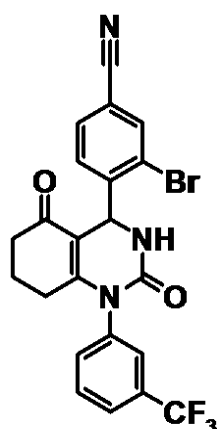
{ (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - [6 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - シクロヘキサ - 1 - エニル] - メチル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (中間体 1 3) (20 . 8 g、36 . 9 mmol) をアセトニトリル (150 mL) に懸濁させ、1 , 4 - ジオキサン中の塩化水素の溶液 (4 M、46 . 1 mL、184 . 3 mmol) を添加する。混合物を室温で3時間攪拌する。生成物を反応混合物から沈殿させる。沈殿物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥する。収量: 16.5 g ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 462$, 保持時間HPLC: 0.56分, (方法X012_S02).

20

【 0 1 2 9 】

中間体 1 5

【化 4 2】



30

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

40

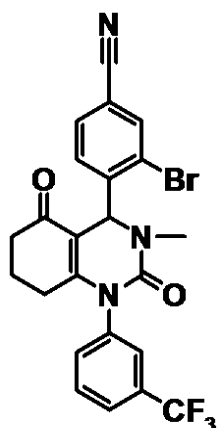
4 - {アミノ - [6 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - シクロヘキサ - 1 - エニル] - メチル } - 3 - ブロモ - ベンゾニトリル (中間体 1 4) (16 . 5 g、33 mmol) をアセトニトリル (150 mL) およびトリエチルアミン (3 . 47 mL、24 . 7 mmol) に懸濁させ、1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (6 . 7 g、41 . 2 mmol) を添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、水を添加する。生成物を沈殿させ; 沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 14 g. ESI質量スペクトル: $[M+H]^+ = 490$; 保持時間HPLC: 0.64分 (方法X012_S02).

【 0 1 3 0 】

中間体 1 6

50

【化 4 3】



10

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

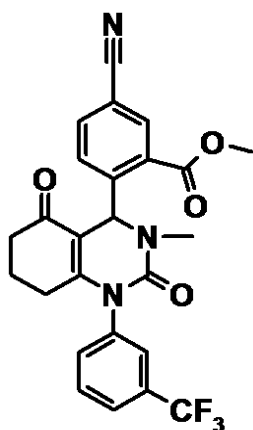
ヨウ化メチル (3 . 5 5 m L 、 5 7 . 1 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド (1 4 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 4 - [2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 1 5) (1 4 . 0 g 、 2 8 . 6 m m o l) および炭酸セシウム (1 8 . 6 g 、 5 7 . 1 m m o l) の溶液に添加する。混合物を室温で 9 0 分間攪拌する。酢酸エチルを添加し、有機相を水で 3 回抽出し、M g S O ₄ 上で乾燥し、濃縮する。粗製の生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 0 : 7 0) によって精製する。収量: 13.4 g. ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 504; 保持時間HPLC: 0,70分 (方法X012_S02).

20

【 0 1 3 1 】

中間体 1 7

【化 4 4】



30

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - 安息香酸メチルエステル

3 - ブロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 1 6) (1 0 . 5 g 、 2 0 . 8 m m o l) 、 1 . 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (1 . 1 5 g 、 2 . 0 8 m m o l) 、 酢酸パラジウム (2 3 3 m g 、 1 . 0 4 m m o l) および酢酸ナトリウム (5 . 1 2 g 、 6 2 . 5 m m o l) をメタノール (1 8 0 m L) に懸濁させ、5 b a r および 1 0 0 °C で 4 0 時間、一酸化炭素で処理する。生成物が反応混合物から結晶化し始める。ジイソプロピルエーテルお

40

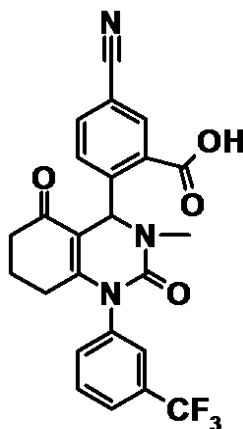
50

よびジクロロメタンを添加し、さらなる結晶を収集する。さらなる精製を、メタノールからの再結晶化およびシリカフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 99 : 1）によって行う。収量：1.7 g. ESI質量スペクトル：[M+H]⁺ = 484；保持時間HPLC：0.68分（方法X012_S02）。

【0132】

中間体18

【化45】



10

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

20

【0133】

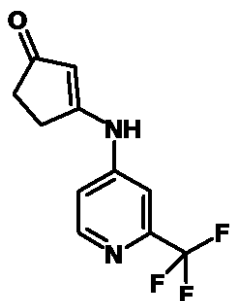
5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - 安息香酸メチルエステル（中間体17）（5.3 g、11 mmol）および水酸化リチウム（0.78 g、32.9 mmol）を1.4 - ジオキササン（90 mL）および水（30.0 mL）中、室温で、7.5時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、水相をジエチルエーテルで2回抽出する。水相を塩酸でpH 2に酸性化し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を減圧下で蒸発させ、粗製の生成物を逆相HPLCによって精製する。収量：1.5 g；ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 470；保持時間HPLC：0.61分（方法X012_S02）。

30

【0134】

中間体19

【化46】



40

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

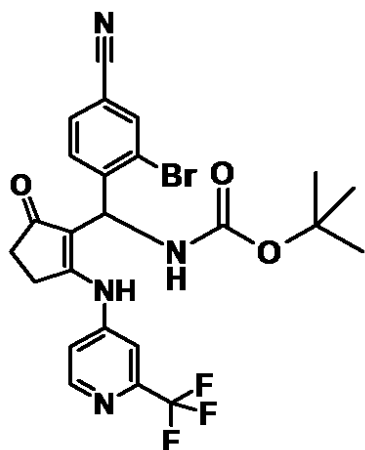
1, 3 - シクロペンタンジオン（3.3 g、33.9 mmol）および4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルピリジン（5.0 g、30.8 mmol）を酢酸（15 mL）に懸濁させ、130℃、マイクロ波照射下で終夜振盪する。反応混合物を水で希釈し、逆相HPLCによって精製する。収量：4.17 g；ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 243；保持時間HPLC：0.77分（方法Z018_S04）。

【0135】

50

中間体 20

【化 47】



10

{ (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - [5 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - シクロペンタ - 1 - エニル] - メチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

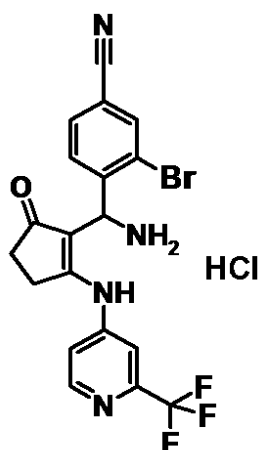
3 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - シクロペンタ - 2 - エノン (中間体 19) (2 . 68 g、11 . 08 mmol) を 2 - メチル - テトラヒドロフラン (80 mL) に懸濁させ、水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) (532 mg、13 . 3 mmol) を添加する。混合物を室温で 10 分間攪拌し、[ベンゼンスルホン - (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - メチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (中間体 12) (5 . 0 g、11 . 08 mmol) を添加する。混合物を 30 分間、室温で攪拌する。酢酸エチル (150 mL) を添加し、有機相を水で 3 回抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮する。収量: 5.7 g. ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 551/553; 保持時間 HPLC: 1.09 分 (方法 X012_S02) .

20

【 0 1 3 6 】

中間体 21

【化 48】



30

4 - { アミノ - [5 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - シクロペンタ - 1 - エニル] - メチル } - 3 - ブロモ - ベンゾニトリルヒドロクロリド

【 0 1 3 7 】

{ (2 - ブロモ - 4 - シアノ - フェニル) - [5 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - シクロペンタ - 1 - エニル] - メチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (中間体 20) (2 . 4 g、4 . 4 mmol) をジオキサン (40 mL) に懸濁させ、ジオキサン中の塩酸 (4 mol / l、23 . 1 mL、92 . 3 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 90 分間攪拌する。溶媒を、減圧下で蒸発

40

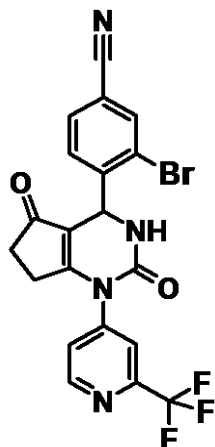
50

させる。生成物をさらに精製せずに使用する。収量：2.12 g；ESI質量スペクトル $[M-NH_3+H]^+ = 435$ ；保持時間HPLC：0.8分 方法(Z018_S04)。

【0138】

中間体 2 2

【化49】



10

3 - ブロモ - 4 - [2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

20

【0139】

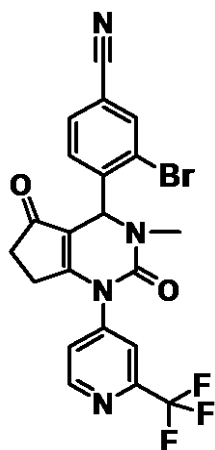
4 - { アミノ - [5 - オキソ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - シクロペンタ - 1 - エニル] - メチル } - 3 - ブロモ - ベンゾニトリルヒドロクロリド (中間体 2 1) (2 . 1 2 g 、 4 . 4 m m o l) をアセトニトリル (7 0 m L) に懸濁させ、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (0 . 8 8 g 、 5 . 4 m m o l) およびトリエチルアミン (1 5 3 μ L 、 1 . 1 m m o l) を添加する。懸濁液を室温で90分間攪拌し、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (0 . 8 8 g 、 5 . 4 m m o l) およびトリエチルアミン (1 5 3 μ L 、 1 . 1 m m o l) の別のポーシオンを添加する。攪拌を継続し、150分後に、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (0 . 8 8 g 、 5 . 4 m m o l) およびトリエチルアミン (1 5 3 μ L 、 1 . 1 m m o l) の別のポーシオンを添加する。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水で処理する。生成物が結晶化する。結晶を収集し、水で洗浄し、乾燥する。収量：1.9 g；ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 478$ ；保持時間HPLC：0.94分 (方法Z018_S04) 。

30

【0140】

中間体 2 3

【化50】



40

3 - ブロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリ

50

ミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

【 0 1 4 1 】

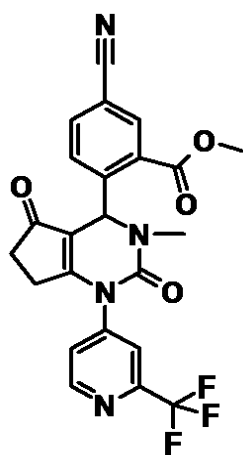
3 - ブロモ - 4 - [2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 2 2) (1 . 9 g 、 3 . 9 8 m m o l) および炭酸セシウム (2 . 5 4 g 、 7 . 9 6 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m L) に懸濁させる。メチル - t e r t . ブチルエーテルに溶解したヨウ化メチルの溶液 (2 . 4 m L 、 4 . 8 m m o l) を添加し、混合物を 2 時間、室温で振盪する。氷水を添加し、混合物を 5 0 % トリフルオロ酢酸水溶液で酸性化する。生成物が結晶化する。結晶を収集し、水で洗浄し、乾燥する。収量: 1.46 g; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 491$; 保持時間 HPLC: 1.0 分 (方法 Z018_S04) .

10

【 0 1 4 2 】

中間体 2 4

【 化 5 1 】



20

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸メチルエステル

3 - ブロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 2 3) (1 . 4 6 g 、 2 . 9 7 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (ジクロロメタンとの錯体 (1 : 1)) (7 2 . 8 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) および酢酸ナトリウム (0 . 7 3 g 、 8 . 9 2 m m o l) をメタノール (5 0 m L) に懸濁させ、8 bar で 4 時間、1 0 0 °C で一酸化炭素で処理する。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを添加する。有機相を水で 3 回抽出し、M g S O ₄ 上で乾燥し、蒸発させる。生成物を逆相 H P L C によって精製する。収量: 595 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 471$; 保持時間 HPLC: 0.99 分 (方法 Z018_S04) .

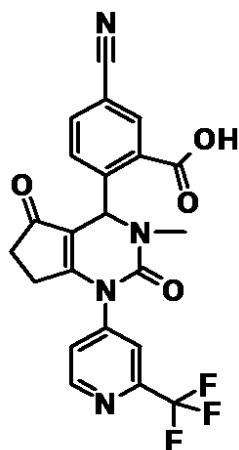
30

【 0 1 4 3 】

中間体 2 5

40

【化 5 2】



10

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸

【 0 1 4 4 】

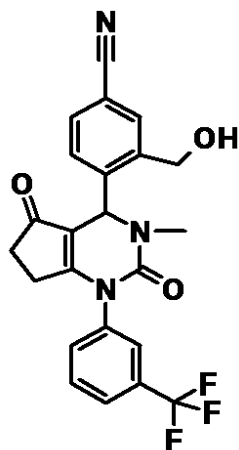
5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸メチルエステル (中間体 2 4) (8 8 0 m g 、 1 . 6 2 m m o l) をジオキサン (1 0 m L) および水 (5 m L) に懸濁させる。水酸化リチウム (5 8 . 3 m g 、 2 . 4 3 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌する。混合物を酸性化し、逆相 H P L C によって精製する。収量: 158 m g ; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 457$; 保持時間 HPLC: 0.91 分 (方法 Z018_S04) .

20

【 0 1 4 5 】

中間体 2 6

【化 5 3】



30

3 - ヒドロキシメチル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

40

【 0 1 4 6 】

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (3 . 2 g 、 7 . 0 3 m m o l) をテトラヒドロフラン (4 7 m L) に懸濁させ、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (1 . 2 5 g 、 7 . 7 3 m m o l) を添加する。混合物を室温で 9 0 分間攪拌する。反応混合物を 5 に冷却し、水 (6 . 3 m L) 中のホウ水素化ナトリウム (3 9 9 m g 、 1 0 . 5 4 m m o l) の溶液を滴下添加する。混合物を 6 0 分間攪拌し、次いで、1 N 塩酸で酸性化する。反応混合

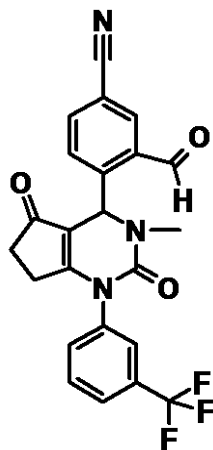
50

物を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、減圧下で蒸発させる。精製を、溶離液としてジクロロメタン/メタノール 95 : 5 85 : 15 を使用する中圧シリカゲルクロマトグラフィーによって行う。収量：2.05 g；ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 442.6$ ；保持時間HPLC：0.61分（方法X012_S02）。

【0147】

中間体 27

【化54】



10

3 - ホルミル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

20

【0148】

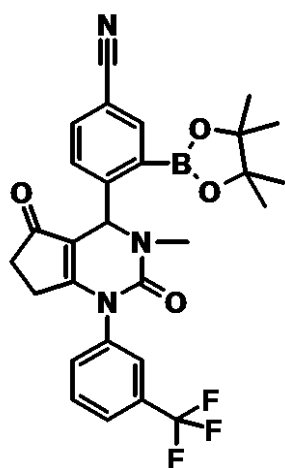
3 - ヒドロキシメチル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル（中間体 26）（2.05 g、4.64 mmol）をジクロロメタン（100 mL）に懸濁させ、デス - マーチンペルヨージナン（2.36 g、5.57 mmol）を添加する。混合物を90分間、室温で撹拌する。チオ硫酸ナトリウム溶液（10%、50 mL）および飽和水素炭酸ナトリウム溶液（50 mL）を添加し、懸濁液を5分間激しく撹拌する。有機相を分離し、水で2回抽出し、 $MgSO_4$ 上

30

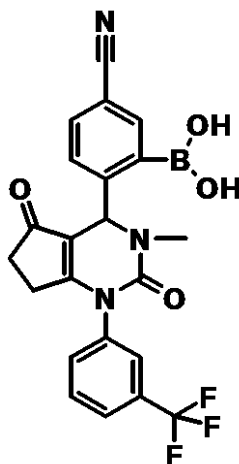
【0149】

中間体 28

及び



28a



28b

10

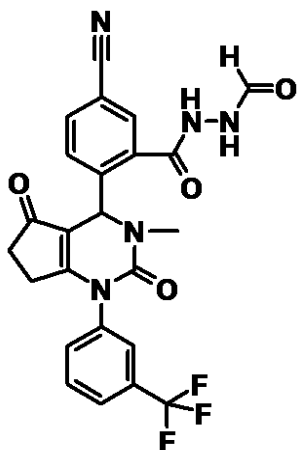
【 0 1 5 0 】

20

【 0 1 5 1 】

中間体 29

【化 5 6】



30

40

50

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸ホルミルヒドラジド

【 0 1 5 2 】

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (3 2 0 m g 、 0 . 7 m m o l) およびトリエチルアミン (2 4 4 . 9 μ L 、 1 . 7 1 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に懸濁させ、5 分間攪拌し、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ペンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラート (2 7 0 . 8 m g 、 0 . 8 4 m m o l) を添加する。混合物を 1 0 分間攪拌し、ギ酸ヒドラジド (8 4 . 4 m g 、 1 . 4 1 m m o l) を添加する。混合物を終夜室温で攪拌する。酢酸エチルで希釈した後に、有機相を水で 2 回抽出し、乾燥し、濃縮した。粗製の生成物を逆相 H P L C によって精製する。収量 170 m g ; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 498.2$; 保持時間 HPLC : 0.75 分 (方法 V011_S01) .

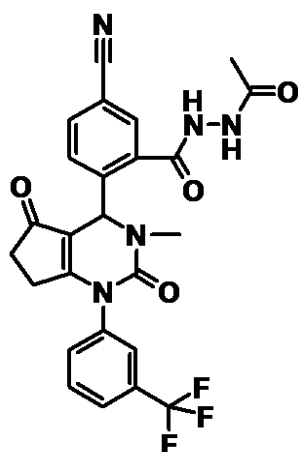
10

【 0 1 5 3 】

中間体 3 0

【 0 1 5 4 】

【 化 5 7 】



20

30

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸アセチルヒドラジド

【 0 1 5 5 】

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (8 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) およびトリエチルアミン (7 3 . 5 μ L 、 0 . 5 3 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) に懸濁させ、5 分間攪拌し、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (6 6 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を添加する。混合物を 1 0 分間攪拌し、アセチルヒドラジド (2 0 . 8 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を添加する。混合物を終夜、室温で攪拌する。追加の O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (6 6 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) およびアセチルヒドラジド (2 0 . 8 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を添加し、反応を 2 時間継続する。粗製の生成物を逆相 H P L C によって精製する。収量 27.4 m g ; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 456$; 保持時間 HPLC : 0.97 分 (方法 Z018_S04) .

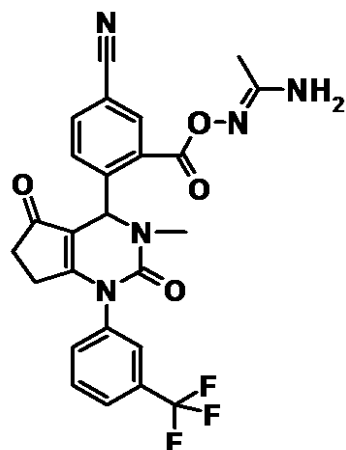
40

【 0 1 5 6 】

中間体 3 1

50

【化 5 8】



10

【 1 - アミノエチリデンアミノ】 - 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾアート

【 0 1 5 7】

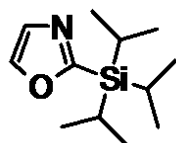
5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (80 . 0 mg、0 . 17 mmol) およびトリエチルアミン (90 μ L、0 . 65 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に懸濁させ、10 分間攪拌し、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (66 mg、0 . 17 mmol) を添加する。混合物を10 分間攪拌し、N - ヒドロキシアセトアミジン (24 . 7 mg、0 . 23 mmol) を添加する。混合物を2 時間、室温にする。粗製の生成物を逆相 HPLC によって精製する。収量 50.2 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 456$; 保持時間 HPLC: 0.97 分 (方法 Z018_S04).

20

【 0 1 5 8】

中間体 3 2

【化 5 9】



30

2 - トリイソプロピルシラニル - オキサゾール (Tetrahedron 2009, 65, 6348-6353 を参照されたい)。

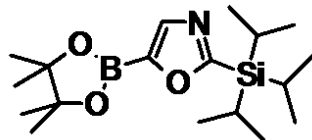
オキサゾール (10 g、144 . 797 mmol) をアルゴン下で無水ジエチルエーテル 400 mL に溶解させる。溶液を - 78 $^{\circ}$ C に冷却し、その温度で、n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液、100 mL、160 mmol) をゆっくり添加する。1 時間攪拌した後に、無水ジエチルエーテル 100 mL 中のトリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホナート (40 . 265 mL、144 . 797 mmol) をゆっくり添加する。混合物を12 時間以内に室温に加温し、溶媒を真空中で蒸発させる。残渣をシクロヘキサンで処理し、シリカゲルで濾過し、シクロヘキサン (cyclohexane) / 酢酸エチル 8 : 1 で洗浄し、溶媒を真空中で蒸発させる。収量: 33 g; ESI 質量スペクトル: $[M+H]^+ = 226$; 保持時間 HPLC: 1.428 分 (方法 Z001_002).

40

【 0 1 5 9】

中間体 3 3

【化 6 0】



5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - トリイソプロピルシラニル - オキサゾール (Tetrahedron 2009, 65, 6348-6353を参照されたい)。

【 0 1 6 0】

2 - トリイソプロピルシラニル - オキサゾール (中間体 1 6、1 0 g、4 4 . 3 6 5 m m o l) をアルゴン下で無水ジエチルエーテル 4 0 m L 中に溶解させる。溶液を - 7 8 に冷却し、その温度で n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液、1 0 0 m L、1 6 0 m m o l) をゆっくり添加する。1 時間攪拌した後に、ボロン酸トリイソプロピルエステル (1 2 m L、5 2 . 1 9 3 m m o l) 無水 T H F 2 0 m L をゆっくり添加する。混合物を 2 時間攪拌し、室温に加温する。混合物をメタノールでクエンチする。2 , 3 - ジヒドロキシ - 2 , 3 - ジメチルブタン (ピナコール、5 . 2 4 3 g、4 4 . 3 6 5 m m o l) を T H F 1 0 m L に溶解させ、1 8 で 3 分以内に混合物に注入する。混合物を酢酸で p H 5 に酸性化し、1 2 時間攪拌する。ジエチルエーテル 1 5 0 m L を添加し、シリカゲルで濾過した後に、溶媒を真空中で蒸発させる。収量: 15.2 g; ESI 質量スペクトル: [M+H]⁺ = 352; 保持時間 HPLC: 1.334 分 (方法 Z001_002)。

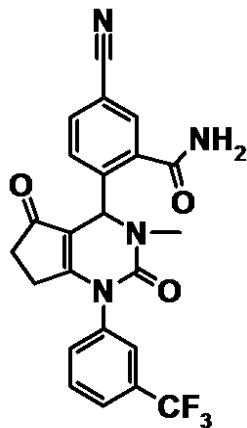
【実施例】

【 0 1 6 1】

例の合成

(例 1)

【化 6 1】



5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド

【 0 1 6 2】

N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 0 m L) 中の 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (2 0 0 . 0 m g、0 . 4 4 m m o l) の溶液に、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラート (1 4 8 . 1 m g、0 . 4 6 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 6 m L、0 . 4 4 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 5 分間攪拌する。次いで、塩化アンモニア (1 1 7 . 5 m g、2 . 2 0 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (

0.378 mL、2.20 mmol) を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌する。水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で3回洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。反応混合物を逆相HPLCによって精製する。収量: 118 mg; ES I質量スペクトル [M+H]⁺ = 455; 保持時間HPLC: 1.03分 (方法V011_S01)。

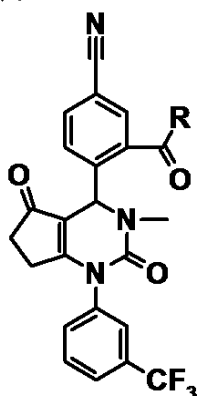
【0163】

表1の次の例を、5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド (例 1) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。例 1.2 および 1.4 ~ 1.35 は、塩基としてトリエチルアミンを使用して調製する。例 1.76 ~ 1.85 は、カップリング試薬として O - (7 - アザベンゾトリアゾール (zabensotriazole) - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートおよび塩基としてトリエチルアミンを使用して調製する。

【0164】

【表2】

表1



例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
1.1	---NH ₂	469	1.07	V011_S01
1.2	---NHCH ₂ CH ₃	483	0.79	003_CA04
1.3	---N(CH ₃) ₂	483	1.07	V011_S01
1.4	---NHCH ₂ C≡CH	493	0.79	003_CA04
1.5	---NHCH ₂ C≡N	494	0.75	003_CA04
1.6	---NHCH ₂ CH ₂ CH ₂	495	0.81	003_CA04
1.7	---NCH ₂ CH ₂ CH ₂	495	0.81	005_CA01
1.8	---NHCH ₂ CH ₂ OH	499	0.73	005_CA01

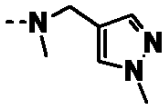
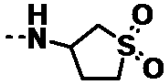
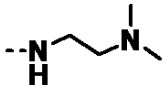
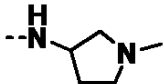
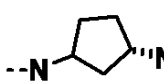
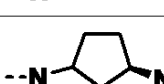
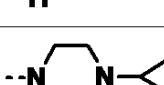
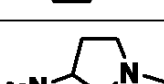
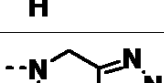
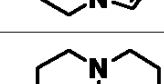
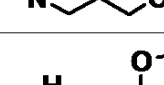
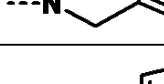
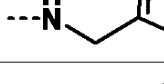
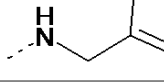
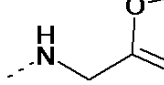
1.9		501	0.77	003_CA04
1.10		509	0.81	003_CA04
1.11		511	0.69	003_CA04
1.12		511	0.73	003_CA04
1.13		513	0.71	003_CA04
1.14		513	0.77	003_CA04
1.15		513	0.71	003_CA04
1.16		519	0.81	003_CA04
1.17		521	0.89	003_CA04
1.18		525	0.76	003_CA04
1.19		527	0.75	003_CA04
1.20		527	0.79	003_CA04
1.21		537	0.86	003_CA04
1.22		539	0.69	003_CA04
1.23		539	0.77	003_CA04
1.24		541	0.80	003_CA04
1.25		552	0.77	003_CA04
1.26		561	0.72	003_CA04

10

20

30

40

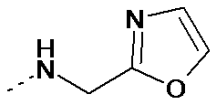
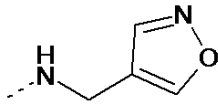
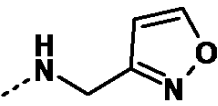
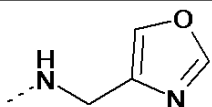
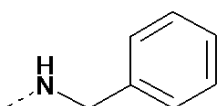
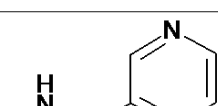
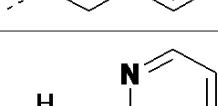
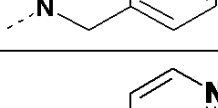
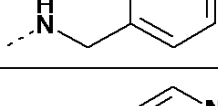
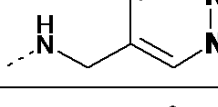
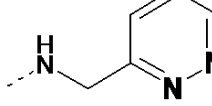
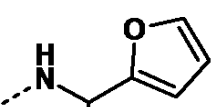
1.27		563	0.76	003_CA04
1.28		573	0.74	003_CA04
1.29		526	0.92	003_CA03
1.30		538	0.92	003_CA03
1.31		552	0.92	003_CA03
1.32		552	0.92	003_CA03
1.33		564	0.94	003_CA03
1.34		566	0.95	003_CA03
1.34		562	0.99	003_CA03
1.35		580	0.94	003_CA03
1.36		535	0.84	005_CA01
1.37		535	0.84	005_CA01
1.38		535	0.69	005_CA01
1.39		536	0.78	005_CA01
1.40		536	0.74	005_CA01

10

20

30

40

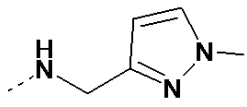
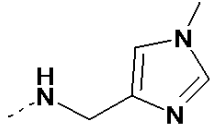
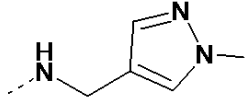
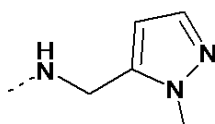
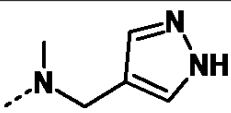
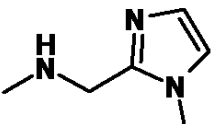
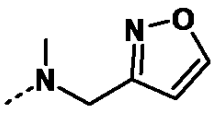
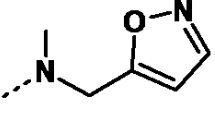
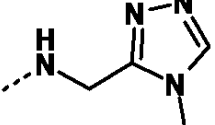
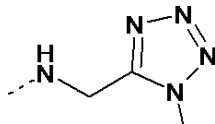
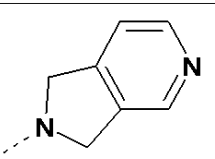
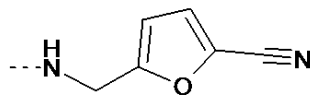
1.41		536	0.76	005_CA01
1.42		536	0.78	005_CA01
1.43		536	0.78	005_CA01
1.44		536	0.75	005_CA01
1.45		545	0.90	005_CA01
1.46		546	0.61	005_CA01
1.47		546	0.62	005_CA01
1.48		546	0.61	005_CA01
1.49		547	0.68	005_CA01
1.50		547	0.70	005_CA01
1.51		549	0.89	005_CA01
1.52		549	0.55	005_CA01

10

20

30

40

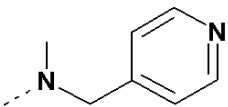
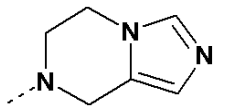
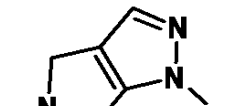
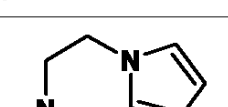
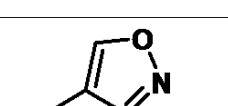
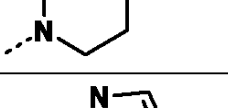
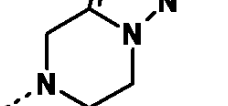
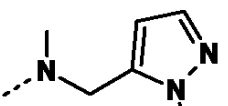
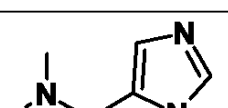
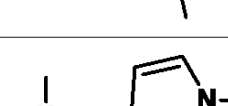
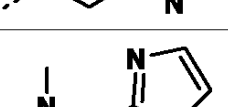
1.53		549	0.76	005_CA01
1.54		549	0.55	005_CA01
1.55		549	0.74	005_CA01
1.56		549	0.75	005_CA01
1.57		549	0.68	005_CA01
1.58		549	0.55	005_CA01
1.59		550	0.80	005_CA01
1.60		550	0.79	005_CA01
1.61		550	0.62	005_CA01
1.62		551	0.74	005_CA01
1.63		558	0.57	005_CA01
1.64		560	0.85	005_CA01

10

20

30

40

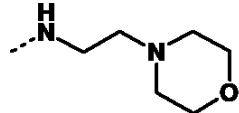
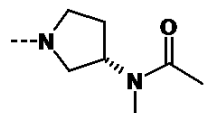
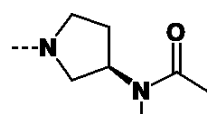
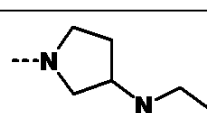
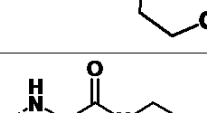
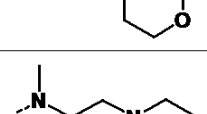
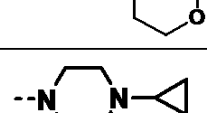
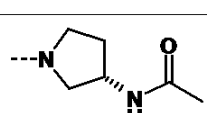
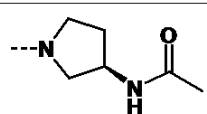
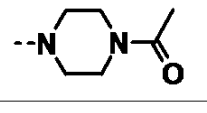
1.65		560	0.57	005_CA01
1.66		561	0.55	005_CA01
1.67		561	0.75	005_CA01
1.68		561	0.55	005_CA01
1.69		562	0.75	003_CA04
1.70		562	0.71	005_CA01
1.71		563	0.77	005_CA01
1.72		563	0.56	005_CA01
1.73		563	0.77	005_CA01
1.74		563	0.57	005_CA01
1.75		564	0.64	005_CA01

10

20

30

40

1.76		568	0.94	Z011_S03
1.77		580	0.92	Z011_S03
1.78		580	0.71	004_CA05
1.79		594	0.93	Z011_S03
1.80		582	0.91	Z011_S03
1.81		582	0.94	Z011_S03
1.82		608	0.93	Z011_S03
1.83		566	0.91	Z011_S03
1.84		566	0.90	Z011_S03
1.85		566	0.90	Z011_S03

10

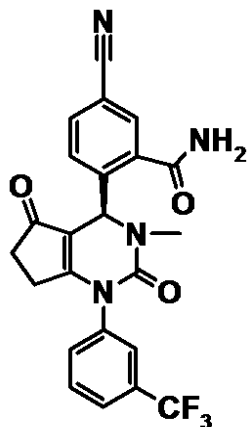
20

30

【 0 1 6 5 】

(例 2)

【化 6 2】



10

5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド

【 0 1 6 6 】

N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 0 m L) 中の 5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド (20
中間体 8) (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) の溶液に、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラート (1 4 8 . 1 m g 、 0 . 4 6 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 6 m L 、 0 . 4 4 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 5 分間攪拌する。次いで、塩化アンモニア (1 1 7 . 5 m g 、 2 . 2 0 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 7 8 m L 、 2 . 2 0 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌する。水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で 3 回洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、濃縮する。反応混合物を逆相によって精製する。収量：147 mg；ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 455；保持時間HPLC：1.02分 (方法V011_S01)。

20

例 2 の立体配置を、好中球エラストーゼとの複合体における例 2 の X 線構造に基づき割り当てる。

30

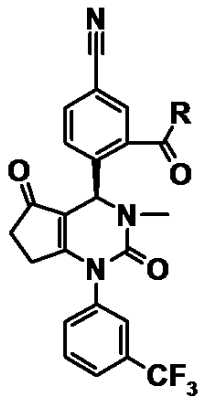
【 0 1 6 7 】

表 2 の次の例を、5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド (例 2) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

【 0 1 6 8 】

【表 3】

表2

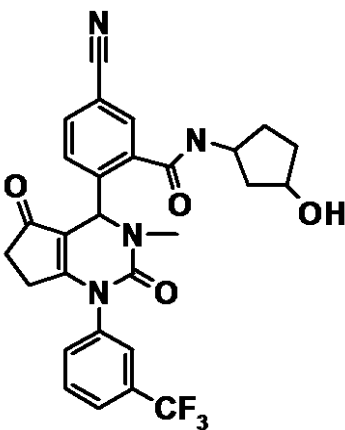


例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
2.1		469	1.06	V011_S01
2.2		483	1.06	V011_S01
2.3		525	0.61	X012_S02
2.4		538	0.52	X012_S02

【 0 1 6 9 】

(例 3)

【 化 6 3 】



5 - シアノ - N - (3 - ヒドロキシ - シクロペンチル) - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジ
オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ
ヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド

【 0 1 7 0 】

N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 0 m L) 中の 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2
 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7
 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (50 . 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (32 . 1 μ L , 0 . 2
 3 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で撹拌する。5 分後に、N , N , N ' , N ' -
 テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラ
 ト (24 . 7 m g , 0 . 0 8 m m o l) を添加し、反応を室温で 5 分間撹拌する。次いで

10

20

30

40

50

、3-アミノ-シクロペンタノール (10.6 mg、0.08 mmol) を添加し、撹拌を室温で終夜継続する。反応混合物を逆相によって精製する。収量: 26.9 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 539$; 保持時間HPLC: 0.73分 (方法003_CA04)。

【0171】

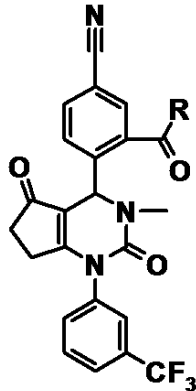
表3の次の例を、5-シアノ-N-(3-ヒドロキシ-シクロペンチル)-2-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンズアミド (例3) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

【0172】

【表4】

10

表3



20

例	R	MS $[M+H]^+$	保持時間[分]	HPLC法
3.1		540	0.84	Z018_S04
3.2		552	0.79	003_CA04
3.3		564	0.84	Z018_S04
3.4		566	0.85	Z018_S04
3.5		564	0.83	Z018_S04

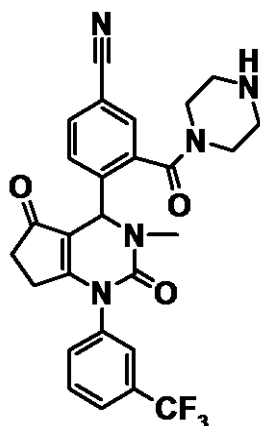
30

【0173】

(例4)

40

【化 6 4】



10

ステップ 1 :

4 - { 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾイルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【 0 1 7 4 】

N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 0 m L) 中の 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (50 . 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (32 . 1 μ L , 0 . 23 m m o l) を添加し、反応を室温で撹拌する。5 分後に、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラート (24 . 7 m g , 0 . 0 8 m m o l) を添加し、混合物を室温で 5 分間撹拌する。次いで、*tert* - ブチル - 1 - ピペラジンカルボキシレート (17 . 2 m g , 0 . 0 9 m m o l) を添加し、撹拌を室温で 1 時間継続する。反応混合物を、塩基性酸化アルミニウムを通して濾過し、N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) で洗浄し、真空中で濃縮する。

20

【 0 1 7 5 】

30

ステップ 2 :

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド

ジクロロメタン (1 m L) 中の 4 - { 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾイルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (ステップ 1) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 0 m L , 13 . 0 m m o l) を添加し、反応を室温で 1 時間撹拌する。反応混合物を濃縮し、逆相によって精製する。収量: 39.0 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 524$; 保持時間 HPLC: 0.60 分 (方法 005_CA01) .

40

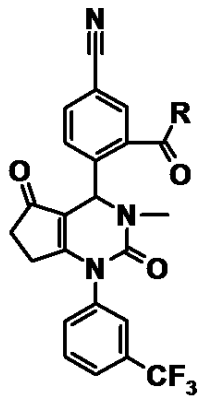
【 0 1 7 6 】

表 4 の次の例を、5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド (例 4) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

【 0 1 7 7 】

【表 5】

表4



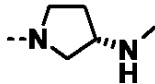



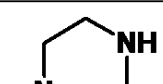
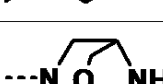
例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
4.1		538	0.59	005_CA01
4.2		538	0.60	005_CA01
4.3		498	0.91	003_CA03
4.4		512	0.92	003_CA03
4.5		512	0.92	003_CA03
4.6		524	0.92	003_CA03
4.7		524	0.91	003_CA03
4.8		524	0.91	003_CA03
4.9		524	0.91	003_CA03
4.10		526	0.93	003_CA03
4.11		526	0.93	003_CA03

10

20

30

40

4.12		538	0.92	003_CA03
4.13		510	0.91	003_CA03
4.14		510	0.91	003_CA03
4.15		536	0.59	005_CA01
4.16		538	0.92	003_CA03
4.17		566	0.58	005_CA01

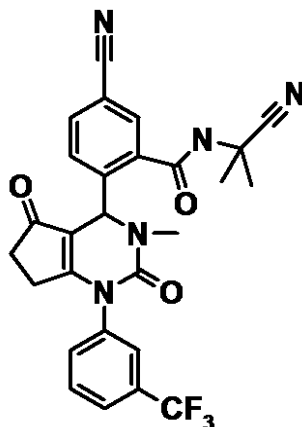
10

20

【 0 1 7 8 】

(例 5)

【 化 6 5 】



30

ステップ 1 :

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾイルクロリド

アセトニトリル (2 . 0 m L) 中の 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 6) (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の溶液に、1 - クロロ - N , N , 2 - トリメチルプロペニルアミン (3 8 . 0 μ L 、 0 . 2 9 m m o l) を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌する。

40

【 0 1 7 9 】

ステップ 2 :

5 - シアノ - N - (シアノ - ジメチル - メチル) - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド

アセトニトリル (1 . 0 m L) 中の 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンニトリル (2 0 .

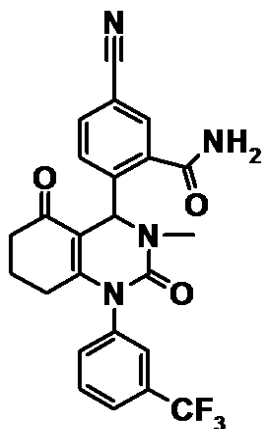
50

0 mg、0.24 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (37.0 μ L、0.27 mmol) およびステップ 1 の反応混合物を添加し、混合物を室温で終夜撹拌する。反応混合物を逆相によって精製する。収量: 7.0 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 522$; 保持時間 HPLC: 1.00 分 (方法 Z018_S04)。

【0180】

(例 6)

【化 66】



10

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - ベンズアミド

20

【0181】

N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中の 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - アンチ酸 (中間体 18) (340 mg、0.72 mmol) の溶液に、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラート (321 mg、0.76 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.131 mL、0.76 mmol) を添加し、混合物を室温で 15 分間撹拌する。塩化アンモニウム (194 mg、3.62 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.626 mL、3.62 mmol) を添加し、撹拌を室温で終夜継続する。水および酢酸エチルを添加し、相を分離する。有機相を水で 3 回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮する。反応混合物を逆相 HPLC によって精製する。収量: 235 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 469$; 保持時間 HPLC: 0.6 分 (方法 X012_S02)。

30

【0182】

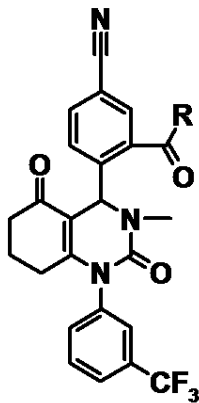
表 5 の次の例を、5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - ベンズアミド (例 6) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

40

【0183】

【表 6】

表5

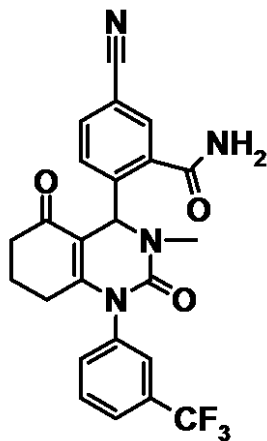


例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
6.1		539	0.65	X012_SO2
6.2		552	0.53	X012_SO2
6.3		538	0.52	X012_SO2
6.4		497	0.65	X012_SO2

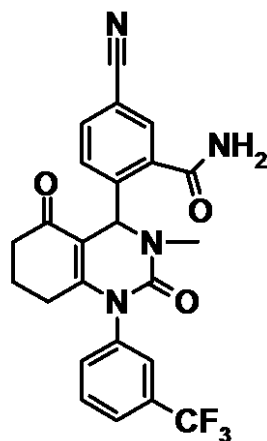
【 0 1 8 4 】

(例 7)

【 化 6 7 】



7.a
tR = 1.814 分



7.b
tR = 2.438 分

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - ベンズアミド

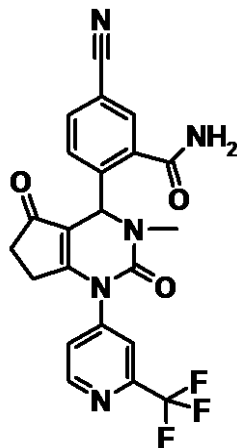
【 0 1 8 5 】

化合物を、例 6 について記載したとおりに調製する。鏡像異性体を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak AD-H、4.6 × 250 mm、5 μm、超臨界CO₂中 25% MeOH + 0.2% アンモニア、40、150 bar 背圧) によって分離する。例 7.a の収量: 61.5 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 469; 保持時間: 1.814 分 (早く溶出する鏡像体) (I_IC10_ETOH_NH3.M); 例 7.b の収量: 61.7 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 469; 保持時間: 2.438 分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IC10_ETOH_NH3.M),

【 0 1 8 6 】

(例 8)

【 化 6 8 】



5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド

【 0 1 8 7 】

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸 (中間体 25) (25 mg、0.055 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムテトラフルオロボラート (17.6 mg、0.055 mmol) およびトリエチルアミン (30.5 μL、0.22 mmol) を添加し、混合物を室温で 5 分間攪拌する。塩化アンモニウム (14.7 mg、0.27 mmol) およびトリエチルアミン (30.5 μL、0.22 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応混合物を逆相 HPLC によって精製する。収量: 11.6 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 456.2; 保持時間 HPLC: 0.63 分 (方法 006_CA07).

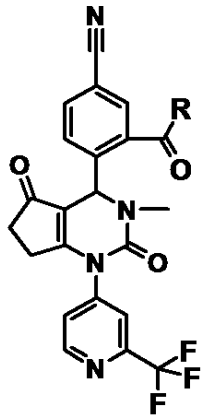
【 0 1 8 8 】

表 6 の次の例を、5 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチル - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンズアミド (例 8) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

【 0 1 8 9 】

【表 7】

表6

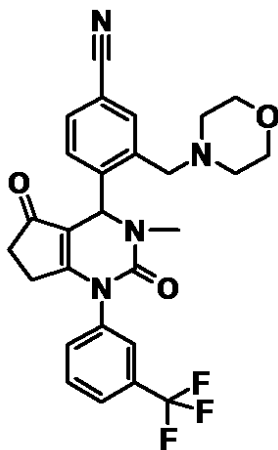


例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
8.1		470	0.67	006_CA07
8.2		484	0.69	006_CA07
8.3		510	0.74	005_CA01
8.4		524	0.79	005_CA01
8.5		526	0.69	005_CA01

【 0 1 9 0 】

(例 9)

【 化 6 9 】



4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンゾニトリル

3 - ホルミル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

- フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 27) (200 mg、0.46 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (8 mL) およびモルホリン (250.1 μ L、2.87 mmol) 中に溶解し、酢酸 (166 μ L、2.87 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (155.4 mg、0.73 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌する。有機相を NaHCO_3 溶液で抽出し、乾燥し、蒸発させる。生成物をアセトニトリルから結晶化させる。収量: 122 mg; ESI 質量スペクトル $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.7$; 保持時間 HPLC: 0.54 分 (方法 X012_S02)。

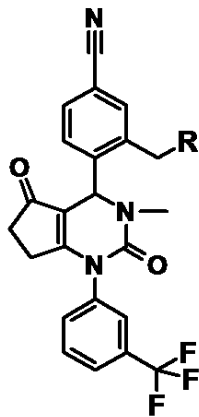
【0191】

表 7 の次の例を、4 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンゾニトリル (例 9) と同様に、出発物質として適切なアミンを使用して調製する。

【0192】

【表 8】

表 7

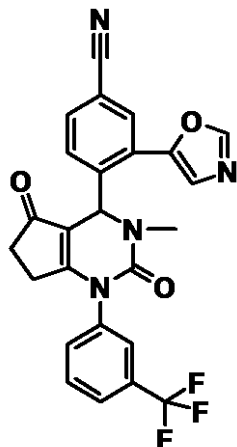


例	R	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$	保持時間[分]	HPLC法
9.1		483	0.93	006_CA07
9.2		497	1.00	006_CA07
9.3		525	0.84	Z018_SO4
9.4		455	1.04	Z018_S04

【0193】

(例 10)

【化 7 0】



10

4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゾニトリル

【 0 1 9 4】

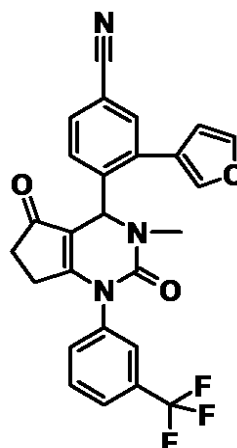
3 - ホルミル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 2 7) (1 7 4 . 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、
p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (7 7 . 3 m g 、 0 . 4 m m o l) および炭酸カリウム (5 4 . 7 m g 、 0 . 4 m m o l) をメタノール (4 m L) に懸濁させ、80
で90分間撹拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、5% NaHCO₃溶液、
水で抽出し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で蒸発させる。生成物を逆相HPLCによっ
て精製する。収量: 58 mg; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 479.7; 保持時間HPLC: 0.63分
(方法X012_S02)。

20

【 0 1 9 5】

(例 1 1)

【化 7 1】



30

3 - フラン - 3 - イル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

3 - プロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 4) (2 0 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) およびフラン - 3 - イル - ボロン酸 (6 8 . 5 m g 、 0 . 6 1 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 0 m L) に懸濁させ、アルゴンガス流で脱気する。1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン - パラジウムジクロリド (ジクロロメタンとの錯

40

50

体 1 : 1) (2 5 . 6 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l) および炭酸セシウム溶液 (2 m o l / L 、 4 0 8 μ L 、 0 . 8 2 m m o l) を添加し、混合物を 8 0 で 2 時間攪拌する。酢酸エチルを添加し、有機相を水で 3 回抽出し、乾燥し、蒸発させる。精製を、溶離液としてジクロロメタン / メタノール 9 8 : 2 を使用する中圧シリカゲルクロマトグラフィーによって、または分取 H P L C によって行う。収量: 157 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 478.6$; 保持時間 HPLC: 0.7 分 (方法 X012_S02)

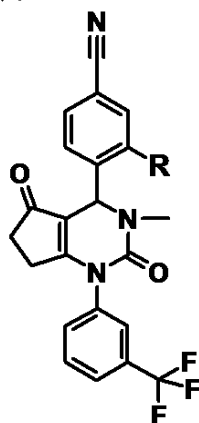
【 0 1 9 6 】

表 8 の次の例を、3 - フラン - 3 - イル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (例 1 1) と同様に、出発物質として適切なボロン酸またはボロン酸エステルを使用して調製する。例 1 1 . 4 、 1 1 . 5 、 1 1 . 6 、 1 1 . 9 、 1 1 . 1 2 ~ 1 1 . 1 8 は、溶媒としてアセトニトリルおよび塩基として炭酸カリウムを使用して合成される。

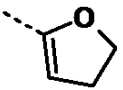
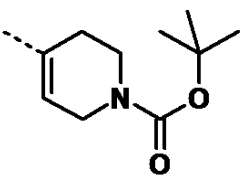
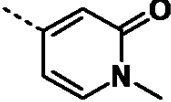
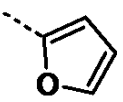
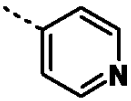
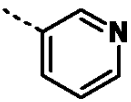
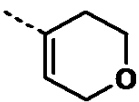
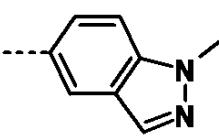
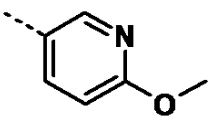
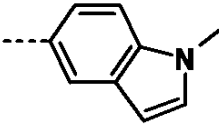
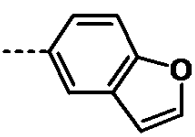
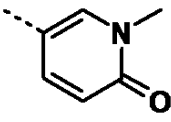
【 0 1 9 7 】

【表 9】

表8



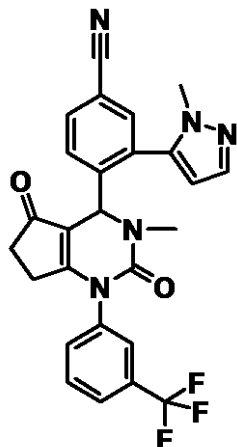
例	R	MS $[M+H]^+$	保持時間[分]	HPLC法
11.1		492	0.63	X012_S02
11.2		492	0.58	X012_SO1
11.3		495	0.62	X012_S02
11.4		601 $[M+Na]^+$	0.94	003_CA04

11.5		480	1.07	Z018_S04	10
11.6		593	1.17	Z018_S04	
11.7		519	0.72	003_CA04	
11.8		478	0.92	006_CA07	
11.9		489	0.51	X018_S01	
11.10		489	0.54	X018_S01	20
11.11		494	1.05	Z018_S04	30
11.12		542	1.02	Z018_S04	
11.13		519	0.81	004_CA05	
11.14		541	0.86	004_CA05	
11.15		528	0.86	004_CA05	
11.16		519	0.68	004_CA05	40

【 0 1 9 8 】

(例 1 2)

【化 7 2】



10

4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ベンゾニトリル

【 0 1 9 9 】

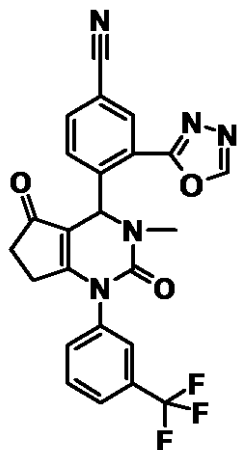
アルゴン雰囲気下で、4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボ
 20
 ロラン - 2 - イル) - ベンゾニトリル (中間体 2 8 a) (2 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l)
) および 5 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (1 1 6 m g 、 0 . 5 6 m m o l)
 を、N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m l) に懸濁させ、[1 , 1 ' - ビス (ジフ
 ェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (I I) (ジクロロメタンとの錯
 体 (1 : 1)) (3 0 . 4 m g 、 0 . 0 4 m m o l) および炭酸セシウム溶液 (2 m o l
 / L 、 3 7 2 μ L 、 0 . 7 4 m m o l) を添加する。反応を 8 0 で 2 時間攪拌する。反
 応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を水で 3 回抽出し、乾燥し、濃縮する。精製を、
 溶離液としてジクロロメタン / メタノール 9 9 : 1 9 7 : 3 を使用中圧シリカゲ
 ルクロマトグラフィーによって行う。収量: 81 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 492.8;
 保持時間 HPLC: 0.61 分 (方法 X012_S02) .

30

【 0 2 0 0 】

(例 1 3)

【化 7 3】



40

4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル - ベンゾニトリル

【 0 2 0 1 】

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル -

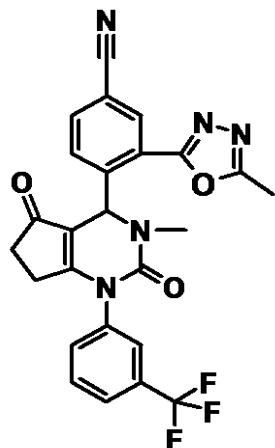
50

ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸ホルミルヒドラジド (中間体 29) (170 mg、0.34 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に懸濁させ、少量のアセトニトリルを添加する。(メトキシカルボニルスルファモイル) トリエチルアンモニウムヒドロキシド (Burgess 試薬) (204 mg、0.85 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌する。溶媒を減圧下で除去し、精製を、溶離液としてジクロロメタン/メタノール 99 : 1 を使用する中圧シリカゲルクロマトグラフィーによって行う。収量: 27 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 480.7$; 保持時間 HPLC: 0.60 分 (方法 X012_S02)。

【0202】

(例 13.1)

【化 74】



4 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル

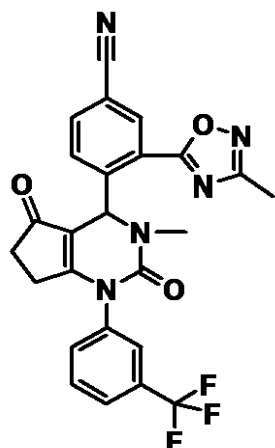
【0203】

5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 安息香酸アセチルヒドラジド (中間体 30) (27.4 mg、0.05 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に懸濁させ、(メトキシカルボニルスルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキシド (Burgess 試薬) (32.0 mg、0.13 mmol) を添加する。混合物を室温で 3 日間撹拌する。溶媒を減圧下で除去し、精製を逆相 HPLC によって行う。収量: 23.7 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 494$; 保持時間 HPLC: 1.0 分 (方法 Z018_S04)。

【0204】

(例 13.2)

【化 75】



10

20

30

40

50

4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ベンゾニトリル

【 0 2 0 5 】

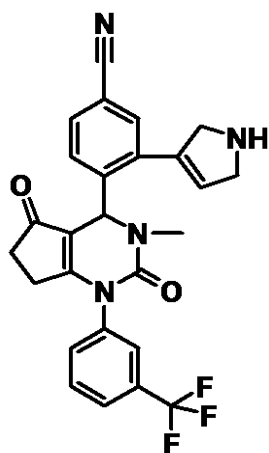
[1 - アミノエチリデンアミノ] - 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾアート (中間体 3 1) (5 0 . 2 mg、0 . 1 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に懸濁させ、(メトキシカルボニル スルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキッド (B u r g e s s 試薬) (5 8 . 5 mg、0 . 2 5 mmol) を添加する。混合物を室温で 4 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、精製を逆相 H P L C によって行う。収量: 8.2 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+$ = 494; 保持時間 HPLC: 1.03 分 (方法 Z018_S04).

10

【 0 2 0 6 】

(例 1 4)

【 化 7 6 】



20

3 - (2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロル - 3 - イル) - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

30

【 0 2 0 7 】

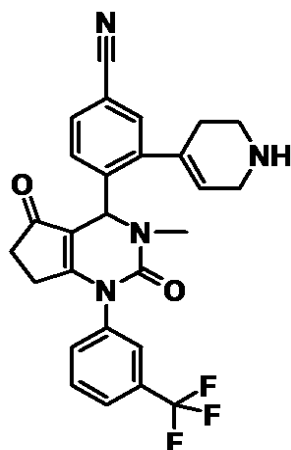
3 - { 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - フェニル } - 2 , 5 - ジヒドロ - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (例 1 1 . 4) (1 5 mg、2 5 . 9 μmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に懸濁させ、混合物を 2 時間攪拌する。混合物を濃縮し、逆相 H P L C によって精製する。収量: 9.5 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+$ = 479; 保持時間 HPLC: 0.84 分 (方法 Z018_S04).

【 0 2 0 8 】

(例 1 4 . 1)

40

【化 77】



10

4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル

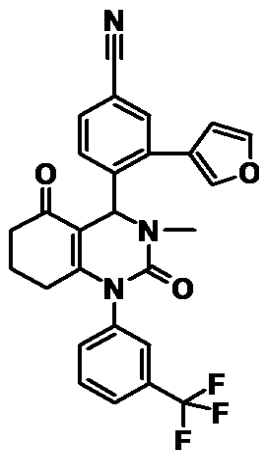
4 - { 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - フェニル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (例 11 . 6) (35 mg、59 . 1 μmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に懸濁させ、混合物を 15 分間攪拌する。混合物を濃縮し、逆相 HPLC によって精製する。収量: 21 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 493.1$; 保持時間 HPLC: 0 . 79 分 (方法 003_CA04) .

20

【 0209 】

(例 15)

【化 78】



30

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

40

3 - プロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 16) (100 mg、0 . 20 mmol) およびフラン - 3 - イル - ボロン酸 (33 . 3 mg、0 . 30 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 8 g) に懸濁させ、アルゴンガスアルゴンガス流で脱気する。1 , 1' - ビス (ジ tert - ブチルホスフィノ) フェロセン - パラジウムジクロリド (ジクロロメタンとの錯体 (1 : 1)) (12 . 9 mg、0 . 02 mmol) および炭酸セシウム溶液 (2 mol / l、198 μL、0 . 40 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌する。酢酸エチルを添加し、有機相を水で 3 回抽出し、乾燥し、蒸発させる。精製を、溶離液と

50

してジクロロメタン/メタノール 99 : 1 を使用する中圧シリカゲルクロマトグラフィーによって行う。収量: 56 mg; ESI質量スペクトル $[M+H]^+ = 492.6$; 保持時間HPLC: 0.74分 (方法X012_S02)

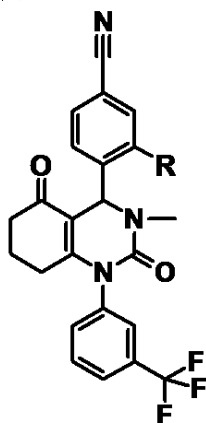
【0210】

表9の次の例を、3-フラン-3-イル-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロ-キナゾリン-4-イル]-ベンゾニトリル(例15)と同様に、出発物質として適切なボロン酸またはボロン酸エステルを使用して調製する。例15.6は、溶媒としてアセトニトリルおよび塩基として炭酸カリウムを使用して合成する。

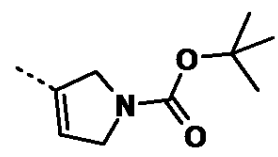
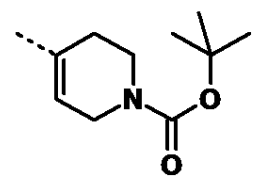
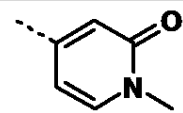
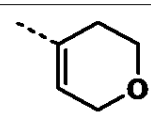
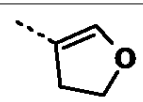
【0211】

【表10】

表9



例	R	MS $[M+H]^+$	保持時間[分]	HPLC法
15.1		506	0.68	X012_S02
15.2		506	0.66	X012_S02
15.3		509	0.66	X012_S01
15.4		492	0.63	X012_S02
15.5		492	0.74	X012_S02

15.6		593	1.20	Z018_S04
15.7		507 [M-B OC]	1.21	Z018_S04
15.8		533	1.00	Z018_S04
15.9		508	0.89	005_CA01
15.10		494	1.06	Z011_S03

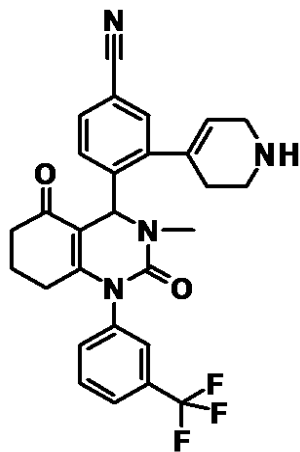
10

20

【 0 2 1 2 】

(例 1 6)

【 化 7 9 】



30

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

【 0 2 1 3 】

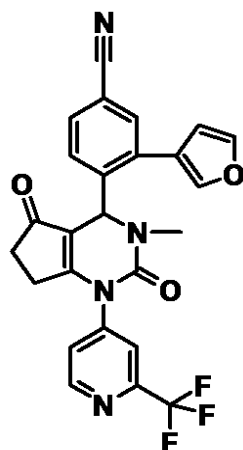
4 - { 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - オクタヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - フェニル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (例 1 5 . 7 から の 粗 製 の 物 質) を トリフルオロ酢酸 (1 m L) に 懸濁させ、混合物を 1 5 分間攪拌する。混合物を濃縮し、逆相 H P L C によって精製する。収量：39 mg；ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 507.3$ ；保持時間HPLC：1.1分 (方法Z018_S04) .

40

【 0 2 1 4 】

(例 1 7)

【化 8 0】



10

3 - フラン - 3 - イル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ (exahydro) - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

3 - ブロモ - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 2 3) (6 1 . 4 m g 、 0 . 1 m m o l) およびフラン - 3 - イル - ボロン酸 (1 6 . 8 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) に懸濁させ、アルゴンガスアルゴン流で脱気する。1 , 1 ' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) - フェロセン - パラジウムジクロリド (ジクロロメタンとの錯体 (1 : 1)) (1 . 3 m g 、 0 . 0 0 2 m m o l) および炭酸セシウム溶液 (2 m o l / L 、 1 0 0 μ L 、 0 . 2 0 m m o l) を添加し、混合物を 1 0 0 で終夜撹拌する。混合物を P R 1 8 シリカゲル / 塩基性酸化アルミニウムの短いカラムで濾過する。精製を、逆相 H P L C によって行う。収量: 19.6 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 479$; 保持時間 HPLC: 0.69 分 (方法 X018_S01) .

20

【 0 2 1 5】

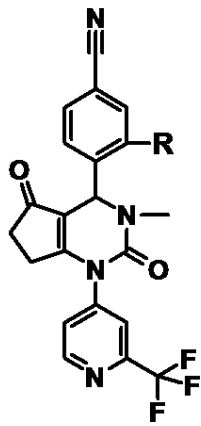
表 1 0 の次の例を、3 - フラン - 3 - イル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ (exahydro) - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (例 1 7) と同様に、出発物質として適切なボロン酸またはボロン酸エステルを使用して調製する。例 1 7 . 2 および 1 7 . 3 は、溶媒としてアセトニトリルおよび塩基として炭酸カリウムを使用して合成する。例 1 7 . 1、1 7 . 2 および 1 7 . 3 は、マイクロ波照射下で 4 0 分間、1 5 0 で合成される。

30

【 0 2 1 6】

【表 1 1】

表10

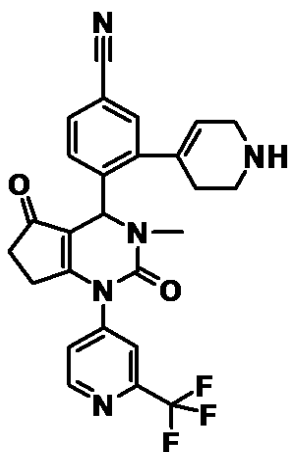


例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
17.1		493	0.62	X018_S01
17.2		594	1.13	Z018_S04
17.3		520	0.90	Z018_S04

【 0 2 1 7 】

(例 1 8)

【 化 8 1 】



4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - ベンゾニトリル
【 0 2 1 8 】

4 - { 5 - シアノ - 2 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - フェニル } - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カ

10

20

30

40

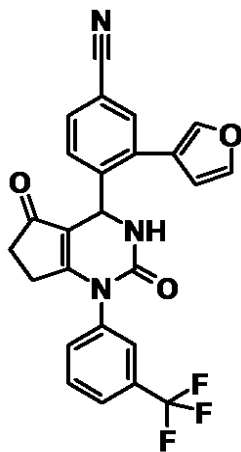
50

ルボン酸 *tert*-ブチルエステル (例 17.2) (10 mg、16.8 μ mol) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) に懸濁させ、10 分間撹拌する。混合物を濃縮し、逆相 HPLC によって精製する。収量: 6.9 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 494.2$; 保持時間 HPLC: 0.8 分 (方法 Z018_S04)。

【0219】

(例 19)

【化 82】



10

4-[2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-3-フラン-3-イル-ベンゾニトリル

20

【0220】

3-プロモ-4-(2,5-ジオキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[*d*]ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル (中間体 4) (40 mg、0.08 mmol) およびフラン-3-ボロン酸 (14.1 mg、0.13 mmol) をアセトニトリル (1.5 mL) に懸濁させ、アルゴン流で脱気する。炭酸カリウム溶液 (2 mol/L、130 μ L、0.26 mmol) および 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタンとの複合体 (1:1)) (3.4 mg、0.004 mmol) を添加し、反応を 80 °C で終夜振盪する。反応混合物をシリカゲルおよび塩基性酸化アルミニウムの 1:1 の層で濾過し、逆相 HPLC によって精製する。収量: 24.8 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 464$; 保持時間 HPLC: 0.99 分 (方法 Z011_S03)。

30

【0221】

表 11 の次の例を、3-フラン-3-イル-4-[3-メチル-2,5-ジオキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル (例 11) と同様に、出発物質として適切なボロン酸またはボロン酸エステルを使用して調製する。

【0222】

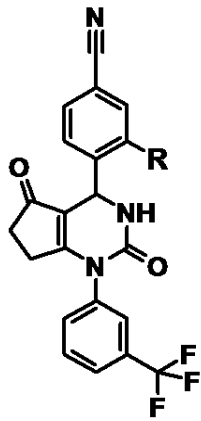
例 19.6 は、塩基として炭酸セシウム、溶媒としてジオキサンおよび試薬として 5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-トリイソプロピルシラニル-オキサゾール (中間体 33) を使用して合成する。シリル基は、トリフルオロ酢酸/水 1:1 で脱保護する。

40

【0223】

【表 1 2】

表11



例	R	MS [M+H] ⁺	保持時間[分]	HPLC法
19.1		464	0.92	Z018_S04
19.2		478	0.91	Z011_S03
19.3		504	0.98	Z011_S03
19.4		505	0.89	Z011_S03
19.5		505	0.88	Z011_S03
19.6		465	0.95	Z018_S04

【 0 2 2 4 】

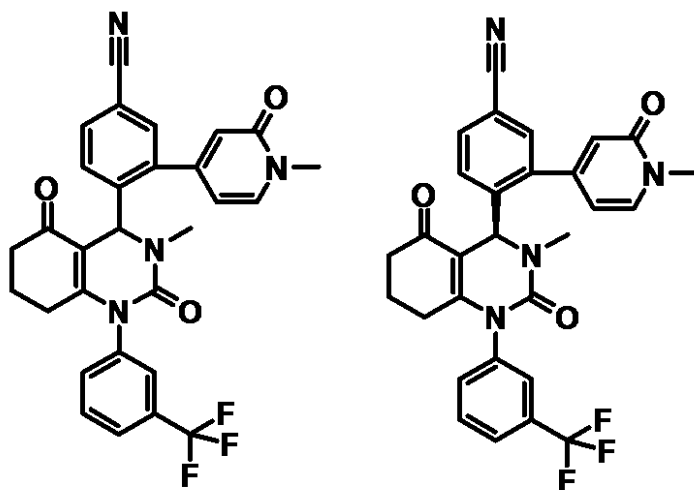
(例 2 0)

10

20

30

【化 8 3】



20.b
tR = 4.4 分

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

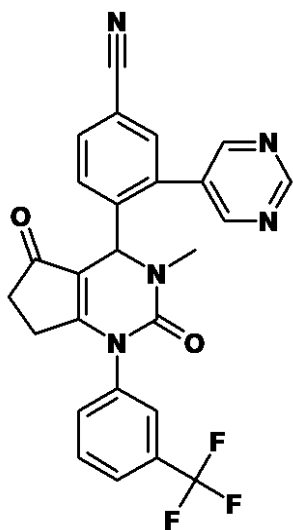
【 0 2 2 5 】

化合物 (3 0 0 m g) を、例 1 5 . 8 について記載したとおりに調製する。鏡像異性体 2 0 . a および 2 0 . b を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (D a i c e l C h i r a l p a k I B 、 2 0 × 2 5 0 m m 、 5 μ m 、 超臨界 C O ₂ 中の 1 5 % M e O H + 2 0 m m o l アンモニア、 4 0 、 1 5 0 b a r 背圧) によって分離する。収量 20.a: 113 mg; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 533; 保持時間: 4.0分 (早く溶出する鏡像体) (I_IB_15_MEOH_NH3), 収量 20.b: 115 mg; ESI質量スペクトル [M+H]⁺ = 533; 保持時間: 4.4分 (遅く溶出する鏡像体) (I_IB_15_MEOH_NH3).

【 0 2 2 6 】

(例 2 1)

【化 8 4】



4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピリミジン - 5 - イル - ベンゾニトリル)

【 0 2 2 7 】

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

10

20

30

40

50

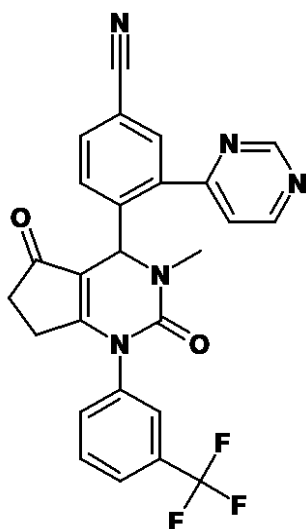
フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 4) (45 mg, 0.092 mmol) およびピリミジン - 5 - イル - ボロン酸 (17.1 mg, 0.14 mmol) をジメトキシエタン (1.4 mL)、エタノール (0.6 mL) および炭酸ナトリウム水溶液 (0.1 mL, c = 2 mol/L) に懸濁させ、アルゴンガス流で脱気する。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10.6 mg, 0.009 mmol) を添加し、混合物を 80 で終夜撹拌する。ピリミジン - 5 - イル - ボロン酸 (17.1 mg, 0.14 mmol) および炭酸カリウム水溶液 (50 µL, c = 2 mol/L) の別のポーションを添加し、反応を 80 で 4 時間継続する。反応混合物をシリカゲルおよび塩基性酸化アルミニウムの 1 : 1 の層で濾過し、逆相 HPLC によって精製する。イソプロパノールからの結晶化によって、生成物 28 mg を得た。ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 490$; 保持時間 HPLC: 0.93 分 (方法 Z011_S03).

10

【0228】

(例 22)

【化 85】



20

4 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピリミジン - 4 - イル - ベンゾニトリル

30

【0229】

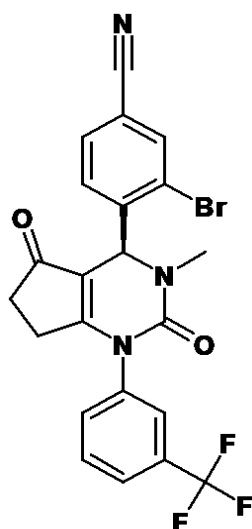
中間体 28a、4 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゾニトリル、および 28b、4 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - ボロン酸 - ベンゾニトリル、(100 mg, 0.22 mmol) の混合物を、不活性雰囲気下で、4 - ブロモピリミジンヒドロクロリド (47.2 mg, 0.24 mmol) およびアセトニトリル (2 mL) で懸濁させる。炭酸カリウム溶液 (2 mol/L, 220 µL, 0.44 mmol) および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] - ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタンとの複合体 (1 : 1)) (17.9 mg, 22 µmol) を添加し、反応を 80 で終夜撹拌する。混合物を逆相 HPLC によって精製する収量: 15 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 490$; 保持時間 HPLC: 0.98 分 (方法 Z017_S04).

40

【0230】

中間体 35

【化 8 6】



10

3 - ブロモ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

【 0 2 3 1】

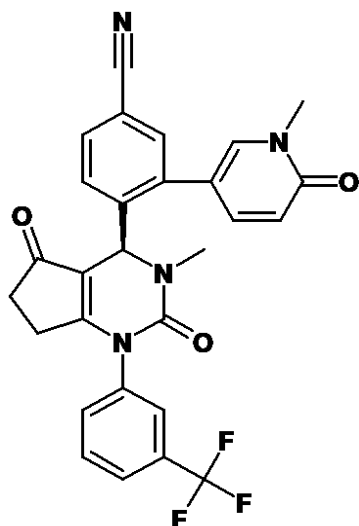
中間体 4 (2 . 0 g) の鏡像異性体分離を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IA、20 × 250 mm、5 μm、超臨界 CO₂ 中の 20 % MeOH、40 °C、流速 60 ml / 分、150 bar 背圧) によって行う。収量 872 mg; ESI 質量スペクトル [M+H]⁺ = 490; 保持時間: 2.03 分 (早く溶出する鏡像体) (方法: I_IA_20_MeOH_NH3) . 正確な立体化学を、X 線結晶学によって割り当てる。

20

【 0 2 3 2】

(例 2 3)

【化 8 7】



30

40

4 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル。

【 0 2 3 3】

3 - ブロモ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 3 5) (100 mg、0 . 20 mmol)

50

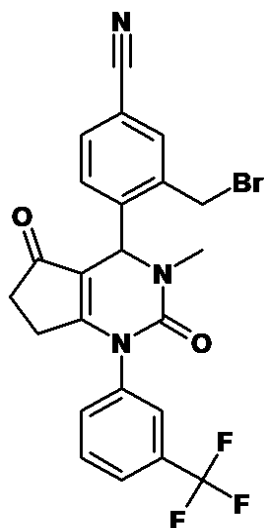
および 1 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (62.3 mg、0.27 mmol) をアセトニトリル (4 mL) に懸濁させ、アルゴンガス流で脱気する。1, 1' - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセン - パラジウムジクロリド (ジクロロメタンとの錯体 1 : 1) (2.0 mg、0.002 mmol) および炭酸カリウム溶液 (2 mol / L、306 μ L、0.61 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波照射下、密閉バイアル中、120 で 45 分間反応させる。反応混合物をシリカゲルおよび塩基性酸化アルミニウムの 1 : 1 の層で濾過し、逆相 HPLC によって精製する。収量: 57 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 519$; 保持時間 HPLC: 0.98 分 (方法 Z018_S04)

【 0 2 3 4 】

10

中間体 36

【 化 8 8 】



20

3 - プロモメチル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

【 0 2 3 5 】

30

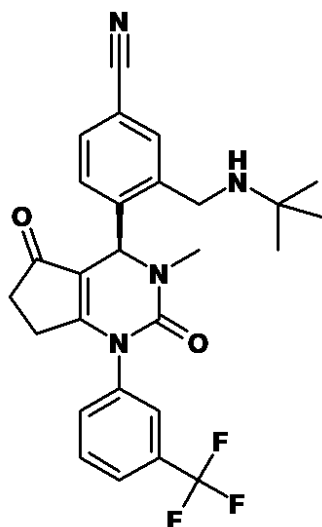
3 - ヒドロキシメチル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 26) (4.43 g、8.03 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に懸濁させ、氷浴中で冷却する。三臭化リン (381 μ L、4.01 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌する。反応が完了するまで、三臭化リン (200 μ L、3 \times 50 μ L) の追加のポーションを添加する。反応混合物を濾過し、濾液をジクロロメタンおよび水で希釈し、pH が塩基性になるまで、1 N NaOH 水溶液を添加する。相を分離し、有機相を水で 3 回洗浄し、乾燥し、濃縮する。収量: 2.84 g; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 504/506$; 保持時間 HPLC: 1.11 分 (方法 Z018_S04) .

40

【 0 2 3 6 】

(例 2 4)

【化 8 9】



10

3 - (tert - ブチルアミノ - メチル) - 4 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

【 0 2 3 7】

3 - プロモメチル - 4 - [3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 36) (160 mg、0.32 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (87.7 mg、0.64 mmol) および tert - ブチル - アミン (100 μ L、0.95 mmol) を添加する。混合物を 2 時間、50 で振盪する。ラセミ生成物を逆相 HPLC によって精製する。収量: 498 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 497$; 保持時間 HPLC: 0.86 分 (方法 Z018_S04). 鏡像異性体分離を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Daicel Chiralpak IA、10 \times 250 mm、5 μ m、超臨界 CO₂ 中の 10 % イソプロパノールおよび 20 mM NH₃、40 、流速 10 mL / 分、120 bar 背圧) によって行う。収量 43 mg; 保持時間: 1.31 分 (初期溶離鏡像異性体) (方法: I __ IA __ 20 __ IPA __ NH₃)。正確な立体化学は、X 線結晶学によって割り当てる。

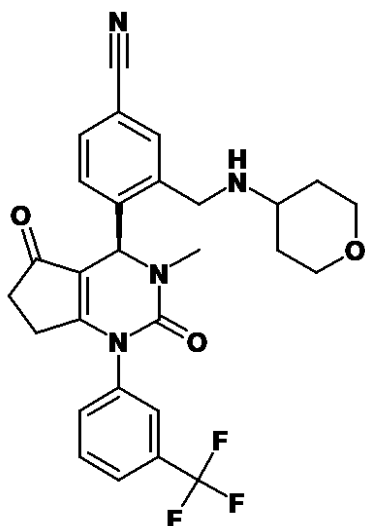
20

30

【 0 2 3 8】

(例 25)

【化 9 0】



40

4 - [(R) - 3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル

50

ル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミジン - 4 - イ
ル] - 3 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - メチル] - ベンゾニトリル
3 - ブロモメチル - 4 - [3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (3 - トリフルオロメ
チル - フェニル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1H - シクロペンタピリミ
ジン - 4 - イル] - ベンゾニトリル (中間体 36) (160 mg、0.32 mmol) を
N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (70.2 mg、0
.64 mmol) および 4 - アミノテトラヒドロピラン (77 mg、0.51 mmol)
を添加する。混合物を 2 時間、50 で振盪する。ラセミ生成物を逆相 HPLC によって
精製する。収量: 123 mg; ESI 質量スペクトル $[M+H]^+ = 525$; 保持時間 HPLC: 0.84 分 (方
法 Z018_S04). 鏡像異性体分離を、キラル相での分取超臨界流体クロマトグラフィー (Da
i c e l C h i r a l p a k I A、10 × 250 mm、5 μm、超臨界 CO₂ 中の 1
5% メタノール、40、流速 10 mL/分、120 bar 背圧) によって行う。収量 4
7 mg; 保持時間: 2.38 分 (初期溶離鏡像異性体) (方法: I __ I B __ 20 __ Me O
H __ NH₃)。正確な立体化学は、X 線結晶学によって割り当てる。

10

【0239】

薬理学的データ

本発明の他の特徴および利点は、本発明の原理を例によって説明する下記のより詳細な
例から明らかになるであろう。

ヒト好中球エラスターゼアッセイ

材料: ヒト好中球エラスターゼは、Calbiochem (Cat. No.: 3246
81) から、かつエラスターゼ基質 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-A
MC は、Bachem (Cat. No.: I-1270) から購入した。他の材料はすべ
て、市販の最高グレードのものであった。

20

【0240】

次の緩衝液を使用した: 化合物緩衝液: pH 7.5 に調節された 100 mM トリス、5
00 mM NaCl; アッセイ緩衝液: 0.01% BSA を含有する、pH 7.5 に調節
された 100 mM トリス、500 mM NaCl。

アッセイ条件: 試験化合物を、DMSO、続いて、化合物緩衝液中で事前希釈した (最
終 5% DMSO)。これらの化合物希釈液 5 μL を黒色 384 ウェル OptiPlate
(Perkin Elmer, Cat. No.: 6007270) 内で好中球エラスター
ゼ 10 μL (アッセイ緩衝液中 9 ng/mL) と混合し、室温で 15 分間インキュベート
した。続いて、アッセイ緩衝液中の基質溶液 10 μL を添加し (250 μM の最終濃度)
、プレートを室温で 60 分間インキュベートした。酵素の不活性化の後に、励起波長 38
0 nm および発光波長 460 nm で蛍光強度を測定した。

30

【0241】

各プレートは、高値対照を有するウェル (DMSO + 酵素 + 基質) および低値対照を有
するウェル (DMSO + 不活性化酵素 + 基質) を含む。可変傾斜 (variable slope) と共
にシグモイド濃度応答曲線を使用して、IC₅₀ 値を推定した。低値の平均を 0% とし、高
値の平均を 100% とした。好中球エラスターゼアッセイにおける選択化合物の IC₅₀ 値
を表 12 において列挙する。

40

【0242】

【表 1 3】

表12

例	IC50 (nM)		例	IC50 (nM)		例	IC50 (nM)
1	5.3		1.27	<1		1.53	2.2
1.1	6.9		1.28	4.3		1.54	6.9
1.2	5.5		1.29	4.8		1.55	4.8
1.3	5.4		1.30	7.4		1.56	5.4
1.4	3.7		1.31	3.5		1.57	<1
1.5	3.1		1.32	5.6		1.58	2.4
1.6	6.3		1.33	10.5		1.59	1.1
1.7	2.2		1.34	10.9		1.60	<1
1.8	5.7		1.34	2.3		1.61	6.0
1.9	5.5		1.35	16.2		1.62	2.5
1.10	3.4		1.36	2.2		1.63	3.9
1.11	2.5		1.37	3.4		1.64	6.9
1.12	5.3		1.38	5.0		1.65	1.7
1.13	2.9		1.39	1.9		1.66	7.1
1.14	6.5		1.40	1.0		1.67	4.1
1.15	5.0		1.41	3.8		1.68	<1
1.16	6.0		1.42	1.9		1.69	9.8
1.17	6.6		1.43	2.0		1.70	1.9
1.18	6.9		1.44	3.4		1.71	<1
1.19	9.5		1.45	5.3		1.72	<1
1.20	5.7		1.46	3.9		1.73	1.3
1.21	7.1		1.47	4.2		1.74	<1
1.22	10.3		1.48	4.1		1.75	1.4
1.23	8.4		1.49	5.0		1.76	4.5
1.24	3.3		1.50	2.9		1.77	2.3
1.25	8.0		1.51	6.6		1.78	2.6
1.26	4.6		1.52	4.2		1.79	3.0

10

20

30

40

1.80	6.0
1.81	1.6
1.82	15.0
1.83	2.2
1.84	1.3
1.85	4.6
2	2.4
2.1	1.8
2.2	1.1
2.3	2.9
2.4	3.1
3	7.6
3.1	1.3
3.2	8.1
3.3	7.5
3.4	7.3
3.5	7.0
4	7.5
4.1	15.1
4.2	7.1
4.3	3.1
4.4	4.7
4.5	2.0
4.6	6.9
4.7	3.3
4.8	5.9
4.9	6.4
15.4	1.6
15.5	5.7
15.6	10.7

4.10	1.4
4.11	6.2
4.12	3.8
4.13	5.6
4.14	4.9
4.15	7.3
4.16	10.8
4.17	36.2
5	3.4
6	1.6
6.1	2.9
6.2	5.1
6.3	3.5
6.4	1.1
7a	<1
8	41.0
8.1	25.0
8.2	16.8
8.3	32.8
8.4	181.0
8.5	71.6
9	1.4
9.1	2.1
9.2	3.3
9.3	2.9
9.4	2.2
10	1.2
17.1	50.2
17.2	4.6
17.3	10.6

11	3.3
11.1	8.7
11.2	<1
11.3	1.9
11.4	2.5
11.5	<1
11.6	1.7
11.7	1.2
11.8	3.3
11.9	1.0
11.10	3.1
11.11	<1
11.12	7.9
11.13	3.9
11.14	6.0
11.15	16.0
11.16	<1
12	7.3
13	2.1
13.1	2.2
13.2	2.8
14	<1
14.2	<1
15	3.2
15.1	2.8
15.2	2.4
15.3	1.9
19.4	2.4
19.5	5.9
19.6	2.4

10

20

30

40

15.8	1.2
15.9	1.3
15.10	1.5
16	<1
17	11.2

18	1.7
19	10.1
19.1	5.8
19.2	4.8
19.3	21.8

20.b	<1
21	1.3
22	3.8
23	<1
24	1.9
25	1.9

10

【0243】

ヒト血漿において好中球エラスターゼ阻害活性を決定するためのアッセイ

健康なヒトドナーからのクエン酸塩添加血をチモサン懸濁液と混合し、室温でインキュベートする。これは、好中球の刺激および血漿への好中球エラスターゼの放出をもたらす。刺激された血液を遠心して、好中球エラスターゼ富化血漿を生成する。

チモサン使用液の調製：

チモサン（100mg）を、生理食塩水（0.9%、10mL）と混合し、4℃で最高1週間貯蔵する（注：チモサンは、生理食塩水に溶解せず、懸濁液として使用される）。

【0244】

全血刺激：

単一45mL血液サンプルを、クエン酸塩（3.13%、5mL）を含有する50mL管に採取し、その管を静かに4回反転させる。

血液採取の直後に、チモサン使用液（5mL）を添加する。

チモサン使用液の添加の後に、管を封止し、静かに混合し、22℃で15分間、20rpmの振盪機上でインキュベートする。

インキュベーション時間の後に、10mLアリコットを作製する。

15mL管を800gで15分間、4℃でJouan遠心分離器内で遠心する。

血漿を採取し、1~5mLアリコットを作製する。

血漿を-80℃で貯蔵する。

【0245】

様々な濃度の好中球エラスターゼ阻害薬を血漿と共にインキュベートする。続いて、ヒト好中球アッセイについて記載した様式と同様の様式で蛍光原基質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC（Bachem Cat. No. I-1270、基質濃度：250μM、pH7.5、25mMトリス緩衝液、250mM NaCl）を使用して、酵素活性を測定する。用量反応曲線を生成して、阻害薬のEC₅₀を計算する。バックグラウンド蛍光を差し引いた後に、ビヒクル対照の蛍光と比較して、試験化合物の存在下での蛍光のパーセンテージを計算することによって、データの分析を行う：好中球エラスターゼ酵素の阻害薬は、100%対照（阻害なし）および0%対照（完全阻害）の間の値を示すはずである。

上記のヒト血漿アッセイにおける選択化合物のEC₅₀値を表13において列挙する。

【0246】

20

30

40

【表 1 4】

表13

例	EC ₅₀ [μM]
2	0.001
2.1	0.002
11.2	0.002
13.1	0.002
15.8	0.004
20.b	0.001
22	0.006
21	0.002
23	0.001
24	0.007
25	0.007

10

20

【0 2 4 7】

ヒト肝臓ミクロソームを用いて代謝安定性を決定するためのアッセイ

試験化合物の代謝分解を、貯留ヒト肝臓ミクロソームを用いて37℃でアッセイする。1時点当たり100μlの最終インキュベーション体積は、トリス緩衝液pH7.6(0.1M)、塩化マグネシウム(5mM)、ミクロソームタンパク質(1mg/ml)および1μMの最終濃度の試験化合物を含有する。37℃での短時間の事前インキュベーション期間の後に、ベータ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスファート還元形態(NADPH、1mM)の添加によって反応を開始し、種々の時点の後に、アリコットをアセトニトリルに移すことによって停止する。加えて、NADPH非依存分解を、NADPHを含まないインキュベーションにおいてモニターし、最終時点で停止する。NADPH非依存インキュベーション後に残る試験化合物[%]は、パラメーターc(対照)(代謝安定性)によって反映される。クエンチしたインキュベーションを遠心(10,000g、5分)によってペレット化する。上清のアリコットをLC-MS/MSによって、親化合物の量についてアッセイする。

30

【0 2 4 8】

半減期($t_{1/2}$ INVITRO)を、濃度-時間プロファイルの片対数プロットの傾斜によって決定する。固有クリアランス(CL_{INTRINSIC})を、インキュベーション中のタンパク質の量を考慮することによって計算する：

40

$$CL_{INTRINSIC} [\mu l / 分 / タンパク質 mg] = (\ln 2 / (半減期 [分] \times タンパク質含有量 [mg / ml])) \times 1,000$$

【0 2 4 9】

上記の代謝安定性アッセイヒト肝臓ミクロソームにおける選択化合物の半減期($t_{1/2}$ INVITRO)値を表14において列挙する。

【0 2 5 0】

【表 15】

表14

例	$t_{1/2}$ INVITRO[分]
2	>130
2.1	>130
11.2	120
13.1	>130
15.8	>130
20.b	>130
22	>130
21	>130
23	>130
24	>130
25	>130

10

20

【0251】

ヒト肝細胞を用いて代謝安定性を決定するためのアッセイ

試験化合物の代謝分解をヒト肝細胞懸濁液においてアッセイする。ヒト肝細胞（典型的には、凍結保存されたもの）を、種血清5%を含有する適切な緩衝液系（例えば、Dulbecco変法イーグル培地+グルカゴン $3.5\mu\text{g}/500\text{mL}$ 、インスリン $2.5\text{mg}/500\text{mL}$ およびヒドロコルチゾン $3.75\text{mg}/500\text{mL}$ ）中でインキュベートする。インキュベーター（ 37°C 、 $10\%\text{CO}_2$ ）中での（典型的には）30分の事前インキュベーションの後に、試験化合物溶液 $5\mu\text{L}$ （ $80\mu\text{M}$ ；培地で1:25希釈されたDMSO中の 2mM ストック溶液から）を肝細胞懸濁液 $395\mu\text{L}$ に添加する（ $0.25\sim 5\times 10^6$ 細胞/ mL の範囲、典型的には 1×10^6 細胞/ mL の細胞密度；試験化合物の最終濃度 $1\mu\text{M}$ 、最終DMSO濃度 0.05% ）。細胞を6時間インキュベートし（インキュベーター、オービタルシェーカー）、サンプル（ $25\mu\text{L}$ ）を、0、0.5、1、2、4および6時間目に採取する。サンプルをアセトニトリル中に移し、遠心（5分間）によってペレット化する。上清を新たな96深型ウェルプレートに移し、窒素下で蒸発させ、再懸濁させる。親化合物の減少をLC-MS/MSによって分析する。

30

【0252】

固有クリアランス $CL_{\text{INTRINSIC}}$ を次のとおり計算する：

$$CL_{\text{INTRINSIC}} = \text{用量} / AUC = (C_0 / CD) / (AUD + c_{\text{last}} / k) \times 1,000 / 60$$

40

（ C_0 ：インキュベーションにおける当初濃度 [μM]、 CD ：生細胞の細胞密度 [10^6 細胞/ mL]、 AUD ：データ下面積 [$\mu\text{M}\times\text{h}$]、 c_{last} ：最終データポイントの濃度 [μM]、 k ：親減退での回帰線の傾斜 [h^{-1}]

【0253】

計算された in vitro 肝固有クリアランス Q_h を、固有 in vivo 肝クリアランスに拡大し、肝臓モデル（well stirredモデル）の使用によって、肝 in vivo 血液クリアランス（ CL ）を予測するために使用することができる：

$$CL_{\text{INTRINSIC_INVIVO}} [\text{mL} / \text{分} / \text{kg}] = (CL_{\text{INTRINSIC}} [\mu\text{L} / \text{分} / 10^6\text{細胞}] \times \text{肝細胞性 (hepatocellularity)} [10^6\text{細胞} / \text{肝臓g}])$$

50

× 肝臓因子 [g / 体重 k g) / 1 ' 0 0 0

$CL [ml / 分 / kg] = CL_INTRINSIC_INVIVO [ml / 分 / kg]$

× 肝血流 [ml / 分 / kg] / (CL _ INTRINSIC _ INVIVO [ml / 分 / kg] + 肝血流 [ml / 分 / kg])

$Q_h [\%] = CL [ml / 分 / kg] / 肝血流 [ml / 分 / kg])$

(肝細胞性、ヒト： 120×10^6 細胞 / 肝臓 g ; 肝臓因子、ヒト： 25 . 7 g / 体重 k g ; 血流、ヒト： 21 ml / (分 × k g))

【 0 2 5 4 】

上記のヒト肝細胞を用いる代謝安定性アッセイにおける選択化合物の計算された *in vitro* 肝固有クリアランス値を、表 15 に於いて列挙する。

【 0 2 5 5 】

【表 16】

表15

例	Q_h [%]
2	12
2.1	9
11.2	24
13.1	16
20.b	5
22	12
21	23
23	13
24	10
25	20

【 0 2 5 6 】

ヒト CACO - 2 細胞を通過しての薬物輸送を決定するためのアッセイ

このアッセイは、細胞膜を通過する化合物の可能性、経口吸収の規模、さらには、化合物が取込みおよび / または排出輸送体によって活性に輸送されるかどうかについての情報を提供する。分極した集密なヒト癌結腸癌腫細胞 2 (C a c o - 2) を通過しての透過率を測定するために、透過性フィルター支持体上で成長させた細胞の単層を *in vitro* 吸収モデルとして使用する。

【 0 2 5 7 】

C a c o - 2 単層を通過しての化合物の見掛け透過性係数 (P E) を、頂から基底 (A B) (吸収) および基底から頂 (B A) (分泌) 輸送方向で測定 (p H 7 . 2 、 3 7) する。 A B 透過率 (P E A B) は、小腸から血液への薬物吸収を表し、 B A 透過率 (P E B A) は、受動透過性、さらには C a c o - 2 細胞で発現される排出および取込み輸送体によって媒介される能動輸送機構の両方を介して血液から小腸へ戻る薬物分泌を表す。 A B 透過率を、ヒトにおいて既知の *in vitro* 透過率および経口吸収を有する参照化合物の A B 透過率と比較することによって、化合物を透過性 / 吸収群に割り当てる。両方の輸送方向における同一または同様の透過率は、追加の能動輸送機構に対する受動透過、ベクトル透過ポイントを示す。 P E A B よりも高い P E B A は、頂の排出輸送体 (P - g p など) および / または基底外側取込み輸送体の関与を示唆し ; P E B A 透過率よりも高い P E A B は、頂の取込み輸送体 (P e p T 1 など) および / または基底外側排出輸送体

10

20

30

40

50

(M R P 3 など) の関与を示唆する。能動輸送は、濃度依存的に飽和し得る。

【 0 2 5 8 】

C a c o - 2 細胞 ($1 \sim 2 \times 10^5$ 細胞 / 面積 cm^2) をフィルターインサート (C o s t a r トランスウェルポリカーボネートまたは P E T フィルター、空孔サイズ $0.4 \mu\text{m}$) 上に播種し、 $10 \sim 25$ 日間培養する (D M E M) 。化合物を、適切な溶媒 (D M S O 、 $1 \sim 20 \text{ mM}$ ストック溶液など) に溶解させる。ストック溶液を H T P - 4 緩衝液 (128.13 mM NaCl 、 5.36 mM KCl 、 1 mM MgSO_4 、 1.8 mM CaCl_2 、 4.17 mM NaHCO_3 、 $1.19 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $0.41 \text{ mM NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ 、 15 mM HEPEs 、 20 mM グルコース、 $\text{pH } 7.2$) で希釈し、輸送溶液 (典型的には、 $10 \mu\text{M}$ 化合物、最終 D M S O 0.5%) を調製する。輸送溶液 (T L) を、頂または基底外側ドナー側に施与して、それぞれ A - B または B - A 透過率を測定する (3 つのフィルター反復試験) 。レシーバー側は、 2% B S A を補充された H T P - 4 緩衝液を含有する。サンプルを、実験の開始および終了時にトナーから、かつ様々な時間間隔で最高 2 時間にわたって、レシーバー側から収集して、L C - M S / M S またはシンチレーションカウントによって濃度を測定する。採取したレシーバー体積を、新たなレシーバー溶液で置き換える。

上記の C a c o - 2 薬物輸送アッセイにおける選択化合物の見掛け透過性係数 (P E A B および P E B A) を、表 1 6 に列挙する。

【 0 2 5 9 】

【表 1 7 】

表16

例	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]
2	4.8×10^{-6}	51×10^{-6}
2.1	14×10^{-6}	78×10^{-6}
11.2	61×10^{-6}	76×10^{-6}
13.1	49×10^{-6}	72×10^{-6}
15.8	3.5×10^{-6}	57×10^{-6}
20.b	6.2×10^{-6}	95×10^{-6}
22	52×10^{-6}	77×10^{-6}
21	52×10^{-6}	67×10^{-6}
23	6.6×10^{-6}	87×10^{-6}
24	21×10^{-6}	84×10^{-6}
25	16×10^{-6}	96×10^{-6}

【 0 2 6 0 】

水溶解度を決定するためのアッセイ (「ハイスループット法」)

水性緩衝液 (D M S O 2.5% 含有) に溶解する量をアセトニトリル / 水 ($1 / 1$) 溶液に溶解する量と比較することによって、化合物の水溶解度を決定する。 10 mM D M S O ストック溶液から開始して、アリコットをそれぞれアセトニトリル / 水 ($1 / 1$) および M c I l v a i n e 緩衝液 $\text{pH } 6.8$ で希釈する。 24 時間の振盪後に、溶液または懸濁液を濾過し、L C - U V によって分析する。緩衝液に溶解した量を、アセトニトリル / 水 ($1 / 1$) 溶液に溶解した量と比較する。溶解性を 2.5% の D M S O 濃度で 0.001 から 0.125 mg/ml まで測定する。化合物の 90% 超が緩衝液に溶解すれば、

その値を「>」でマークする。

上記の溶解性アッセイにおける選択化合物の水溶解度を表 17 に列挙する。

【0261】

【表18】

表17

例	水溶解度[mg/mL]
2	0.084
20.b	0.072
22	0.083
21	0.050
23	0.053
24	0.048

10

【0262】

水溶解度を決定するためのアッセイ（「振盪フラスコ法」）

適切な体積の選択された水性培地（典型的には、0.25～1.5 mL の範囲）を、既知の量の固体薬物物質（典型的には、0.5～5.0 mg の範囲）を含有する各ウェルに添加することによって、飽和溶液をウェルプレート内で調製する。ウェルを予め規定しておいた時間（典型的には2～24時間の範囲）振盪または攪拌し、次いで、適切なフィルター膜（典型的には、空孔サイズ0.45 μmを有するPTFEフィルター）を使用して濾過する。最初の数滴の濾液を廃棄することによって、フィルター吸収を回避する。溶解した薬物物質の量を、UV分光法によって、またはUV検出を伴うHPLCによって決定する。加えて、ガラス電極pHメーターを使用して、飽和水溶液のpHを測定する。例2、例20.b、例22、例21、例23、例24および例25は、この溶解性アッセイにおいて、pH6.8で>0.01 mg/mLの溶解性を示す。

20

【0263】

シトクロムP450 2C9 阻害を決定するためのアッセイ

試験化合物による、シトクロムP450 2C9 - アイソエンザイムが触媒するジクロフェナクのヒドロキシ化の阻害を、ヒト肝臓ミクロソームを用いて、37℃でアッセイする。すべてのアッセイをロボットシステムで96ウェルプレート内で実施する。最終インキュベーション体積は2連で、トリス緩衝液（0.1 M）、MgCl₂（5 mM）、ヒト肝臓ミクロソーム（0.1 mg/mL）、ジクロフェナク（10 μM）を含有し、かつ5種の異なる濃度の試験化合物を含有するか、または化合物を含有しない（高対照）（例えば、最高濃度10～50 μM、その後に連続1：4希釈）。短時間の事前インキュベーションの後に、反応を補因子（NADPH、1 mM）で開始し、インキュベーションを8

まで冷却し、続いて、1体積のアセトニトリルを添加することによって停止する。イン

キュベーションをクエンチした後に、内標準溶液、通常は、形成する代謝産物の安定同位体を添加する。分析物（＝形成した代謝産物）および内標準のピーク面積を、LC-MS/MSによって決定する。これらのインキュベーションにおいて得られた分析物と内標準とのピーク面積比を、試験化合物を含有しない対照活性と比較する。アッセイ実行のそれぞれの範囲内で、陽性対照阻害薬（スルファフェナゾール）のIC₅₀を決定する。実験のIC₅₀値を、次の式に従って最小二乗回帰によって計算する：

30

40

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

（I = 阻害薬濃度、S = 傾斜因子、B = バックグラウンド活性）

【0264】

反応の阻害が、試験化合物の最低濃度ですでに>50%であれば、IC₅₀は、「<試験

50

された最低濃度」(通常 $< 0.4 \mu\text{M}$)に割り当てられる。反応の障害が、試験化合物の最高濃度でも $< 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $>$ 試験された最高濃度」(通常 $> 50 \mu\text{M}$)に割り当てられる。例2、例23、および例24は、このアッセイにおいて IC_{50} 値 $> 50 \mu\text{M}$ を示す。

【0265】

シトクロムP450 2C19 障害を決定するためのアッセイ

試験化合物による、シトクロムP450 2C8 - アイソエンザイムが触媒するメフェニトインのヒドロキシル化の障害を、ヒト肝臓ミクロソームを用いて37 でアッセイする。すべてのアッセイを、ロボットシステムで、96ウェルプレート内で実施する。最終インキュベーション体積は2連で、トリス緩衝液(0.1M)、 MgCl_2 (5mM)、ヒト肝臓ミクロソーム(0.5mg/ml)、(S) - メフェニトイン($70 \mu\text{M}$)を含有し、かつ5種の異なる濃度の試験化合物を含有するか、または化合物を含有しない(高対照)(例えば、最高濃度 $10 \sim 50 \mu\text{M}$ 、その後に連続1:4希釈)。短時間の事前インキュベーションの後に、反応を補因子(NADPH 、 1mM)で開始し、インキュベーションを8 まで冷却し、続いて、1体積のアセトニトリルを添加することによって停止する。インキュベーションをクエンチした後に、内標準溶液、通常は、形成する代謝産物の安定同位体を添加する。分析物(=形成した代謝産物)および内標準のピーク面積を、LC-MS/MSによって決定する。これらのインキュベーションにおいて得られた分析物と内標準とのピーク面積比を、試験化合物を含有しない対照活性と比較する。アッセイ実行のそれぞれの範囲内で、陽性対照障害薬(トラニルシプロミン)の IC_{50} を決定する。実験の IC_{50} 値を、次の式に従って最小二乗回帰によって計算する：

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

(I = 障害薬濃度、S = 傾斜因子、B = バックグラウンド活性)

【0266】

反応の障害が、試験化合物の最低濃度ですでに $> 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $<$ 試験された最低濃度」(通常 $< 0.4 \mu\text{M}$)に割り当てられる。反応の障害が、試験化合物の最高濃度でも $< 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $>$ 試験された最高濃度」(通常 $> 50 \mu\text{M}$)に割り当てられる。例2、例23、および例24は、このアッセイにおいて IC_{50} 値 $> 50 \mu\text{M}$ を示す。

【0267】

シトクロムP450 2C8 障害を決定するためのアッセイ

試験化合物による、シトクロムP450 2C19 - アイソエンザイムが触媒するアモジアキンの脱エチルの障害を、ヒト肝臓ミクロソームを用いて37 でアッセイする。すべてのアッセイを、ロボットシステムで、96ウェルプレート内で実施する。最終インキュベーション体積は2連で、トリス緩衝液(0.1M)、 MgCl_2 (5mM)、ヒト肝臓ミクロソーム(0.05mg/ml)、アモジアキン($1 \mu\text{M}$)を含有し、かつ5種の異なる濃度の試験化合物を含有するか、または化合物を含有しない(高対照)(例えば、最高濃度 $10 \sim 50 \mu\text{M}$ 、その後に連続1:4希釈)。短時間の事前インキュベーションの後に、反応を補因子(NADPH 、 1mM)で開始し、インキュベーションを8 まで冷却し、続いて、1体積のアセトニトリルを添加することによって停止する。インキュベーションをクエンチした後に、内標準溶液、通常は、形成する代謝産物の安定同位体を添加する。分析物(=形成した代謝産物)および内標準のピーク面積を、LC-MS/MSによって決定する。これらのインキュベーションにおいて得られた分析物と内標準とのピーク面積比を、試験化合物を含有しない対照活性と比較する。アッセイ実行のそれぞれの範囲内で、陽性対照障害薬(モンテルカスト)の IC_{50} を決定する。実験の IC_{50} 値を、次の式に従って最小二乗回帰によって計算する：

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

(I = 障害薬濃度、S = 傾斜因子、B = バックグラウンド活性)

【0268】

反応の障害が、試験化合物の最低濃度ですでに $> 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $<$ 試験

された最低濃度」(通常 $< 0.4 \mu\text{M}$)に割り当てられる。反応の障害が、試験化合物の最高濃度でも $< 50\%$ であれば、 IC_{50} は、「 $>$ 試験された最高濃度」(通常 $> 50 \mu\text{M}$)に割り当てられる。例2、例23、および例24は、このアッセイにおいて IC_{50} 値 $> 50 \mu\text{M}$ を示す。

【0269】

シトクロムP450誘導を決定するためのアッセイ

代謝酵素CYP3A4の誘導を評価するために、凍結保存されたHepaRG(登録商標)細胞を、96ウェル当たり 1.0×10^5 の密度で播種する。細胞を72時間平衡化させ、その後、24時間ごとに試験物を更新しながら48時間、 $10 \mu\text{M}$ 試験物に曝露する。既知のプロトタイプCYP3A4誘導因子リファンピシンを、陽性対照として $25 \mu\text{M}$ の濃度で使用する。曝露の48時間後に、試験物を含有する培地を除去し、細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄し、その後、mRNAを単離した。

計算:

誘導倍率 = (酵素mRNA化合物) / (酵素mRNA溶媒対照)

誘導因子効力 = (化合物倍率) / (リファンピシン倍率) $\times 100$

【0270】

hERG阻害を決定するためのアッセイ

hERG(ヒトether-a-go-go関連遺伝子)カリウムチャネルの阻害は、Rast, G., & Guth, B.D., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2014.08.001>において記載されているとおりに決定することができる。このパッチクランプアッセイにおける選択化合物のhERG阻害を、表18において列挙する。

【0271】

【表19】

表18

例	hERG阻害
2	$>30 \mu\text{M}$ (4% @ $10 \mu\text{M}$)
23	$>30 \mu\text{M}$ (5% @ $10 \mu\text{M}$)
24	$>30 \mu\text{M}$ (7% @ $10 \mu\text{M}$)

【0272】

併用

一般式1の化合物は、それらだけで使用しても、他の本発明による式1の活性物質と組み合わせてもよい。一般式1の化合物は、他の薬理的に活性物質と組み合わせてもよい。これらには、2-アドレナリン受容体-アゴニスト(短時間および長時間作用性)、抗コリン作動性(短時間および長時間作用性)、抗炎症性ステロイド(経口および局所コルチコステロイド)、クロモグリケート、メチルキサンチン、解離型グルココルチコイド模倣物質、PDE3阻害薬、PDE4阻害薬、PDE7阻害薬、LTD4アンタゴニスト、EGFR阻害薬、ドーパミンアゴニスト、PAFアンタゴニスト、リボキシニンA4誘導体、FPR1モジュレーター、LTB4受容体(BLT1、BLT2)アンタゴニスト、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、二重ヒスタミンH1/H3受容体アンタゴニスト、PI3キナーゼ阻害薬、非受容体型チロシンキナーゼ、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTKまたはITKの阻害薬、MAPキナーゼ、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3またはSAPの阻害薬、NF- κ Bシグナル伝達経路の阻害薬、例えば、IKK2キナーゼ阻害薬など、iNOS阻害薬、MRP4阻害薬、ロイコトリエン生合成阻

害薬、例えば、5 - リポキシゲナーゼ (5 - L O) 阻害薬、c P L A 2 阻害薬、ロイコトリエン A 4 ヒドロラーゼ阻害薬または F L A P 阻害薬、M M P 9 阻害薬、M M P 1 2 阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D)、カテプシン C (または D P P I / ジペプチジルアミノペプチダーゼ I) 阻害薬、C R T H 2 アンタゴニスト、D P 1 受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、C C R 3 アンタゴニスト、C C R 4 アンタゴニスト、C C R 1 アンタゴニスト、C C R 5 アンタゴニスト、C C R 6 アンタゴニスト、C C R 7 アンタゴニスト、C C R 8 アンタゴニスト、C C R 9 アンタゴニスト、C C R 3 0 アンタゴニスト、C X C R 3 アンタゴニスト、C X C R 4 アンタゴニスト、C X C R 2 アンタゴニスト、C X C R 1 アンタゴニスト、C X C R 5 アンタゴニスト、C X C R 6 アンタゴニスト、C X 3 C R 3 アンタゴニスト、ニューロキニン (N K 1、N K 2) アンタゴニスト、スフィンゴシン 1 リン酸受容体モジュレーター、スフィンゴシン 1 リン酸リアーゼ阻害薬、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A 2 a - アゴニスト、プリン受容体のモジュレーター、例えば、P 2 X 7 阻害薬、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 活性化因子、ブラジキニン (B K 1、B K 2) アンタゴニスト、T A C E 阻害薬、P P A R ガンマモジュレーター、R h o - キナーゼ阻害薬、インターロイキン 1 - 変換酵素 (I C E) 阻害薬、T o l l 様受容体 (T L R) モジュレーター、H M G - C o A レダクターゼ阻害薬、V L A - 4 アンタゴニスト、I C A M - 1 阻害薬、S H I P アゴニスト、G A B A a 受容体アンタゴニスト、E N a C 阻害薬、プロスタシン阻害薬、メラノコルチン受容体 (M C 1 R、M C 2 R、M C 3 R、M C 4 R、M C 5 R) モジュレーター、C G R P アンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、T N F アンタゴニスト、抗 T N F 抗体、抗 G M - C S F 抗体、抗 C D 4 6 抗体、抗 I L - 1 抗体、抗 I L - 2 抗体、抗 I L - 4 抗体、抗 I L - 5 抗体、抗 I L - 1 3 抗体、抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体、抗 T S L P 抗体、抗 O X 4 0 抗体、粘膜調節薬 (mucoregulator)、免疫治療薬、気道の腫脹に対する化合物、咳に対する化合物、V E G F 阻害薬が含まれるが、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせも含まれる。

【 0 2 7 3 】

ベータ模倣物質、抗コリン作動薬、コルチコステロイド、P D E 4 阻害薬、L T D 4 アンタゴニスト、E G F R 阻害薬、カテプシン C 阻害薬、C R T H 2 阻害薬、5 - L O 阻害薬、ヒスタミン受容体アンタゴニストおよび S Y K 阻害薬、特に、カテプシン C 阻害薬が好ましいが、2 種または 3 種の活性物質の組み合わせ、すなわち：

ベータ模倣物質と、コルチコステロイド、P D E 4 阻害薬、C R T H 2 阻害薬または L T D 4 アンタゴニスト、

抗コリン作動薬と、ベータ模倣物質、コルチコステロイド、P D E 4 阻害薬、C R T H 2 阻害薬または L T D 4 - アンタゴニスト、

コルチコステロイドと、P D E 4 阻害薬、C R T H 2 阻害薬または L T D 4 アンタゴニスト、

P D E 4 - 阻害薬と、C R T H 2 阻害薬または L T D 4 - アンタゴニスト

C R T H 2 阻害薬と、L T D 4 - アンタゴニスト

も好ましい。

【 0 2 7 4 】

医薬組成物

式の化合物を投与するために適した製剤は、当業者に明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤および散剤などが含まれる。

【 0 2 7 5 】

例えば、1 種または複数の式 I による化合物を公知の賦形剤、例えば、不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および / または滑沢剤と混合することによって、適切な錠剤を得ることができる。錠剤は、複数の層からなってもよい。

【 0 2 7 6 】

適応症

本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、医薬品として、特に、好中球エラスターゼの阻害薬として活性を有し、したがって、下記の処置において使用することができる：

１．呼吸器：下記を含む気道の閉塞性疾患：間欠性および持続性の両方で、かつすべての重症度の気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性（アスピリンおよびNSAID誘発性を含む）および埃誘発性、ならびに気道応答性亢進の他の原因による喘息を含む喘息；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎；気腫；アルファ１-アンチトリプシン欠乏症；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺臓炎；原因不明性線維化性肺胞隔炎、特発性間質性肺炎、抗新生物療法に併発する線維症ならびに結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染症を含む慢性感染症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の血管炎および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌状態に関連する慢性咳ならびに医原性咳の処置を含む鎮咳活動；薬物性鼻炎、および血管神経性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎（枯草熱）を含む通年性および季節アレルギー性鼻炎；鼻ポリープ症；感冒、ならびに呼吸系発疹ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス（SARSを含む）およびアデノウイルスによる感染症を含む急性ウイルス感染症；急性肺損傷；急性呼吸窮迫症候群；

10

２．皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物-および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加、円形脱毛症、壮年性脱毛症、スイート症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形紅斑；感染性および非感染性の両方の蜂巣炎；脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

20

３．眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；網膜が罹患する自己免疫変性または炎症性障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス性、真菌性、および細菌性を含む感染症；

４．尿生殖器：間質性腎炎および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性膀胱炎ならびにハナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、副睪丸炎、卵巣炎ならびに卵管炎；外陰部膣炎；ペーロニー病；勃起機能不全（男性および女性の両方）；

30

５．同種移植拒絶：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜の移植後または輸血後の急性および慢性同種移植拒絶；または慢性移植片対宿主病；

６．関節リウマチ、過敏性腸症候群、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群およびセザリー症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害；

７．腫瘍学：転移性疾患および腫瘍再発、ならびに腫瘍随伴症候群の予防および処置を含む、前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍を含む一般的な癌、ならびに骨髄が罹患する悪性病変（白血病を含む）ならびにホジキンおよび非ホジキンリンパ腫などのリンパ増殖系の処置；ならびに

40

８．感染症：性器疣贅、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫、痘瘡、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザ、パラ-インフルエンザなどのウイルス疾患；結核およびマイコバクテリウムアビウム、ハンセン病などの細菌性疾患；真菌性疾患、クラミジア、カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス髄膜炎、ニューモシスチス-カリニ、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ感染症およびリーシュマニア症などの他の感染症、ならびに

９．他の疾患：外傷性脳損傷、腹部大動脈瘤。

50

【0277】

本発明は、これらだけに限定されないが、喘息およびアレルギー性疾患、胃腸炎症性疾患、糸球体腎炎、好酸球性疾患、慢性閉塞性肺疾患、病原性微生物による感染症、関節リウマチ、

好中球性疾患、嚢胞性線維症（CF）、非嚢胞性線維症、特発性肺線維症、気管支拡張症、ANCA関連脈管炎、肺癌、気管支拡張症、気腫、慢性気管支炎、急性肺損傷（ALI）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺高血圧、肺動脈高血圧〔症〕（PAH）、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏症（AATD）、

肥満および関連炎症、例えば、慢性脂肪組織炎症、脂肪炎症、高脂肪食誘発性炎症、インスリン抵抗性、糖尿病、脂肪肝および肝臓脂肪症の処置および／または予防を含む、好中球エラスターゼの阻害薬の活性が治療ベネフィットを有する疾患および／または状態の予防および／または処置において有用である一般式1の化合物を対象とする。

10

【0278】

生物学的活性と医学的適応症との間の相関は、文献、例えば、「Henriksen, P. A. Current Opinion in Hematology (2014), 21(1), 23-28」において記載されている。したがって、本発明は、医薬品としての一般式1の化合物に関する。

本発明のさらなる一態様では、本発明は、上述の疾患および状態を処置または予防するための方法であって、一般式1の化合物の有効量をヒトに投与することを含む方法に関する。

【0279】

20

上記疾患および状態を処置するために、治療上有効な用量は一般に、本発明の化合物の投薬当たり約0.01mg～約100mg/体重kg；好ましくは、投薬当たり約0.1mg～約20mg/体重kgの範囲であろう。例えば、70kgのヒトへの投与では、投薬量範囲は、本発明の化合物の1回の投薬当たり約0.7mg～約7000mg、好ましくは約7.0mg～約1400mgであろう。最適な投与レベルおよびパターンを決定するために、ある程度の通常の用量最適化が必要なことがある。活性成分を、1日1～6回投与してよい。

【0280】

実際の薬学的有効量または治療的投薬量はもちろん、患者の年齢および体重、投与経路ならびに疾患の重症度などの当業者に公知の因子に依存するであろう。いずれの場合も、患者に特有の状態に基づく薬学的に有効な量を送達することができる投薬量および手法で、活性成分を投与する。

30

【0281】

【表 20】
略語リスト

ACN	アセトニトリル
aq.	水性
BOC	tert.ブチルオキシカルボニル-
d	日
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	n,n-ジイソプロピルエチルアミン
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMF	n,n-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
FA	ギ酸
h	時間
HATU	o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
MeTHF	メチルテトラヒドロフラン
NaH	水素化ナトリウム
PE	石油エーテル
RT, r.t.	室温
rt	保持時間
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	o-(1H-ベンゾ-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TSA	トルエンスルホン酸

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/10	(2006.01)	C 0 7 D 405/10	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
C 0 7 D 498/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 5
A 6 1 K 31/5383	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/08	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 31/00	
		A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 K 45/00	

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100170944

弁理士 岩澤 朋之

(72)発明者 ペーテルス シュテファン

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

(72)発明者 アンダースケヴィッツ ラルフ

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

(72)発明者 グナム クリスチャン

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

(72)発明者 ヘッシュ ホルガー

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

(72)発明者 モルシュハウザー ゲルト

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

(72)発明者 オースト トシュテン

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

(72)発明者 リース ウーヴェ ヨルク

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

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第2014/135414(WO, A1)

国際公開第2014/122160(WO, A1)

特表2011-506503(JP, A)

特表2011-519880(JP, A)

特表2009-535389(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)