

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6215324号  
(P6215324)

(45) 発行日 平成29年10月18日 (2017.10.18)

(24) 登録日 平成29年9月29日 (2017.9.29)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 213/82</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 213/82	C S P
<b>C O 7 D 233/50</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 233/50	
<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	
<b>C O 7 D 239/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 239/14	
<b>C O 7 D 405/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	

請求項の数 14 (全 309 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-523227 (P2015-523227)	(73) 特許権者	515015229
(86) (22) 出願日	平成25年7月17日 (2013.7.17)		セントルイス ユニバーシティ
(65) 公表番号	特表2015-524412 (P2015-524412A)		アメリカ合衆国 ミズーリ州 セントルイス
(43) 公表日	平成27年8月24日 (2015.8.24)		ス キャロライン モール 3556 ルーム シー208
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/050917	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開番号	W02014/015054		弁理士 清水 初志
(87) 国際公開日	平成26年1月23日 (2014.1.23)	(74) 代理人	100102118
審査請求日	平成28年7月1日 (2016.7.1)		弁理士 春名 雅夫
(31) 優先権主張番号	61/673,058	(74) 代理人	100160923
(32) 優先日	平成24年7月18日 (2012.7.18)		弁理士 山口 裕孝
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100119507
(31) 優先権主張番号	61/764,443		弁理士 刑部 俊
(32) 優先日	平成25年2月13日 (2013.2.13)	(74) 代理人	100142929
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 井上 隆一

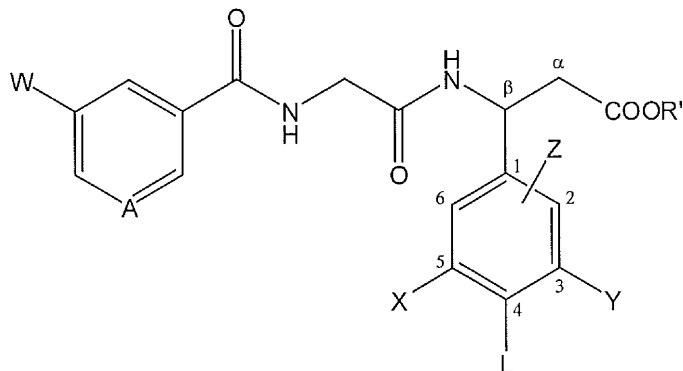
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インテグリンアンタゴニストとしてのβアミノ酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

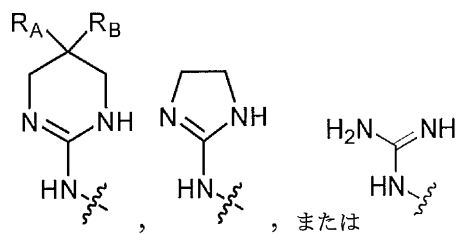
【請求項 1】

下記式の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



(I)

式中、  
Wが



であり、ここで

$R_A$  が -H または -F であり ; かつ

$R_B$  が -H、-OH、または -F であり、 $R_A$  が -F である場合、 $R_B$  は -H または -F であり ;

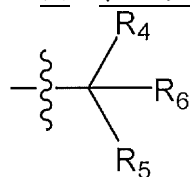
A が C-R' または N であり、ここで

$R'$  が -H、または -OH であり ;

$R'$  が -H であり ;

X が以下であり :

ハロ、t-ブチル、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、またはシアノであるか ;



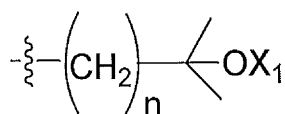
、ここで、

$R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり ;

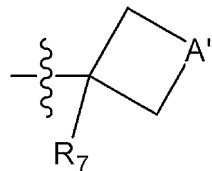
ここで

該置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub> は、1個または複数の水素原子が独立して -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、または -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> で置き換えられており ;

$R_6$  が -OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ -CF<sub>3</sub> である場合、 $R_6$  は -OH であるか ;



、ここで、n が 1 または 2 であり、 $X_1$  が -H であるか ; あるいは



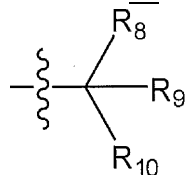
、ここで、

$A'$  が、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり ;

$R_7$  が -OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり ;

Y が以下であり :

t-ブチル ;



10

20

30

40

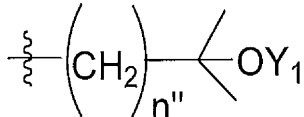
50

、ここで、

$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、または置換アルキル $_{(C-8)}$ であり；  
ここで

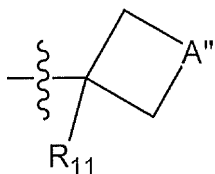
該置換アルキル $_{(C-8)}$ は、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられており；

$R_{10}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $_{(C-8)}$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ-CF<sub>3</sub>である場合、 $R_{10}$ は-OHであるか；



10

、ここで、 $n''$ が1または2であり、 $Y_1$ がHであるか；あるいは



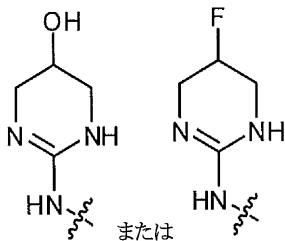
、ここで、

$A''$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル $_{(C-6)}$ またはアルコキシジイル $_{(C-8)}$ であり；

$R_{11}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $_{(C-8)}$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり；

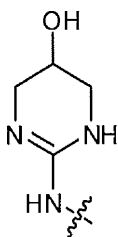
Lが水素であり；

Zが水素、またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、Wが



30

である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが

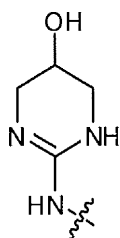


40

であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。

【請求項2】

Wが



である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

AがC-OHである、請求項1および2のいずれかに記載の化合物。

【請求項4】

Xがハロゲンである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

Xがアルキル<sub>(C<sub>1-8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>1-8</sub>)</sub>であり、該置換アルキル<sub>(C<sub>1-8</sub>)</sub>は、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>、または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

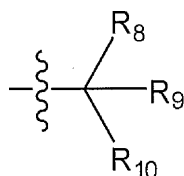
Yがt-ブチルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

Yが2-ヒドロキシ-イソプロピルである、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

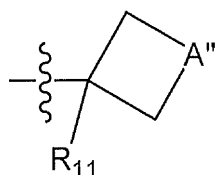
Yが下記式である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物：



。

【請求項9】

Yが下記式である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物：



。

【請求項10】

Zが水素である、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項11】

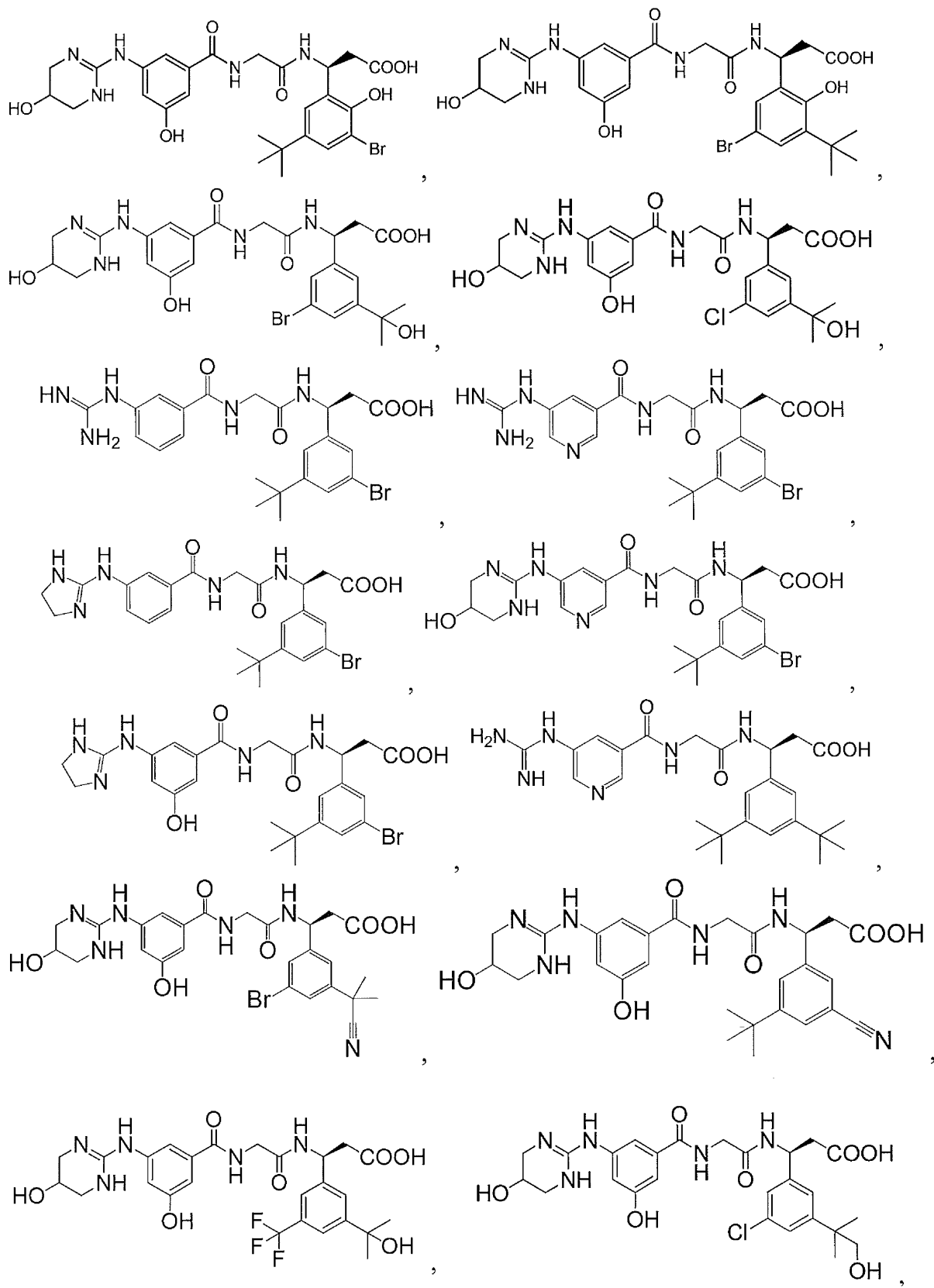
下記式としてさらに定義される請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：

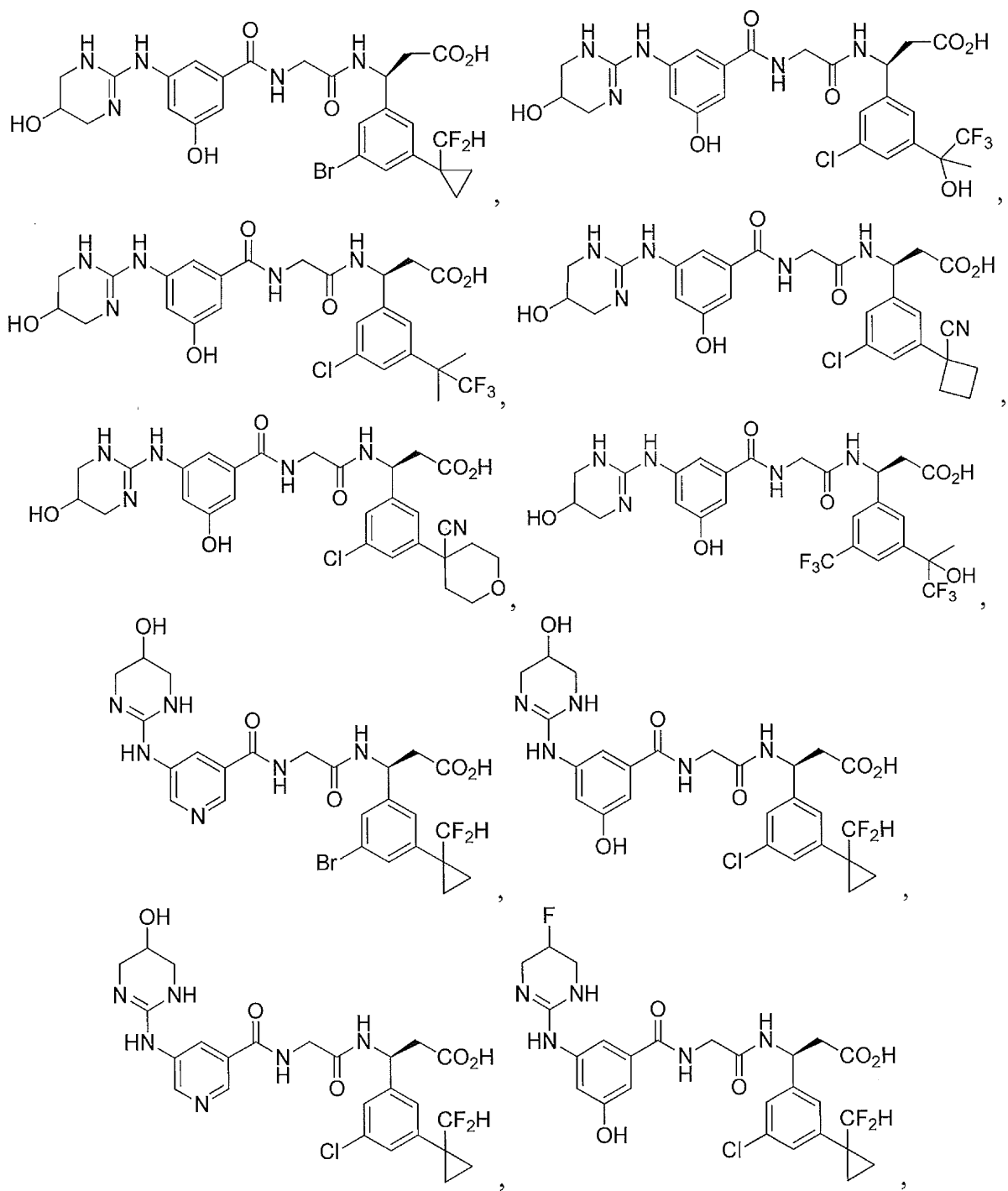
10

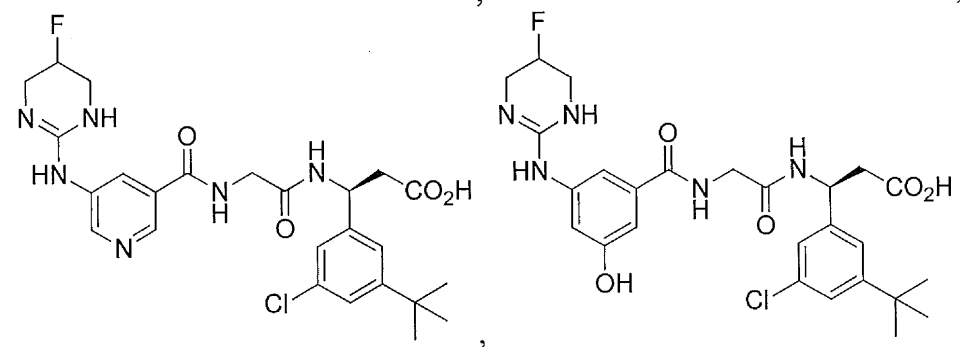
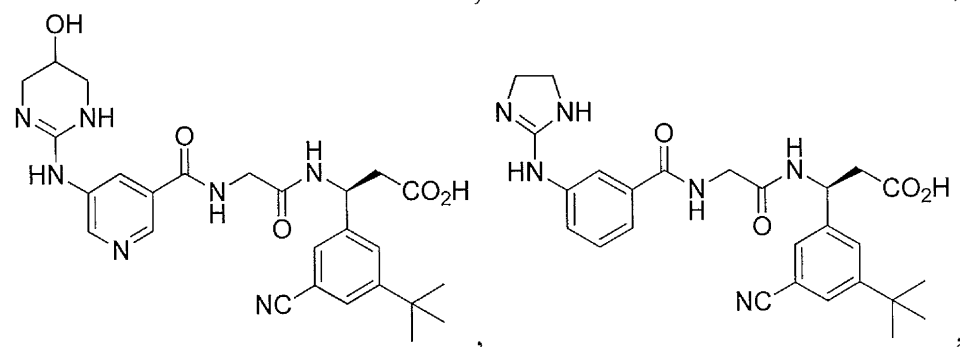
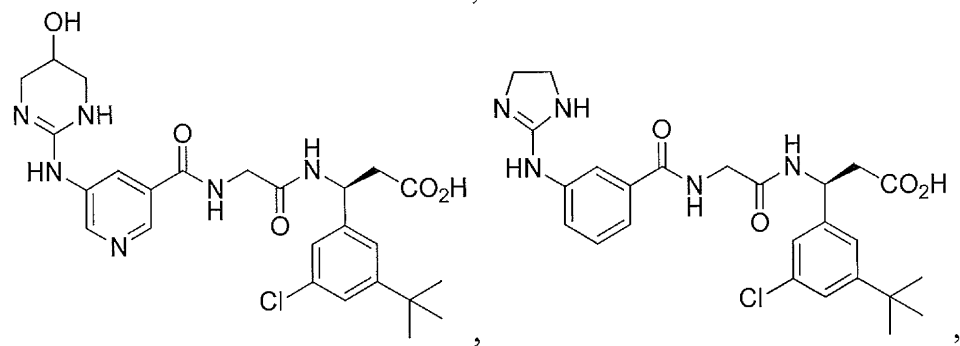
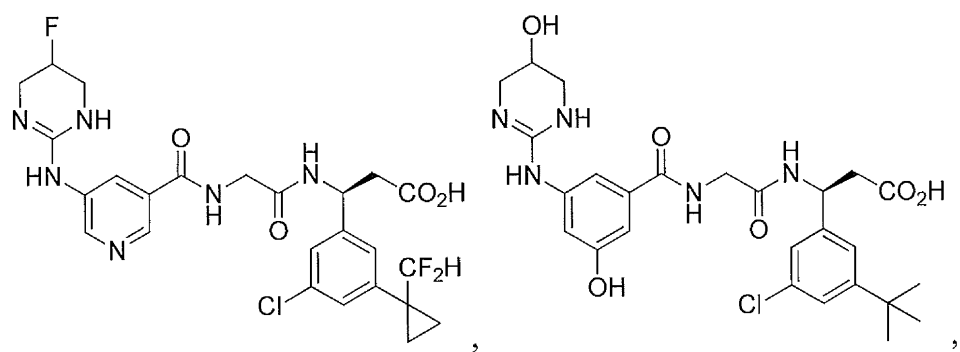
20

30

40



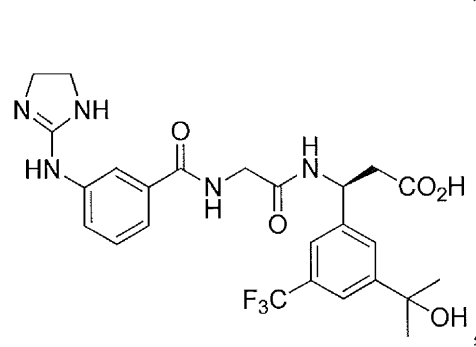
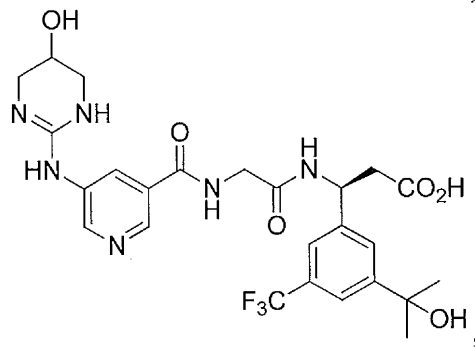
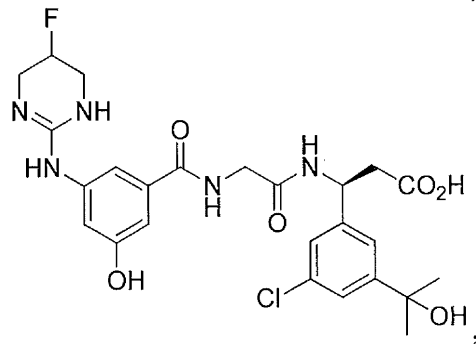
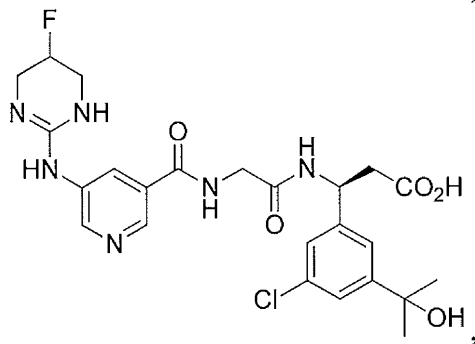
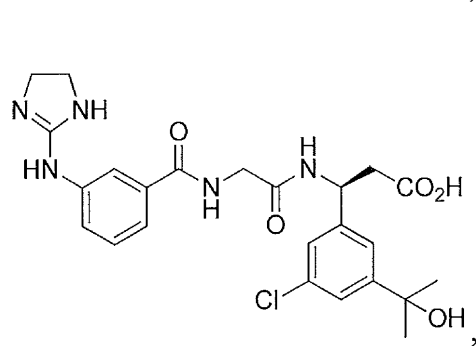
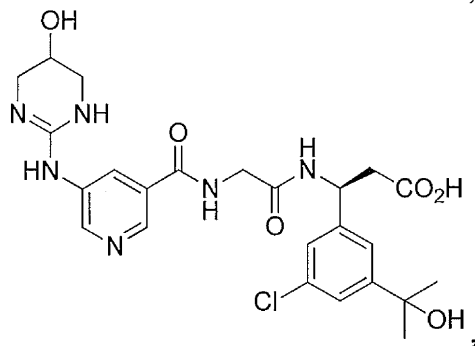
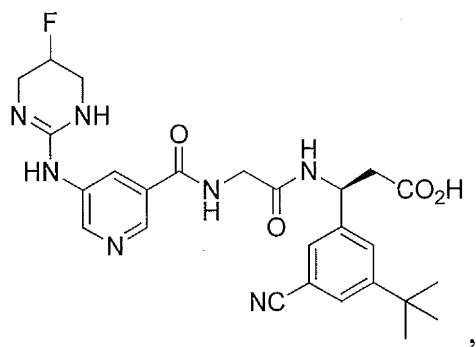
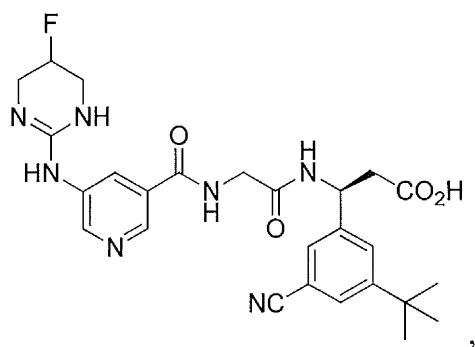




10

20

30

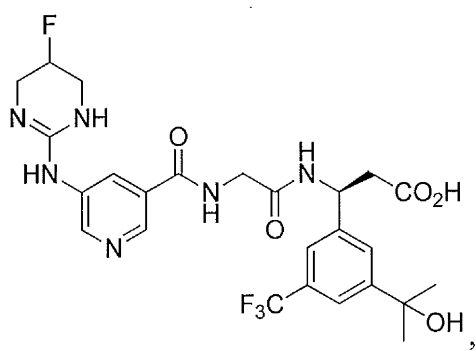
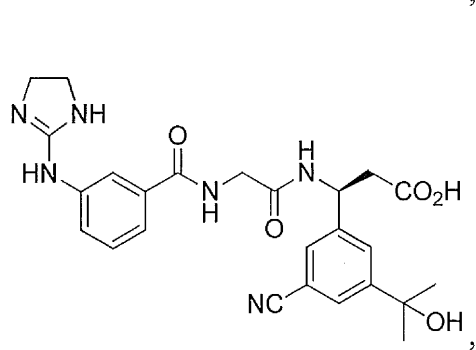
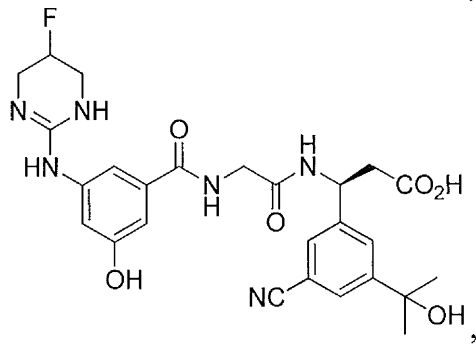
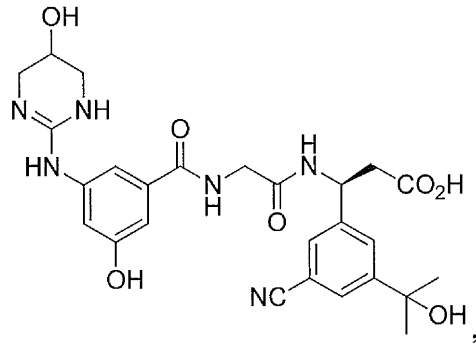


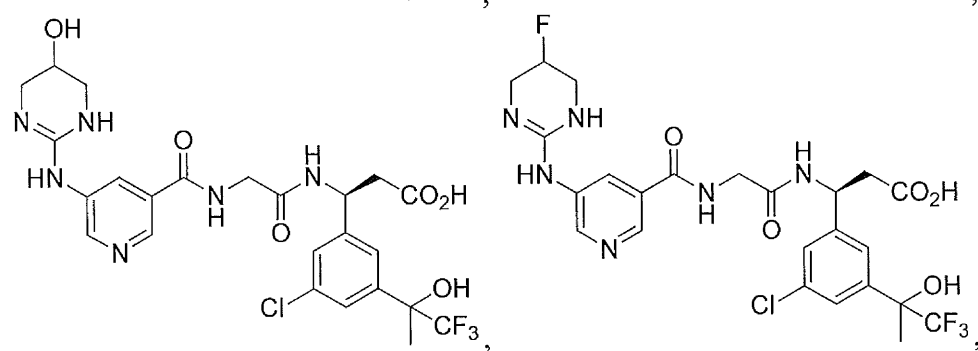
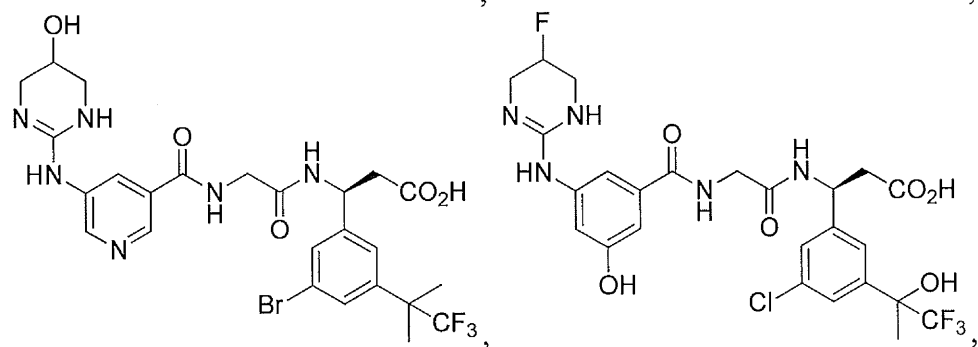
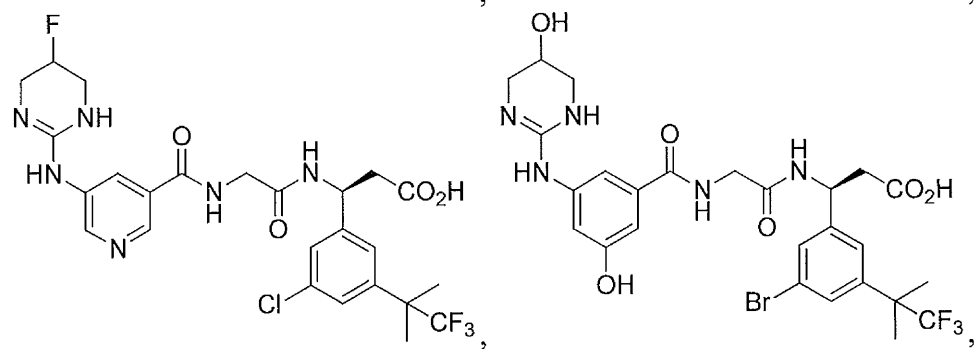
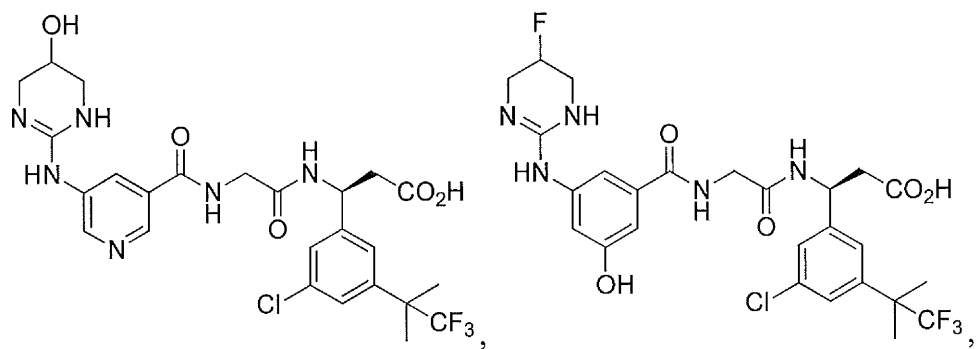
10

20

30



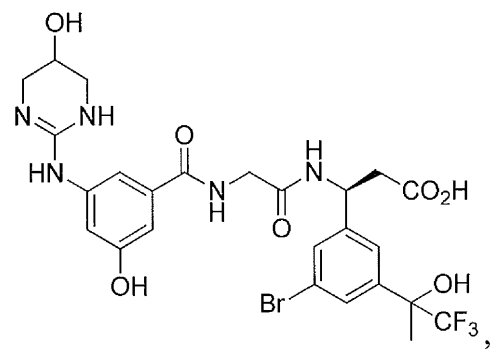
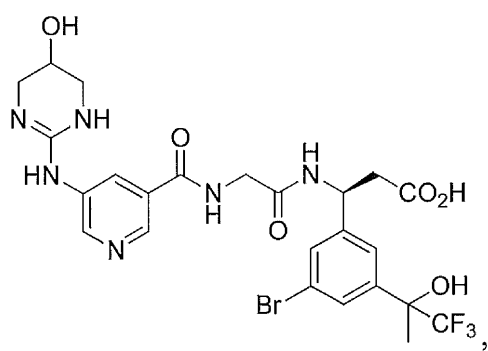
CC(C)(O)c1ccc(cc1NC(=O)NC(=O)NC(=O)c2ccn(c2)N3CNC(O)C3)C(=O)OCC(C)(O)c1ccc(C#N)cc1[C@@H](C(=O)NCC(=O)Nc2ccnc(C(F)N)n2)c3ccncc3CC(C)(O)c1ccc(NC(=O)NC(=O)Nc2ccn(C3CC(O)N3)c2)c(Br)c1



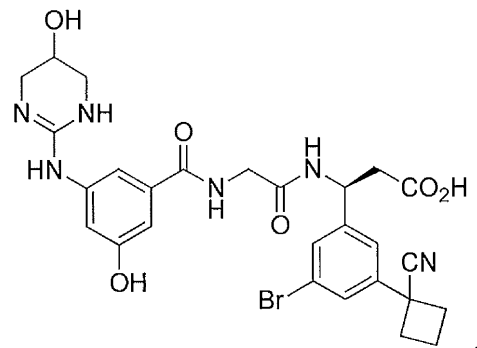
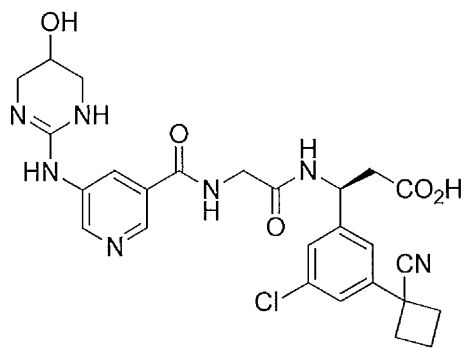
10

20

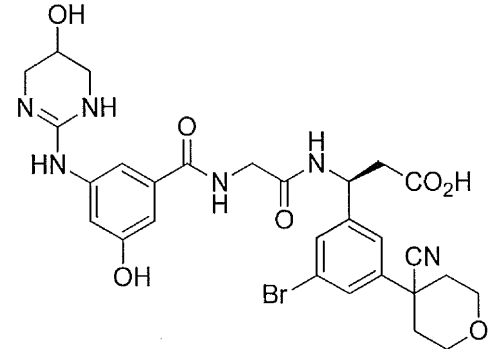
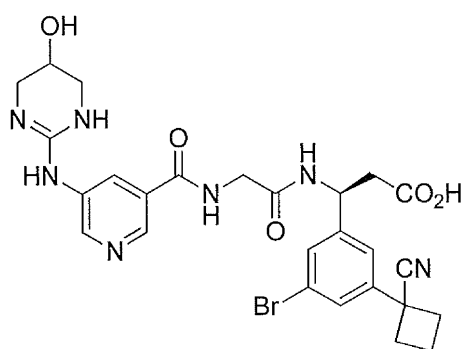
30



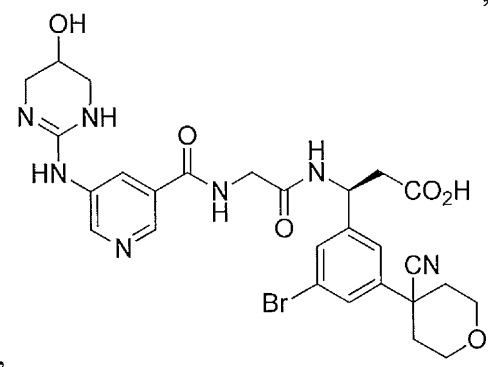
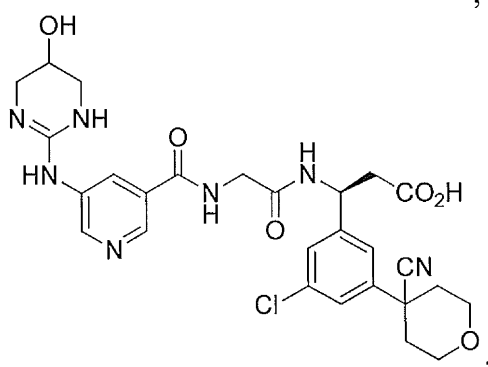
10

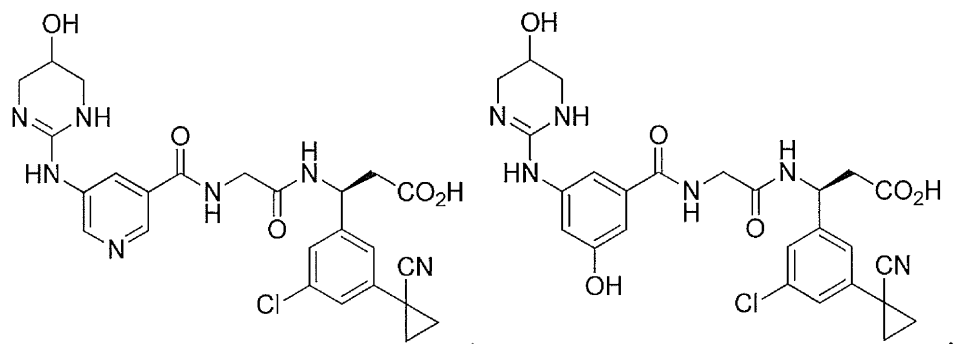


20

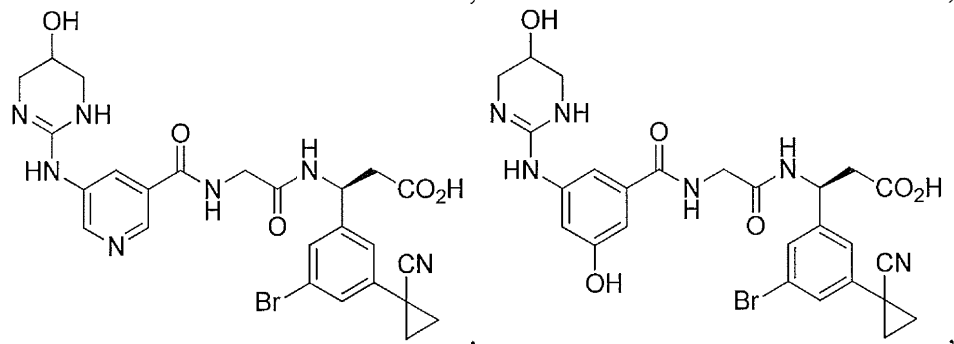


30

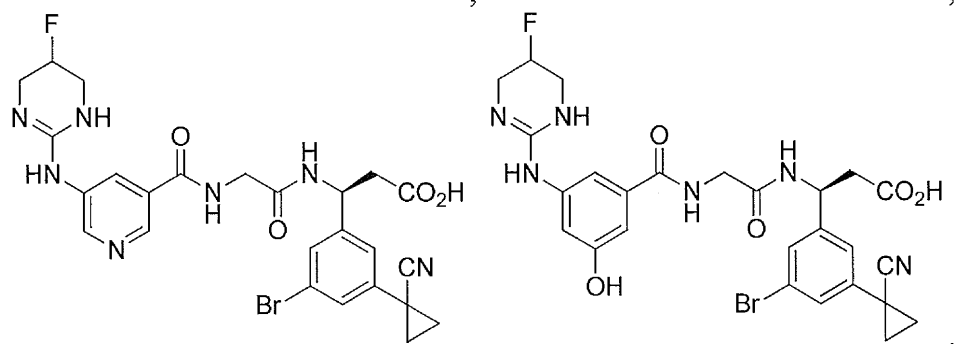




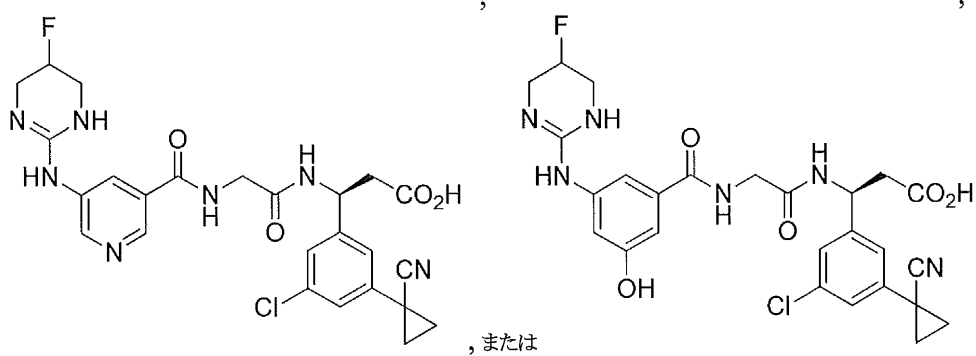
10



20



30

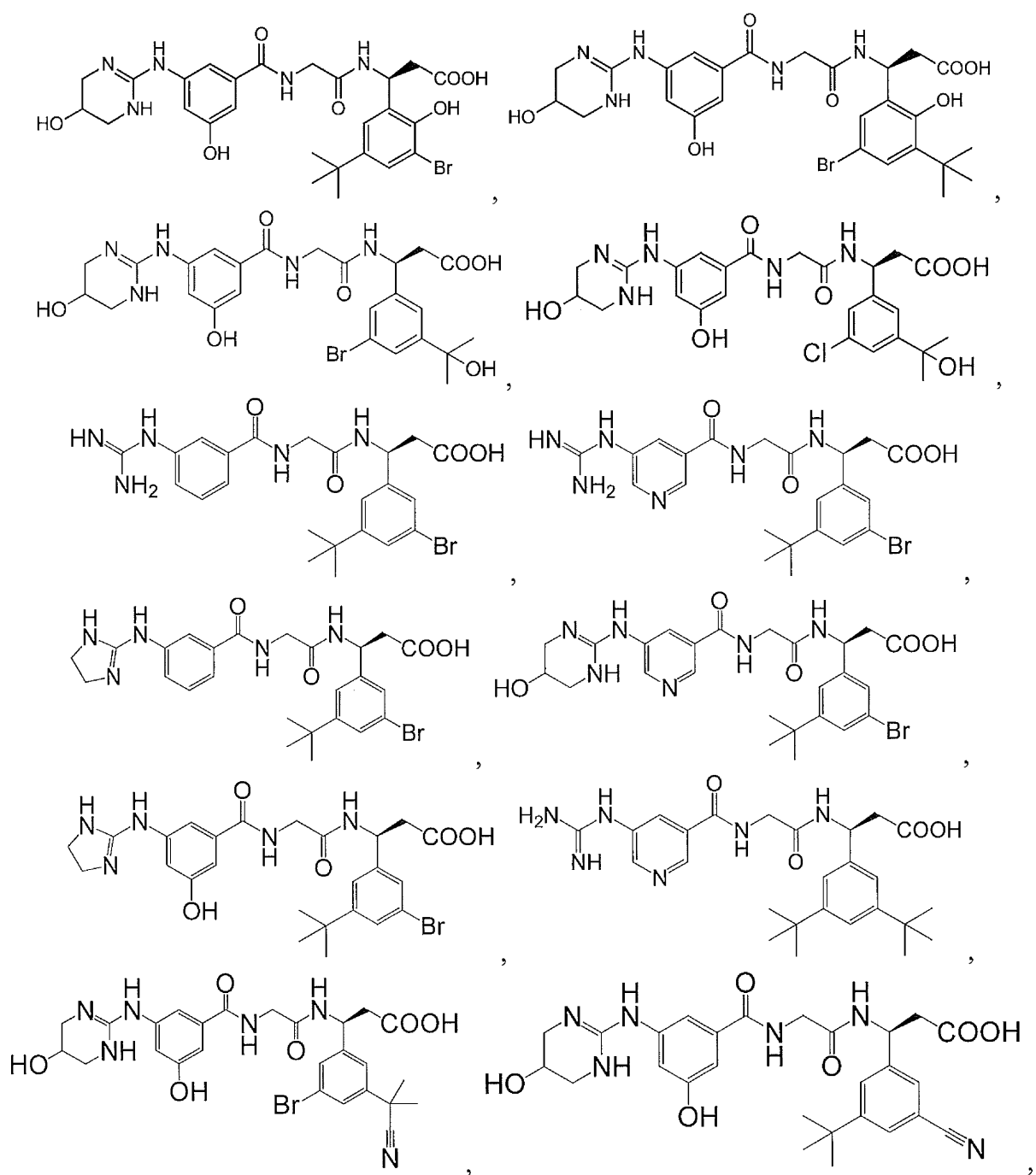


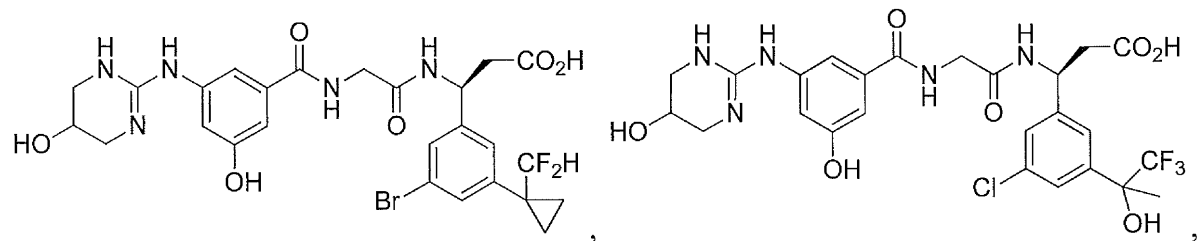
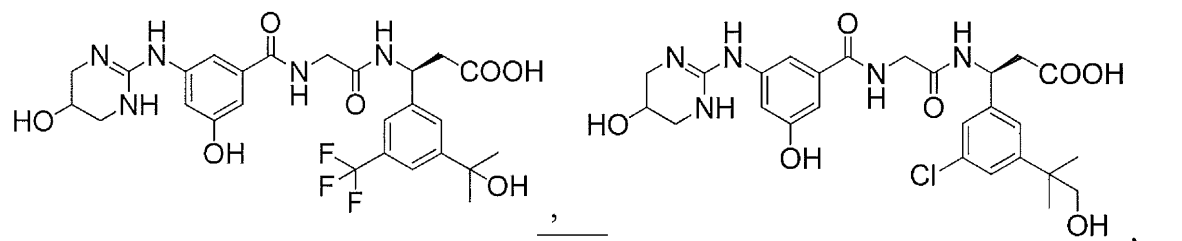
,または

## 【請求項 12】

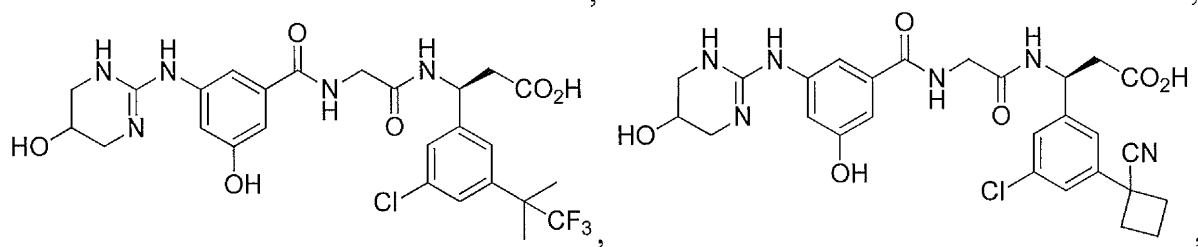
下記式としてさらに定義される請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：

40

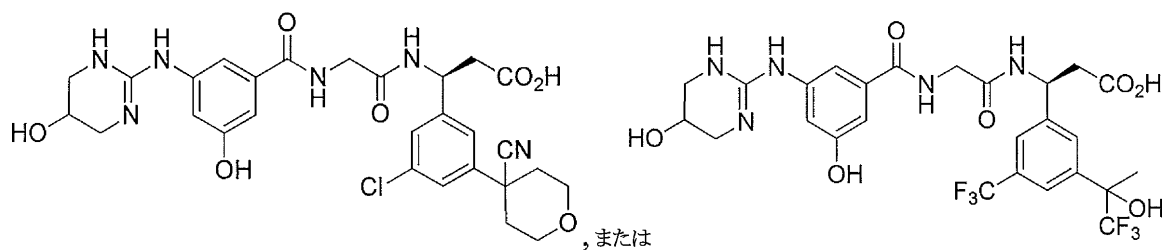




10



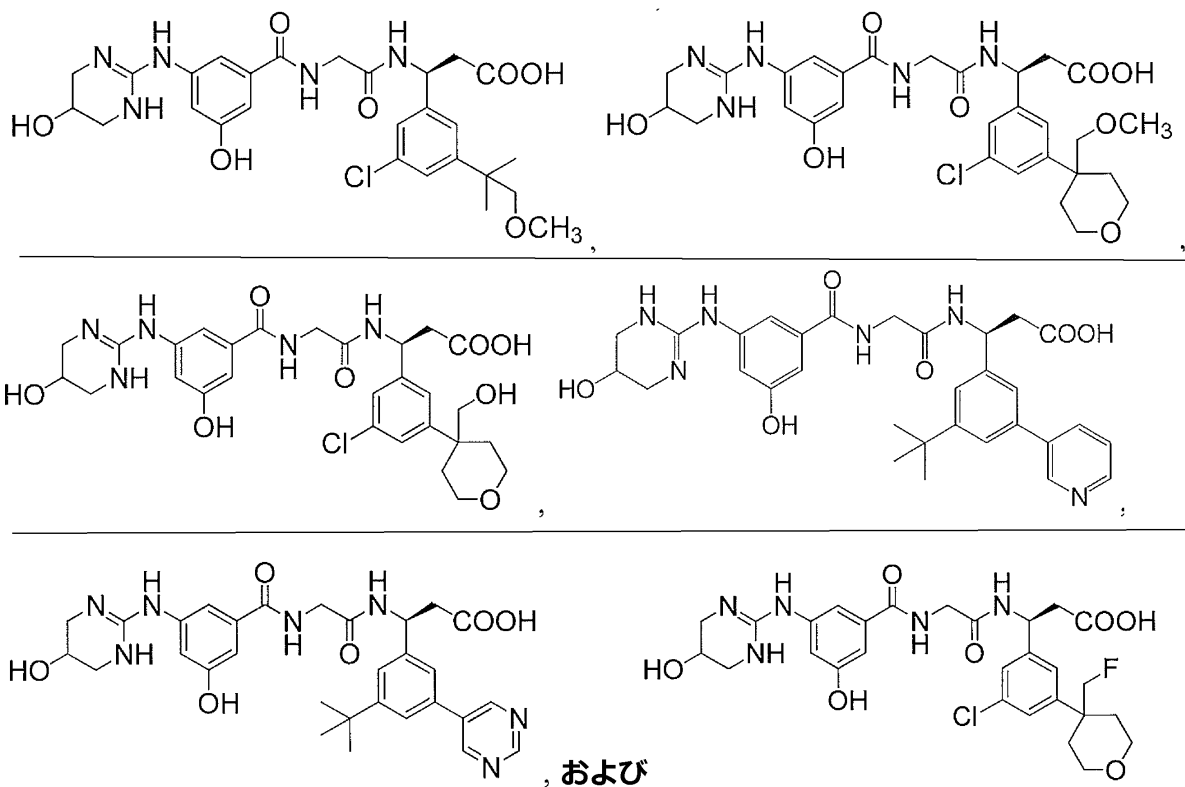
20



30

## 【請求項 13】

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：



。

【請求項 14】

a) 請求項1～13のいずれか一項記載の化合物；および

b) 賦形剤

を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2012年7月18日出願の米国仮出願第61/673,058号および2013年2月13日出願の米国仮出願第61/764,443号の恩典を主張し、いずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

I. 発明の分野

本発明は、薬学、医学および細胞生物学の分野に関する。より具体的には、血管新生および線維症の病理過程を媒介するインテグリン群のアンタゴニストとしての特に例外的な生物活性を有する、インテグリン受容体アンタゴニストとして有用な薬学的剤(化合物)に関する。したがって、これらの化合物は、そのようなインテグリンが媒介する状態をこれらのインテグリンに対する阻害または拮抗によって処置するための薬学的組成物および方法において有用である。

【背景技術】

【0003】

II. 関連技術の説明

インテグリンは、他の細胞および細胞外マトリックスとの細胞相互作用を媒介する細胞膜内在性タンパク質のファミリーである。インテグリンファミリーのメンバーの約3分の1が、それらの同族タンパク質リガンドの配列内に含まれる特異的アミノ酸モチーフであるアルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)に直接結合する。RGD配列を含むペプチド、およびRGD配列を模倣する合成小分子化合物が、これらのインテグリン受容体に程度の異なる特異性で結合可能であり、それにより正常な生理的リガンドへの結合を阻害することが

、当技術分野において証明された(Millard et al., 2011)。そのような薬剤による処置の生物学的効果は、特定のインテグリンまたはインテグリンの組み合わせがある期間にわたって体組織中でどの程度阻害されるかを決定する、構造に反映される固有の分子特性に依存している。

#### 【0004】

多くのヒト疾患は、それに寄与する2つの共通の病態メカニズム、すなわち血管新生および線維症の一方または両方を特徴とする。RGD結合性インテグリンの異なるサブセットが、これらの二つの過程を進行させる上で主要な役割を有していることから、血管新生および線維症に対する同時拮抗作用には、いくつかの標的インテグリンに強力に結合可能な薬剤が必要である。これとは対照的に、単一のインテグリンに特異的に結合するように設計された薬剤は、より制限された作用機序が理由で、いくつかの用途では有効性がより低いことがある。

#### 【0005】

血管新生を促進する上で役割を有することが示されたインテグリンとしては  $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$  および  $\alpha_5\beta_1$  が挙げられる。当初、 $\alpha_v\beta_3$  および  $\alpha_v\beta_5$  は、角膜モデルまたは絨毛尿膜モデルにおけるそれぞれbFGFおよびVEGF誘発血管新生のメディエーターとして記述された。最近、これらのインテグリンを欠くマウスを使用した試験のデータは、やはり  $\alpha_5\beta_1$  の重要な機能的役割を裏付けている。インテグリン  $\alpha_5\beta_1$  (VLA-5としても知られる) は、「古典的フィブロネクチン受容体」としばしば呼ばれており、これはこの細胞外マトリックスタンパク質とのその相互作用が十分に特徴づけられたことを反映している。 $\alpha_5\beta_1$  を発現する細胞は、9番目および10番目のIII型フィブロネクチンリピートを包含する領域内でフィブロネクチンに結合し、後者のリピートは、インテグリン結合に決定的なRGDモチーフを含む。 $\alpha_5\beta_1$  は、フィブロネクチン以外にも、フィブリノーゲン、変性コラーゲンおよびフィブリリン-1を含む他のRGD含有細胞外マトリックスタンパク質と相互作用することが報告された(Bax et al., 2003; Perdih, 2010; Suehiro et al., 2000)。これらのリガンドは、組織中での創傷治癒応答の一部として細胞が設ける暫定的マトリックスの成分である。この応答の主要成分は血管新生(新たな血管の形成)および線維症(瘢痕形成)であり、これらは急性傷害の治癒に有益であるが、多くの疾患状況では有害でありうる。

#### 【0006】

RGD結合性インテグリンのアンタゴニストは、血管新生または線維症を病理の主要部分として有するヒト疾患の処置に有用なはずである。特に、血管新生における  $\alpha_5\beta_1$  の重要な役割は、数多くの試験によって裏付けられている。例えば、このインテグリンを欠くマウスは、10~11日目の胚性致死を、胚体および胚体外の両方の脈管構造の欠損を含む表現型と共に示す(Yang et al., 1993)。bFGF、IL-8、TGF およびTNF などの血管新生サイトカインはインビトロおよびインビボでの内皮細胞上での  $\alpha_5\beta_1$  発現を上方制御し、免疫組織化学的検査は、様々な種類のヒト腫瘍生検材料および動物中異種移植腫瘍の血管中で  $\alpha_5\beta_1$  およびフィブロネクチンの両方の染色が等しく増加したことを示す(Collo, 1999; Kim et al., 2000)。 $\alpha_5\beta_1$  を特異的に阻害するモノクローナル抗体、および  $\alpha_5\beta_1$  阻害剤として記述された化合物は、いくつかの実験モデルにおいて血管新生を有意に減少させる(Kim et al., 2000; Bhaskar et al., 2007; Livant et al., 2000; Zahn et al., 2009)。

#### 【0007】

$\alpha_5\beta_1$  発現は、内皮に限局されるものではないことから、血管新生に加えて他の機能的役割を有する。 $\alpha_5\beta_1$  は、線維芽細胞、造血および免疫細胞、平滑筋細胞、上皮細胞、ならびに腫瘍細胞を含む多くの細胞型において異なる程度で発現される。腫瘍細胞上での発現は腫瘍の増殖および転移の進行に関係している(Adachi et al., 2000; Blase et al., 1995; Danen et al., 1994; Edward, 1995)。ヒト線維芽細胞中で、 $\alpha_5\beta_1$  は運動性および生存を促進する(Lobert et al., 2010)。膀胱細胞中で、 $\alpha_5\beta_1$  は結合組織増殖因子と相互作用することで接着、遊走および線維化を刺激する(Gao and Brigstock, 2006)。 $\alpha_5\beta_1$  の薬理的拮抗作用によって、インビトロでのヒト網膜上皮細胞の付着、遊走および



増殖が阻害され、網膜剥離を有するウサギに硝子体内投与した際に網膜細胞の増殖および瘢痕化が減少することが示された(Li et al., 2009; Zahn et al., 2010)。

【0008】

vファミリーの複数のRGD結合性インテグリンは、潜在型線維症促進性サイトカインTGFの生物学的活性化を促進することに関係している。これは、特にv6およびv8、ならびにv1、v3およびv5による潜伏関連ペプチド(LAP)への結合によって媒介される。これらのインテグリン相互作用はいずれも、LAPに含まれるアミノ酸配列arg-gly-asg(RGD)に決定的に依存している。実際、RGD配列中に変異を含むマウスは、サイトカイン活性化の能力がなく、TGFヌルマウスを表現型模写する。TGFを活性化する可能性を有する複数のインテグリンの同時阻害が、ある範囲の線維症状態を予防または処置するための特定の有用性を有しうると予想される。さらに、そのような広域インテグリンアンタゴニストは、血管新生および線維症の両方の同時調節に特に有用でありうる。

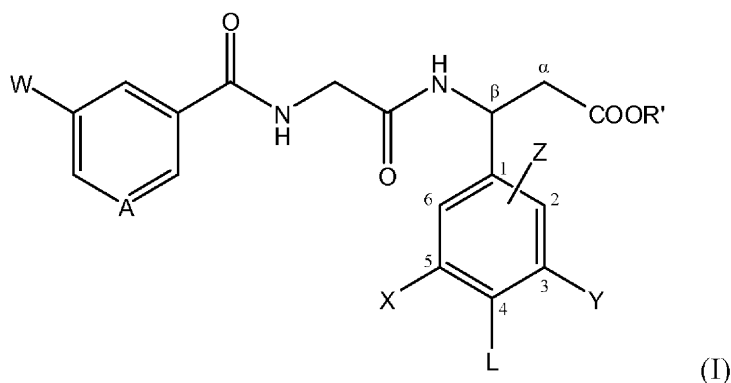
【発明の概要】

【0009】

本開示は、新規インテグリン受容体アンタゴニスト、薬学的組成物、ならびにそれらの製造のための方法、およびそれらの使用のための方法を提供する。

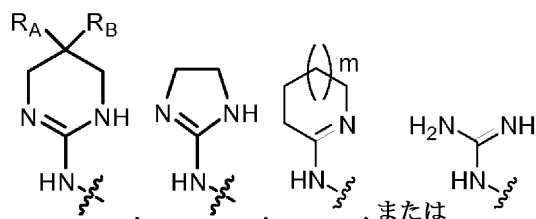
【0010】

いくつかの局面では、本発明は、下記式の化合物または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体を提供する：

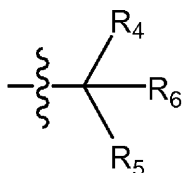


(I)

式中、Wは

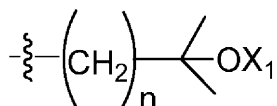


であり、式中、 $R_A$ は-Hまたは-Fであり; $R_B$ は-H、-OH、-NH<sub>2</sub>、-F、-CNまたはアルコキシ(C<sub>8</sub>)であり、ここで、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり;mは0~3であり;AはC-R'またはNであり、ここでR'は-H、-OH、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-C(=O)R<sub>2</sub>または-N(R<sub>1</sub>)(C=O)R<sub>3</sub>、あるいはアルコキシ(C<sub>8</sub>)、アシルオキシ(C<sub>8</sub>)、アルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;ここでR<sub>1</sub>は-H、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;R<sub>2</sub>はアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;R<sub>3</sub>はアルキル(C<sub>8</sub>)、アリール(C<sub>8</sub>)、アラルキル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;R'は-H、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;Xは以下であり:水素、ハロまたはシアノ;アルキル(C<sub>12</sub>)、アルコキシ(C<sub>12</sub>)、アリール(C<sub>12</sub>)、アラルキル(C<sub>12</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>12</sub>)、アリールオキシ(C<sub>12</sub>)、アシルオキシ(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン;- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル(C<sub>6</sub>)、ここでn'は0~3であるか;

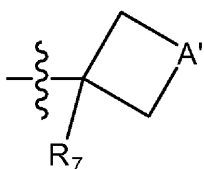


、式中、 $R_4$ および $R_5$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O$ -アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_6$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_6$ は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C-8)}$ または $-NH_2$ であるか;

10

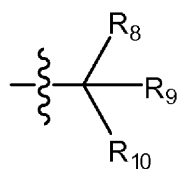


、式中、 $n$ は1または2であり、 $X_1$ は $-H$ またはアルキル $_{(C-8)}$ であるか;あるいは



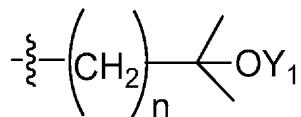
、式中、 $A'$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、アルカンジイル $_{(C-6)}$ またはアルコキシジイル $_{(C-8)}$ であり; $R_7$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル $_{(C-8)}$ 、アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり; $Y$ は以下であり:  $t$ -ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル;

20

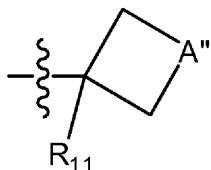


、式中、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O$ -アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_{10}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C-8)}$ または $-NH_2$ であるか;

30



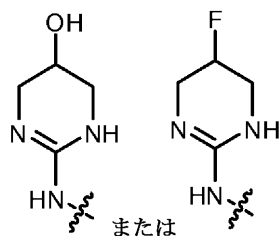
、式中、 $n'$ は1または2であり、 $Y_1$ は $-H$ またはアルキル $_{(C-8)}$ であるか;あるいは



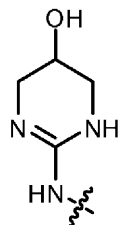
40

、式中、 $A''$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、アルカンジイル $_{(C-6)}$ またはアルコキシジイル $_{(C-8)}$ であり; $R_{11}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル $_{(C-8)}$ 、アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり; $L$ は水素、ヒドロキシまたはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり; $Z$ は水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、 $W$ が

50

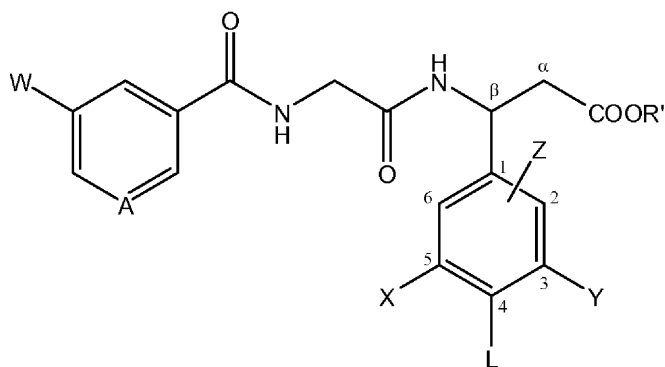


である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



10

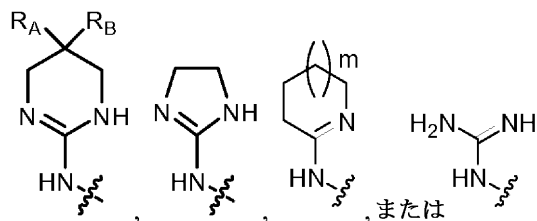
であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。いくつかの態様では、本化合物は、下記式または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される：



(IA)

20

式中、Wは

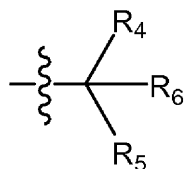


30

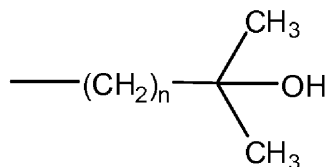
であり、式中、 $R_A$ は-Hまたは-Fであり; $R_B$ は-H、-OH、-NH<sub>2</sub>、-F、-CNまたはアルコキシ(C<sub>8</sub>)であり、ここで、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり;mは0~3であり;AはC-R'またはNであり、ここでR'は-H、-OH、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-C(=O)R<sub>2</sub>または-N(R<sub>1</sub>)(C=O)R<sub>3</sub>、あるいはアルコキシ(C<sub>8</sub>)、アシルオキシ(C<sub>8</sub>)、アルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;ここでR<sub>1</sub>は-H、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;R<sub>2</sub>はアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;R<sub>3</sub>はアルキル(C<sub>8</sub>)、アリール(C<sub>8</sub>)、アラルキル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;R'は-H、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;Xは以下であり:水素、ハロまたはシアノ;アルキル(C<sub>12</sub>)、アルコキシ(C<sub>12</sub>)、アリール(C<sub>12</sub>)、アラルキル(C<sub>12</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>12</sub>)、アリールオキシ(C<sub>12</sub>)、アシルオキシ(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン;- (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル(C<sub>6</sub>)、ここでn'は0~3であるか;

40

50

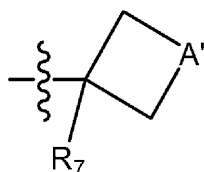


、式中、 $R_4$ および $R_5$ はそれぞれ独立してアルキル $(C_{1-8})$ または置換アルキル $(C_{1-8})$ であり; $R_6$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $(C_{1-8})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ またはアルコキシ $(C_{1-8})$ であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ $CF_3$ である場合、 $R_6$ は $OH$ であるか;



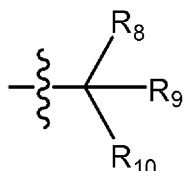
10

、式中、 $n$ は1または2であるか; あるいは



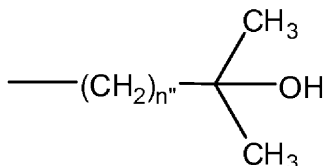
20

、式中、 $A'$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル $(C_{1-6})$ またはアルコキシジイル $(C_{1-8})$ であり; $R_7$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $(C_{1-8})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ またはアルコキシ $(C_{1-8})$ であり; $Y$ は以下であり:  $t$ -ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル;

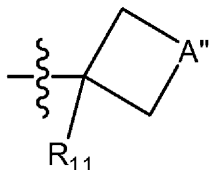


、式中、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立してアルキル $(C_{1-8})$ または置換アルキル $(C_{1-8})$ であり; $R_{10}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $(C_{1-8})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ またはアルコキシ $(C_{1-8})$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $OH$ であるか;

30

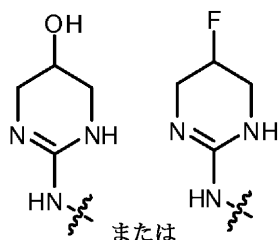


、式中、 $n''$ は1または2であるか; あるいは

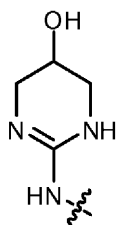


40

、式中、 $A''$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル $(C_{1-6})$ またはアルコキシジイル $(C_{1-8})$ であり; $R_{11}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル $(C_{1-8})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ またはアルコキシ $(C_{1-8})$ であり; $L$ は水素、ヒドロキシまたはアルコキシ $(C_{1-8})$ であり; $Z$ は水素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、 $W$ が

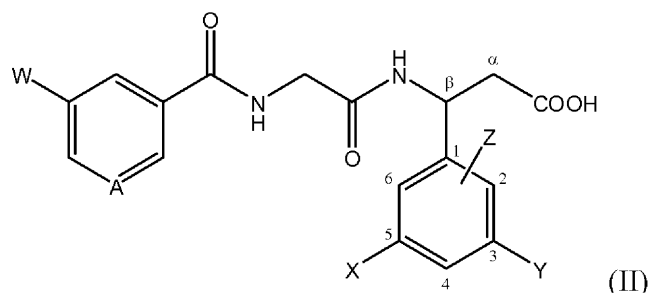


である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



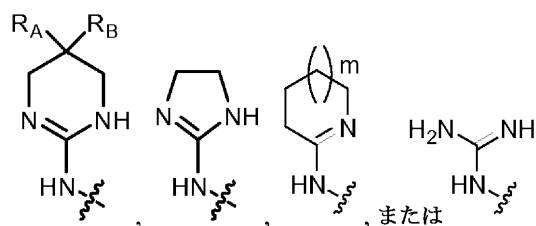
10

であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブロモまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。いくつかの態様では、本化合物は、下記式または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される：



20

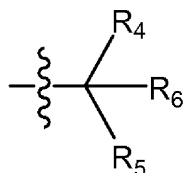
式中、Wは



30

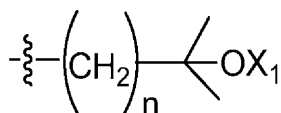
であり、式中、 $R_A$ は-Hまたは-Fであり; $R_B$ は-H、-OH、-NH<sub>2</sub>、-F、-CNまたはアルコキシ( $C_{8}$ )であり、ここで、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり; $m$ は0~3であり;AはC-R'  
'またはNであり、ここでR'は-H、-OH、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-C(=O)R<sub>2</sub>または-N(R<sub>1</sub>)(C=O)R<sub>3</sub>、あるいはアルコキシ( $C_{8}$ )、アシルオキシ( $C_{8}$ )、アルキルアミノ( $C_{8}$ )、ジアルキルアミノ( $C_{8}$ )、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;ここでR<sub>1</sub>は-H、アルキル( $C_{8}$ )または置換アルキル( $C_{8}$ )であり; $R_2$ はアルキルアミノ( $C_{8}$ )、ジアルキルアミノ( $C_{8}$ )、ヘテロシクロアルキル( $C_{8}$ )、ヘテロアリール( $C_{8}$ )、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり; $R_3$ はアルキル( $C_{8}$ )、アリール( $C_{8}$ )、アラルキル( $C_{8}$ )、ヘテロアリール( $C_{8}$ )、ヘテロシクロアルキル( $C_{8}$ )、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;Xは以下であり：水素、ハロまたはシアノ;アルキル( $C_{12}$ )、アルコキシ( $C_{12}$ )、アリール( $C_{12}$ )、アラルキル( $C_{12}$ )、ヘテロアリール( $C_{8}$ )、ヘテロシクロアルキル( $C_{12}$ )、アリールオキシ( $C_{12}$ )、アシルオキシ( $C_{12}$ )、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン;- (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル( $C_{6}$ )、ここでn'は0~3であるか;

40

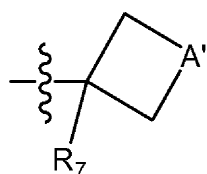


、式中、 $R_4$ および $R_5$ はそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり; $R_6$ は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ-CH<sub>2</sub>Fである場合、 $R_6$ は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>であるか;

10

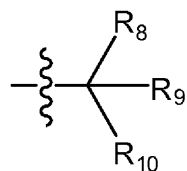


、式中、 $n$ は1または2であり、 $X_1$ は-Hまたはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか;あるいは



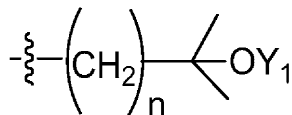
20

、式中、 $A'$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、-CF<sub>2</sub>-、-O-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり; $R_7$ は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり; $Y$ は以下であり:t-ブチル;

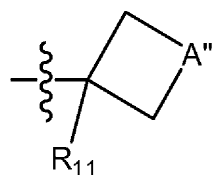


、式中、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり; $R_{10}$ は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CFH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ-CH<sub>2</sub>Fである場合、 $R_{10}$ は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>であるか;

30

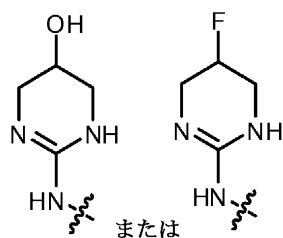


、式中、 $n$ は1または2であり、 $Y_1$ は-Hまたはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか;あるいは

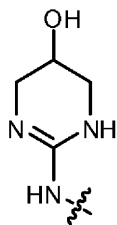


40

、式中、 $A''$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、-O-、-CF<sub>2</sub>-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり; $R_{11}$ は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり; $Z$ は水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、 $W$ が

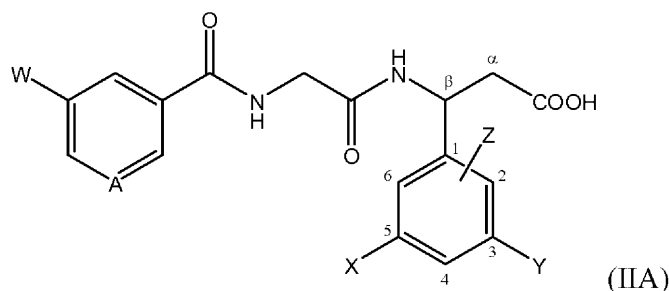


である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



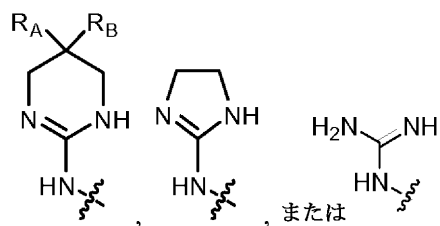
10

であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブロモまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。いくつかの態様では、本化合物は、下記式または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される：



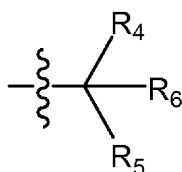
20

式中、Wは



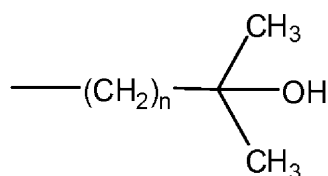
30

であり、式中、 $R_A$ は-Hまたは-Fであり; $R_B$ は-H、-OH、-Fであり、ここで、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり;AはC-R'またはNであり、ここでR'は-H、-OHであり、Xは以下であり：ハロ、t-ブチル、 $CF_3$ 、 $CF_2H$ またはシアノ；



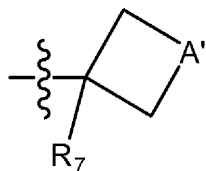
40

、式中、 $R_4$ および $R_5$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ または置換アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_6$ は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $_{(C-8)}$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれCF<sub>3</sub>である場合、 $R_6$ はOHであるか；

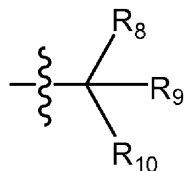


50

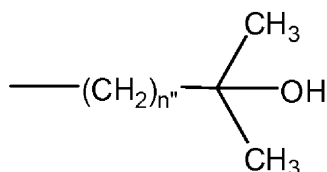
、式中、nは1または2であるか;あるいは



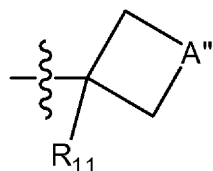
、式中、A'は、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル<sub>(C 6)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C 8)</sub>であり;R<sub>7</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C 8)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたはアルコキシ<sub>(C 8)</sub>であり;Yは以下であり:t-ブチル;



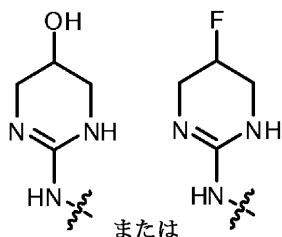
、式中、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ独立してアルキル<sub>(C 8)</sub>または置換アルキル<sub>(C 8)</sub>であり;R<sub>10</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C 8)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたはアルコキシ<sub>(C 8)</sub>であるが、但し、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>がそれぞれCF<sub>3</sub>である場合、R<sub>10</sub>はOHであるか;



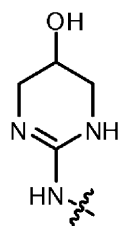
、式中、n''は1または2であるか;あるいは




、式中、A''は、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル<sub>(C 6)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C 8)</sub>であり;R<sub>11</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C 8)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたはアルコキシ<sub>(C 8)</sub>であり;Zは水素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、Wが



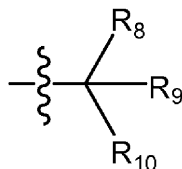
である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。いくつかの態様では、と表示された炭素原子はR配置である。他の態様で



は、 と表示された炭素原子はS配置である。いくつかの態様では、Yは

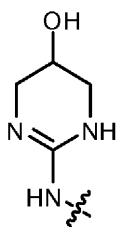


であり、式中、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_{10}$ は $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C-8)}$ または $-NH_2$ である。

10

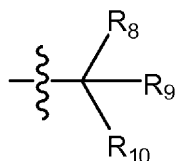
【 0 0 1 1 】

いくつかの態様では、Wは



である。いくつかの態様では、AはC-OHである。他の態様では、AはNである。いくつかの態様では、Xはハロである。いくつかの態様では、Xはプロモである。他の態様では、Xはクロロである。他の態様では、Xはアルキル $_{(C-8)}$ または置換アルキル $_{(C-8)}$ である。いくつかの態様では、Xはt-ブチルである。他の態様では、Xは2-ヒドロキシ-イソプロピルである。他の態様では、Xは $-CF_3$ である。他の態様では、Xはシアノである。他の態様では、Xはヘテロアリールである。いくつかの態様では、Xはピリミジルである。他の態様では、Xはピリジルである。いくつかの態様では、Lは水素である。いくつかの態様では、Yはt-ブチルである。他の態様では、Yは2-ヒドロキシ-イソプロピルである。他の態様では、Yは

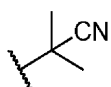
20



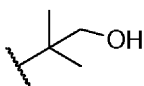
30

であり、式中、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_{10}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C-8)}$ または $-NH_2$ である。いくつかの態様では、 $R_8$ および $R_9$ はアルキル $_{(C-8)}$ である。いくつかの態様では、 $R_8$ および $R_9$ はメチルである。いくつかの態様では、 $R_{10}$ は $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ または $-CF_3$ である。他の態様では、 $R_{10}$ は $-CH_2O-CH_3$ である。他の態様では、Yは

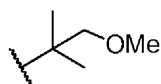
40



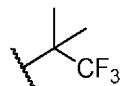
である。他の態様では、Yは



である。他の態様では、Yは

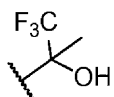


である。他の態様では、Yは

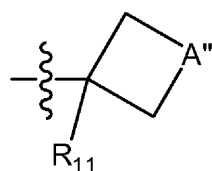


である。他の態様では、 $R_8$ はアルキル $_{(C-8)}$ である。他の態様では、 $R_8$ はメチルである。他の態様では、 $R_9$ は置換アルキル $_{(C-8)}$ である。他の態様では、 $R_9$ は $-CF_3$ である。他の態様では、 $R_{10}$ は $-OH$ である。他の態様では、Yは

10

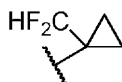


である。他の態様では、Yは



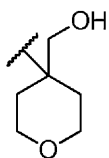
であり、式中、 $A''$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、アルカンジイル $_{(C-6)}$ またはアルコキシジイル $_{(C-8)}$ であり; $R_{11}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ である。いくつかの態様では、 $A''$ は共有結合である。他の態様では、 $A''$ はアルコキシジイル $_{(C-8)}$ である。いくつかの態様では、 $A''$ は $-CH_2OCH_2-$ である。他の態様では、 $A''$ はアルカンジイル $_{(C-6)}$ である。いくつかの態様では、 $A''$ は $-CH_2-$ である。他の態様では、 $R_{11}$ は $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-CF_2H$ または $-CFH_2$ である。いくつかの態様では、 $R_{11}$ は $-CH_2OCH_3$ である。他の態様では、Yは

20

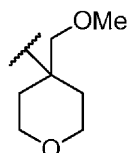


30

である。他の態様では、Yは

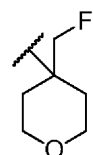


である。他の態様では、Yは

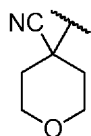


40

である。他の態様では、Yは



である。他の態様では、Yは



である。他の態様では、Yは

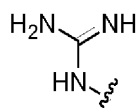


である。いくつかの態様では、Zは水素である。他の態様では、Zはヒドロキシであり、炭素原子2に結合している。他の態様では、Zはヒドロキシであり、炭素原子6に結合している。他の態様では、Zはフルオリドであり、炭素原子2に結合している。他の態様では、Zはフルオリドであり、炭素原子6に結合している。いくつかの態様では、R'は水素である。

10

【 0 0 1 2 】

他の態様では、Wは

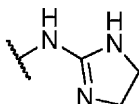


である。いくつかの態様では、AはC-OHである。他の態様では、AはC-Hである。他の態様では、AはNである。いくつかの態様では、R'は水素である。いくつかの態様では、Lは水素である。いくつかの態様では、Zは水素である。いくつかの態様では、Yはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、Yはt-ブチルである。いくつかの態様では、Xはハロゲンである。いくつかの態様では、Xはプロモである。他の態様では、Xはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。他の態様では、Xはt-ブチルである。

20

【 0 0 1 3 】

いくつかの態様では、Wは

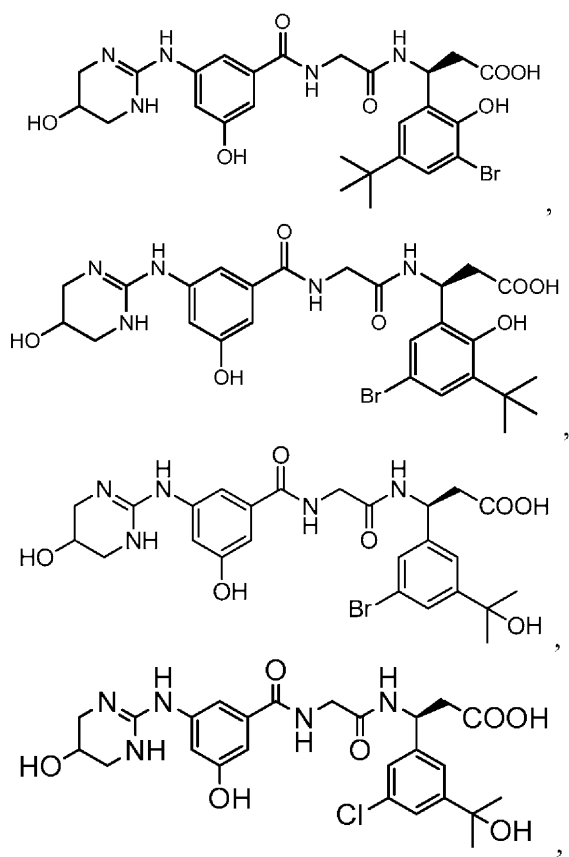


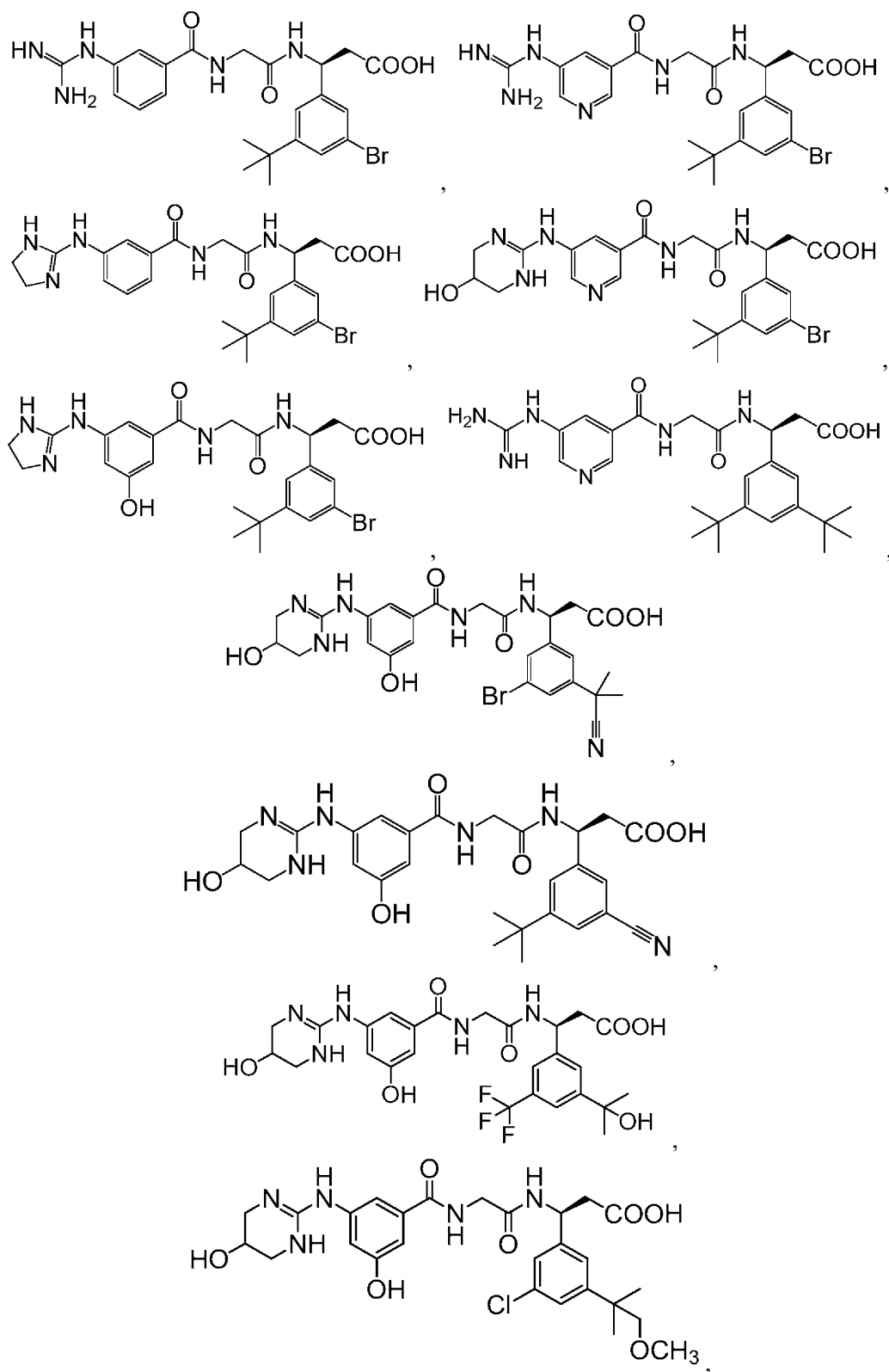
である。いくつかの態様では、AはC-OHである。他の態様では、AはC-Hである。いくつかの態様では、R'は水素である。いくつかの態様では、Lは水素である。いくつかの態様では、Zは水素である。いくつかの態様では、Yはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、Yはt-ブチルである。いくつかの態様では、Xはハロゲンである。いくつかの態様では、Xはプロモである。

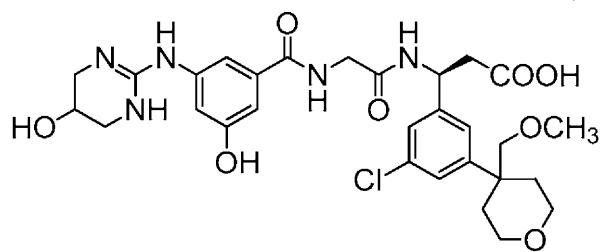
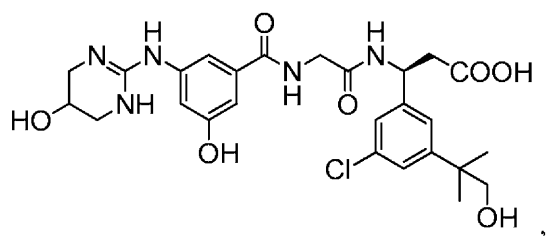
30

【 0 0 1 4 】

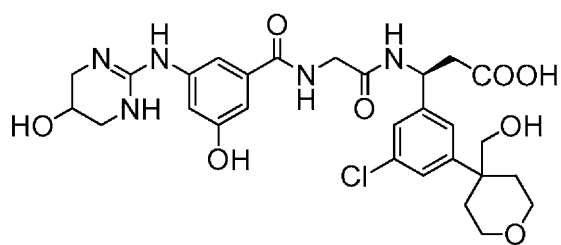
いくつかの態様では、本化合物は、下記式または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。



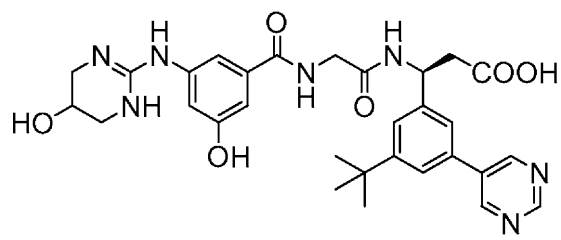
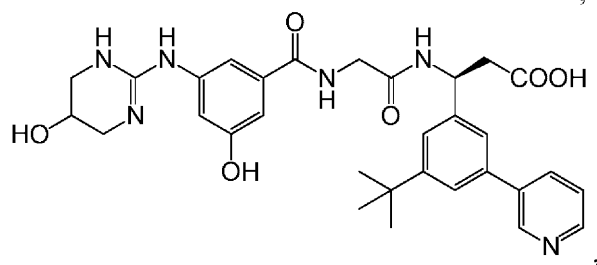




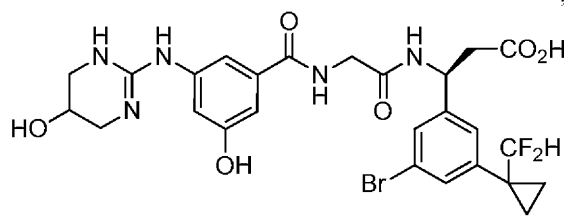
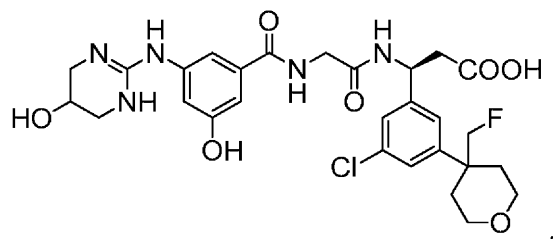
10



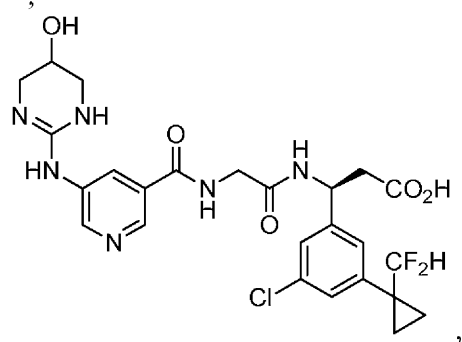
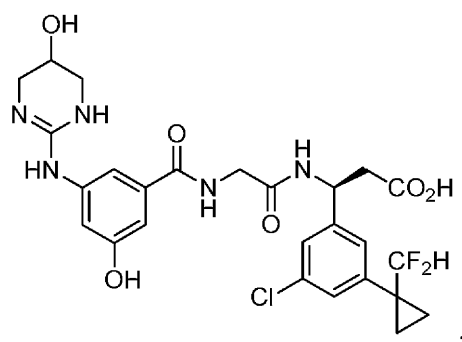
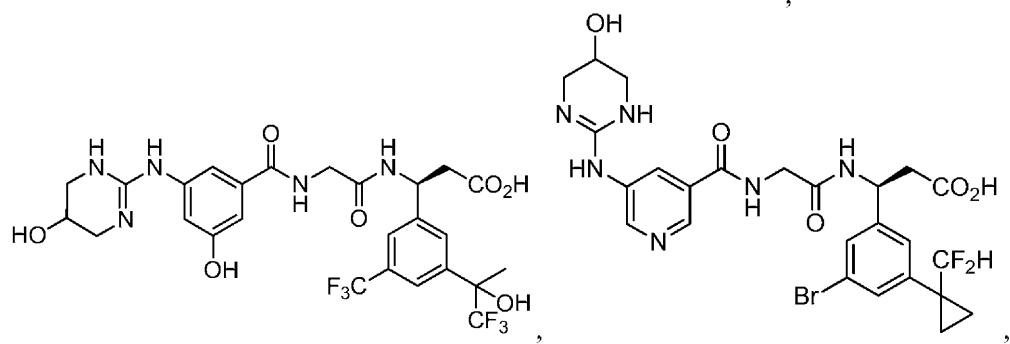
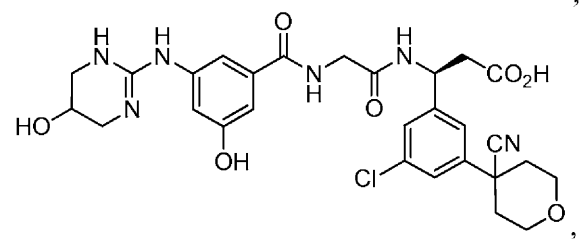
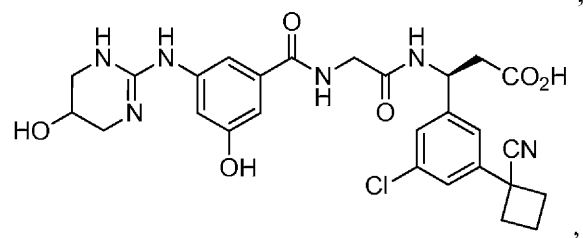
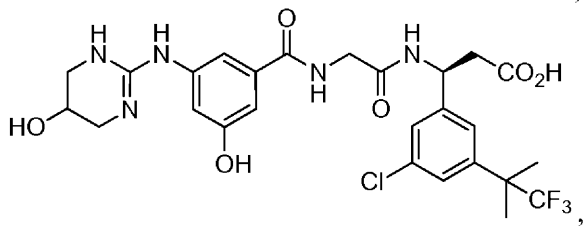
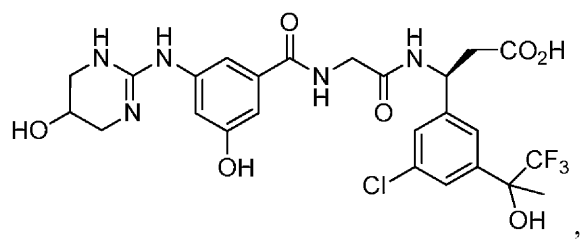
20



30

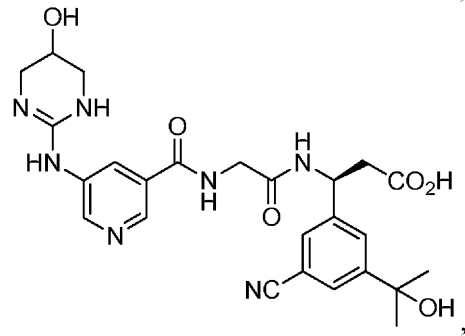
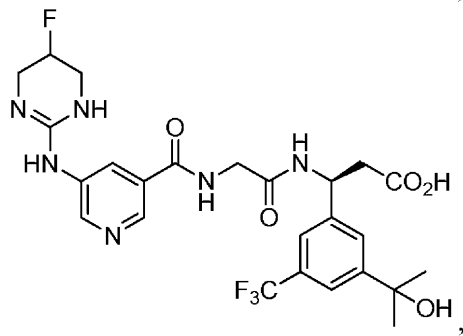
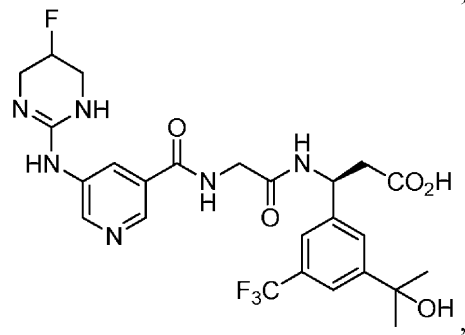
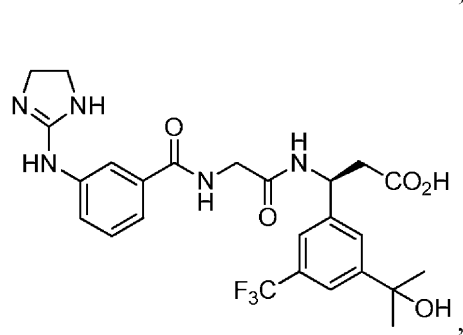
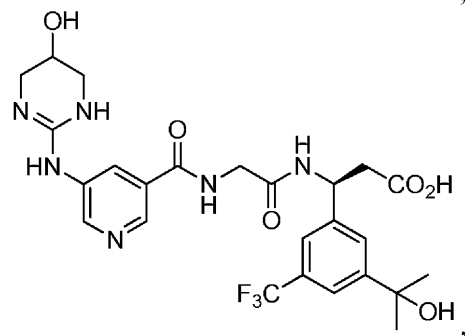
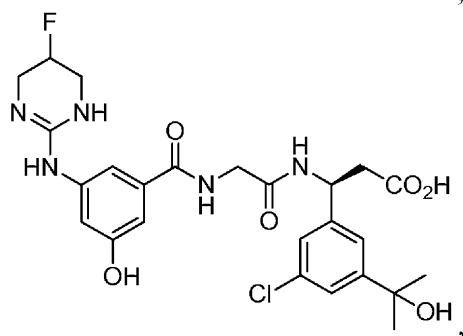
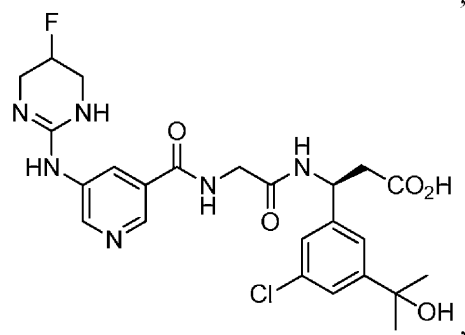
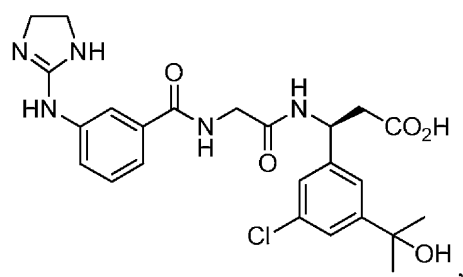
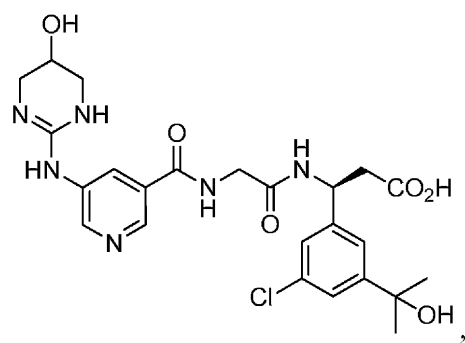
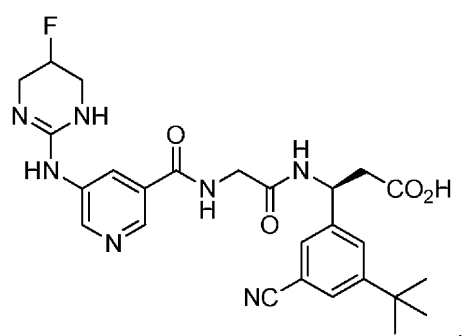


40



40



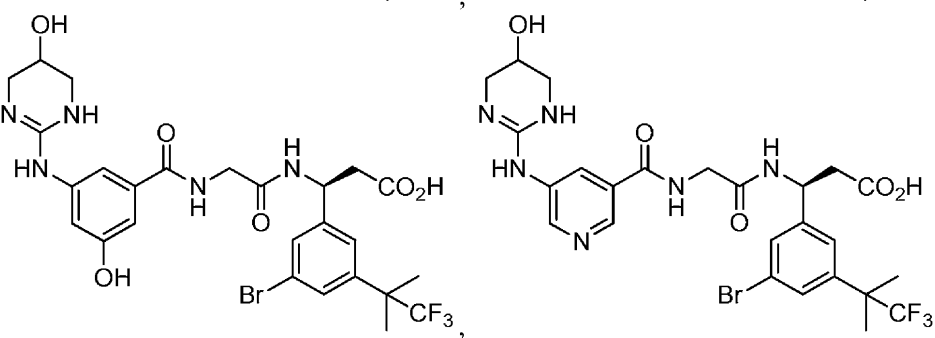
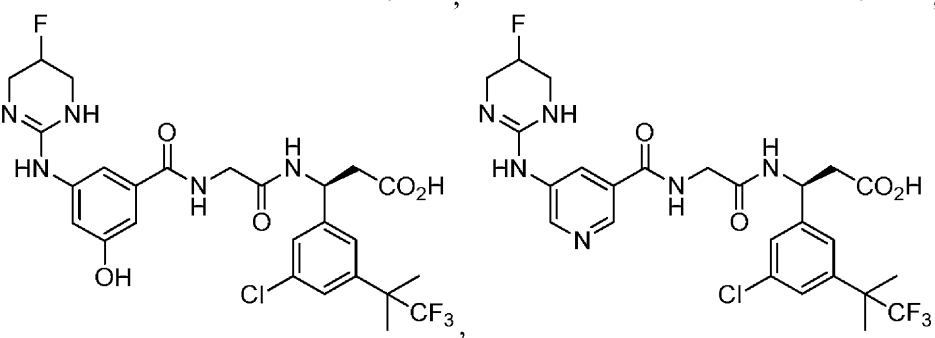
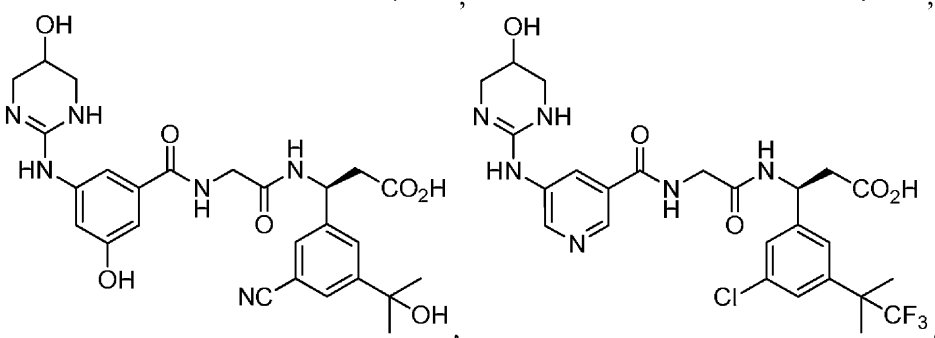
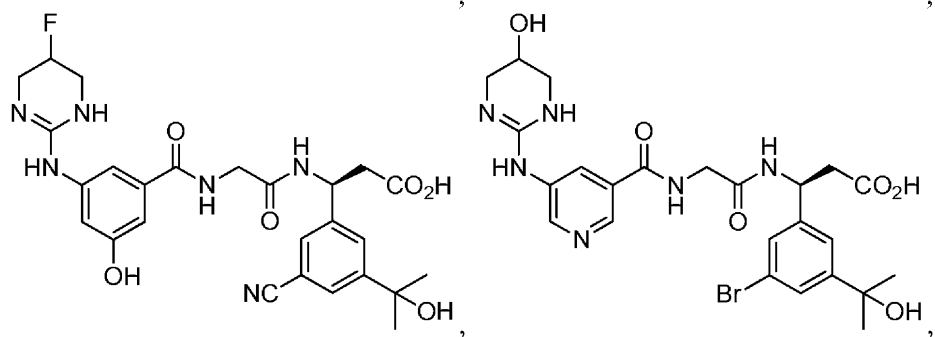
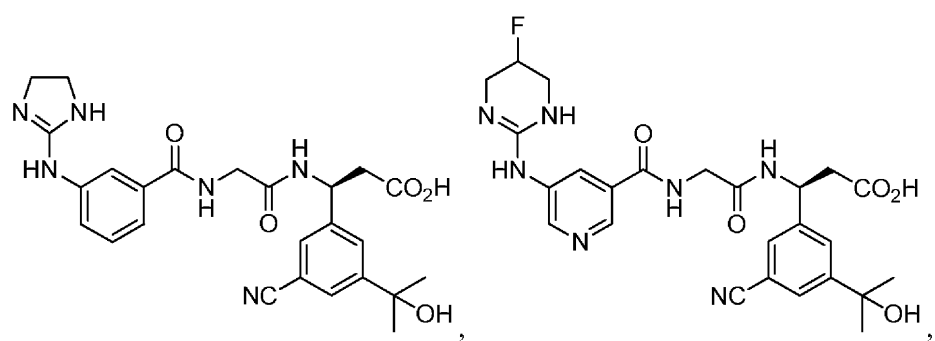


10

20

30

40

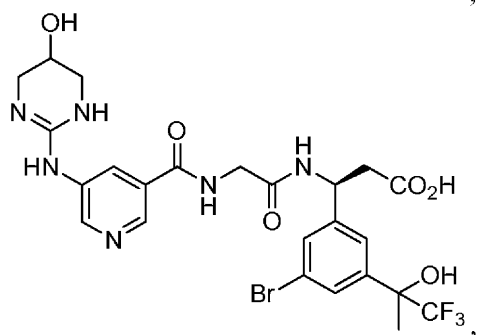
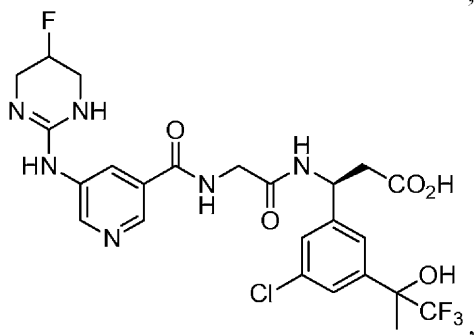
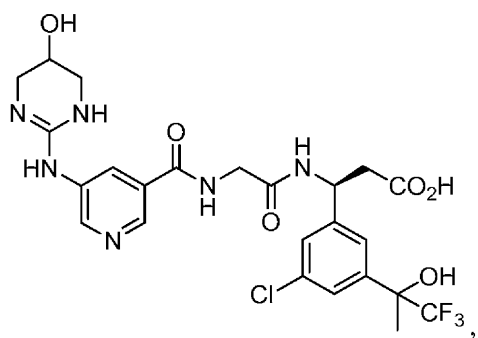
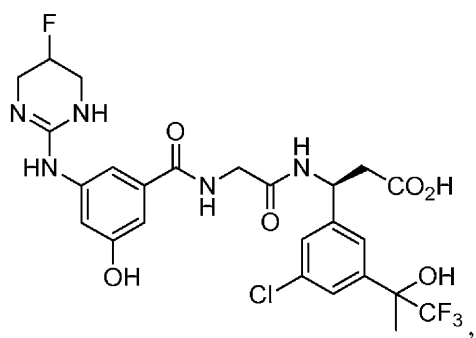


10

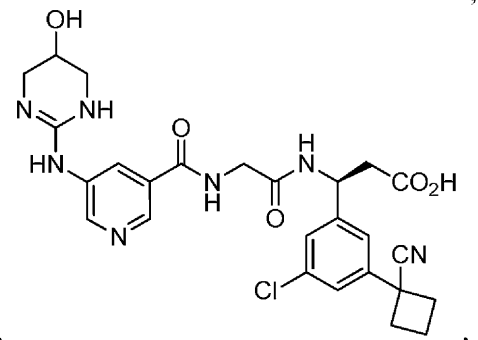
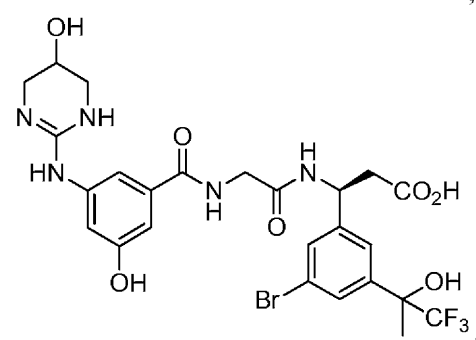
20

30

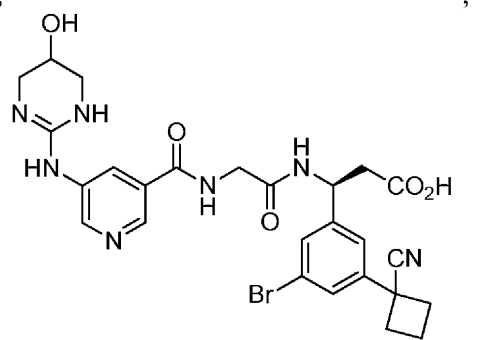
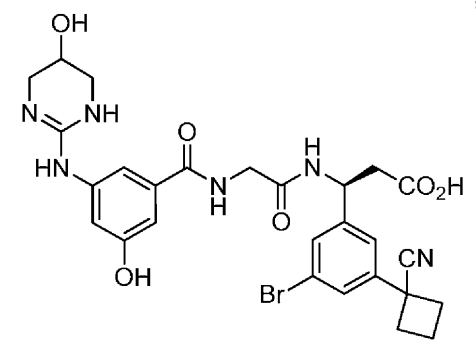
40



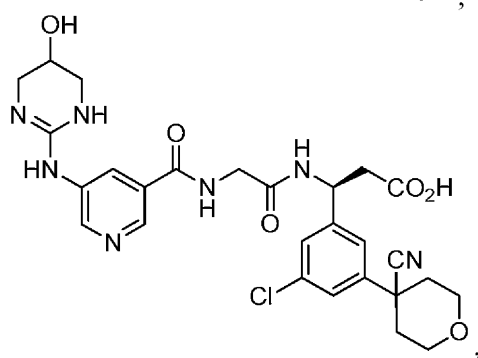
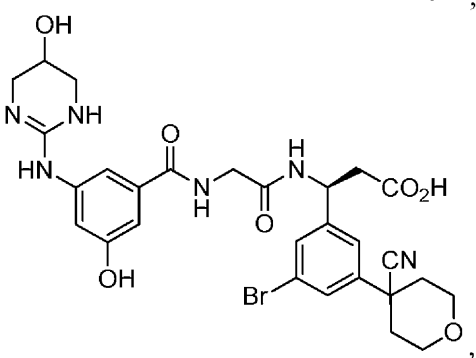
10



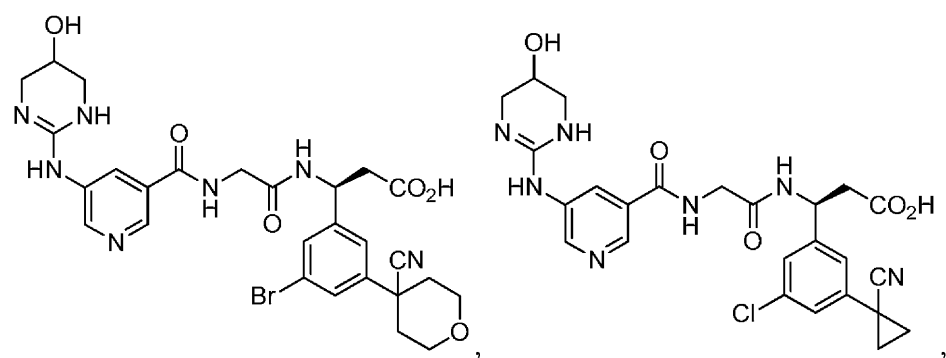
20



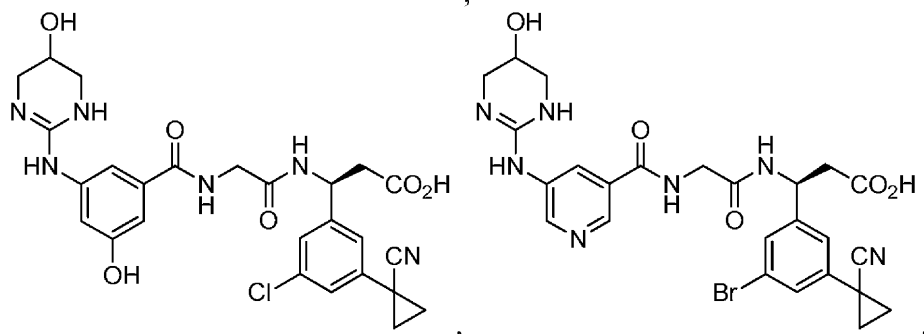
30



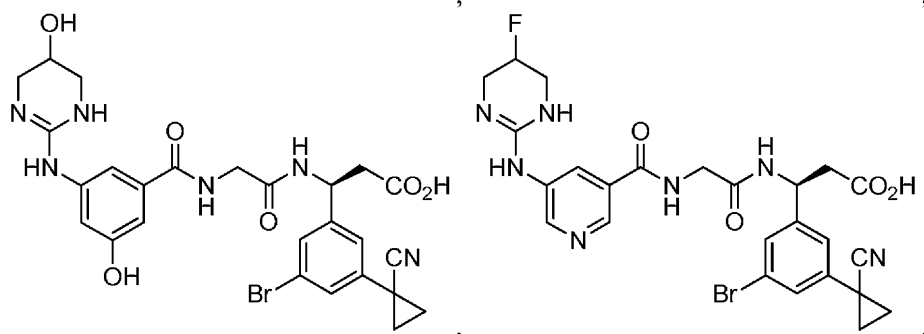
40



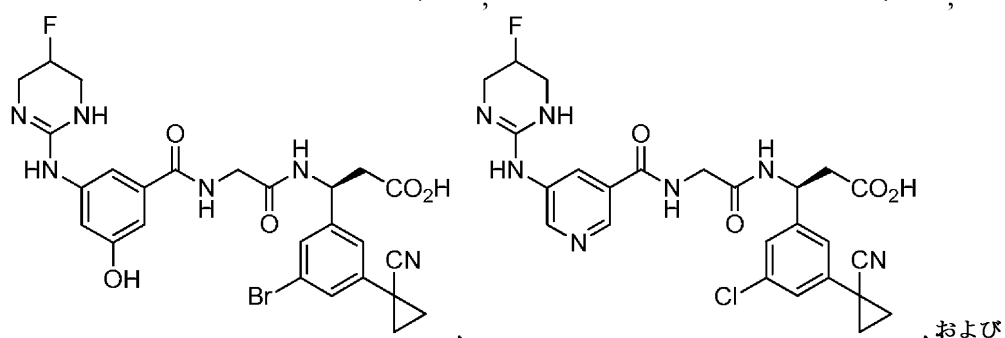
10



20



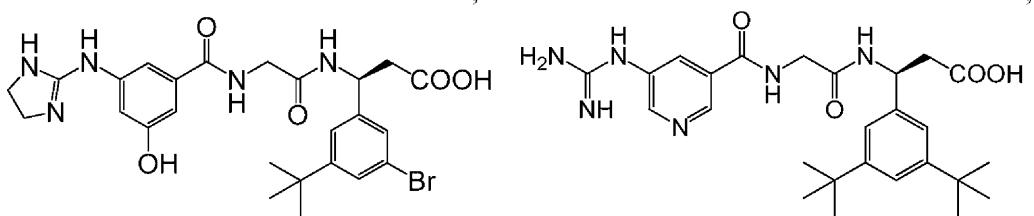
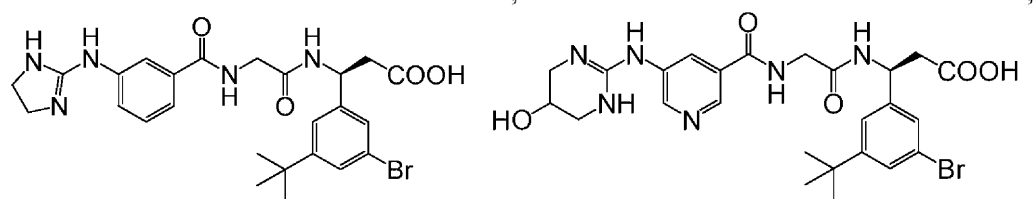
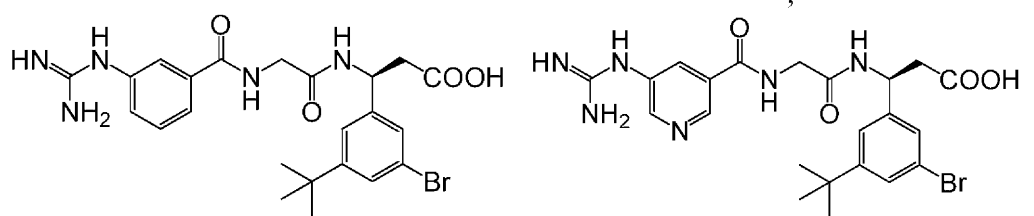
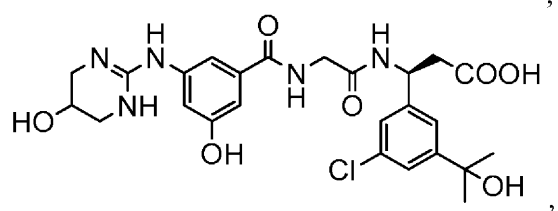
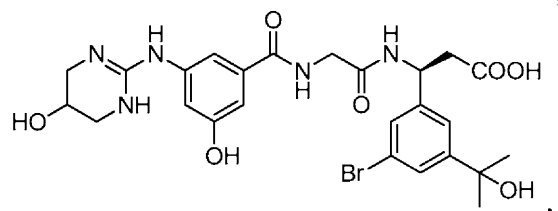
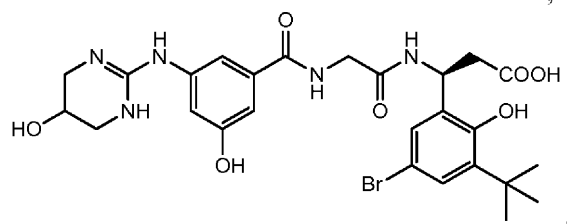
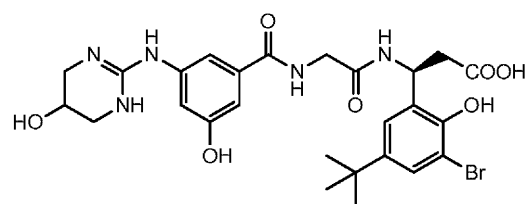
30



40

【 0 0 1 5 】

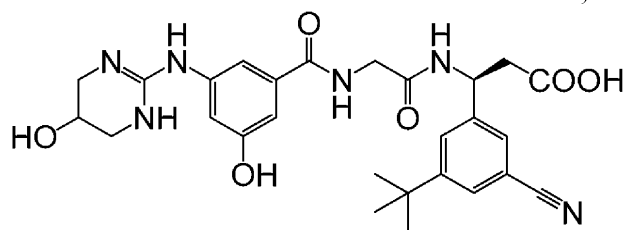
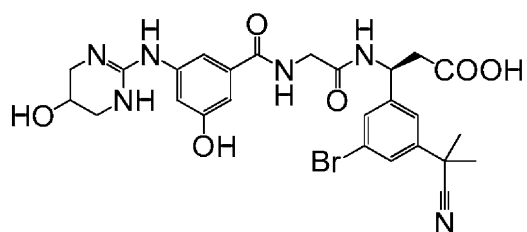
他の態様では、本化合物は、下記式または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。



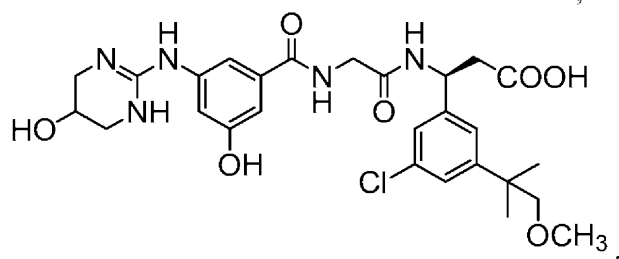
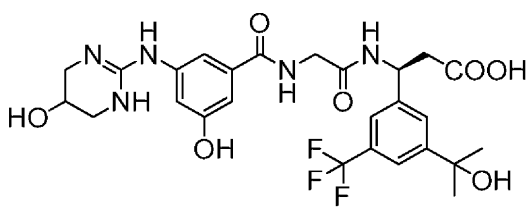
10

20

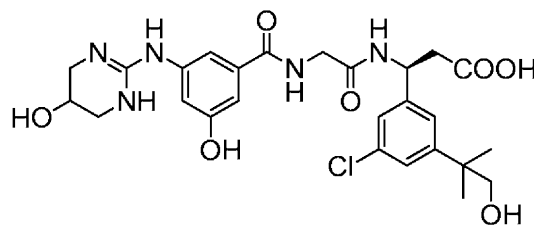
30



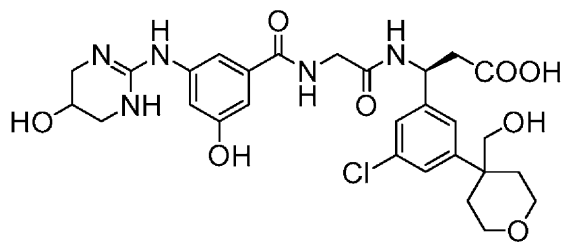
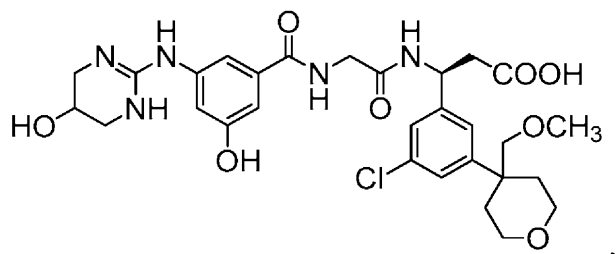
10



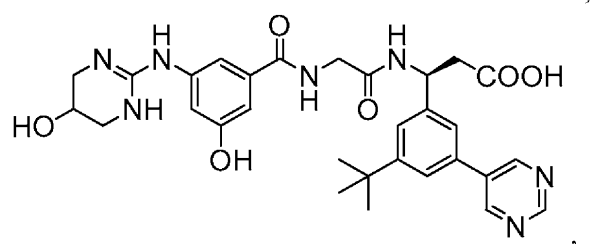
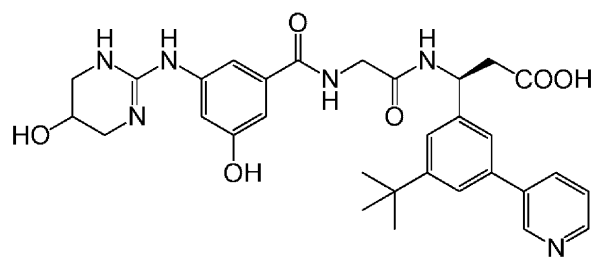
20



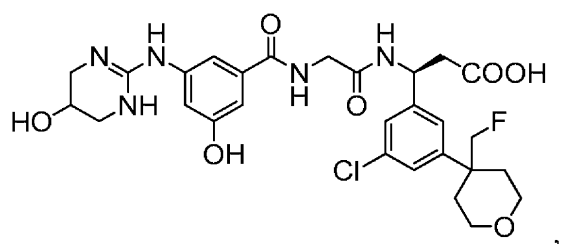
30



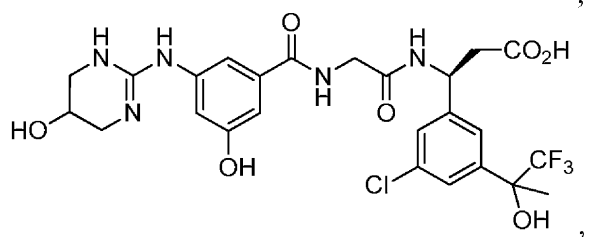
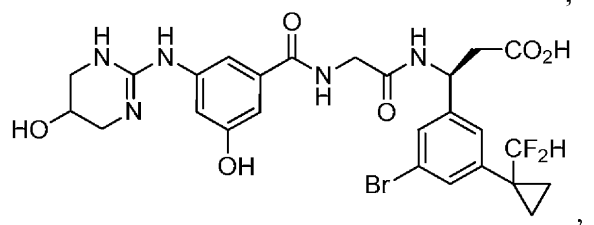
40



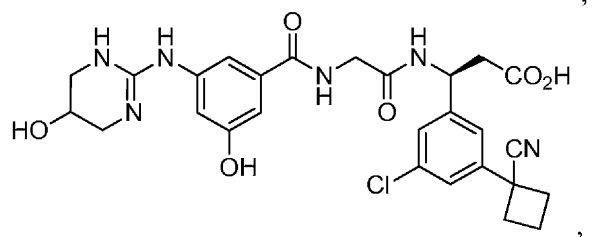
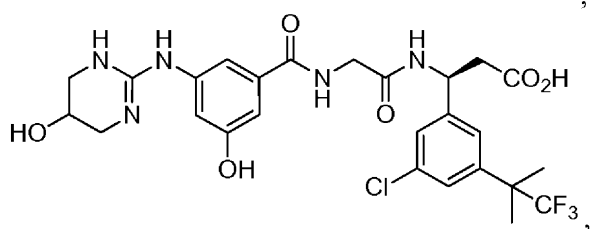
10



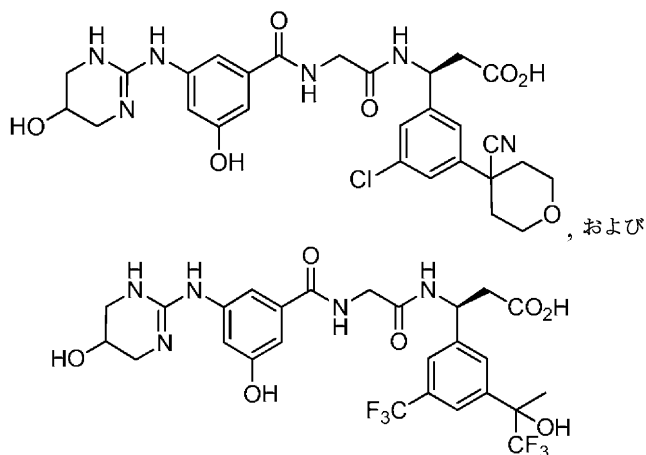
20



30



40



10

## 【 0 0 1 6 】

いくつかの態様では、表Aに示す式を有する請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体。

## 【 0 0 1 7 】

別の局面では、本発明は、a) 本発明の化合物；およびb) 賦形剤を含む、薬学的組成物を提供する。

## 【 0 0 1 8 】

さらに別の局面では、本発明は、疾患または障害を処置および/または予防することを必要とする患者においてそれを行う方法であって、該疾患または障害を処置および/または予防するために十分な量で本発明の化合物を該患者に投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様では、疾患または障害は血管新生に関連している。他の態様では、疾患または障害は線維症に関連している。他の態様では、疾患または障害は線維症および/または血管新生に関連している。他の態様では、疾患または障害は肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症および脾線維症、強皮症、瘢痕化、未熟児網膜症、家族性滲出性硝子体網膜症、増殖性硝子体網膜症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、がん、骨粗鬆症、自己免疫疾患、腫瘍随伴体液性高カルシウム血症、パジェット病、歯周病、乾癬、関節炎、再狭窄、ならびに感染症である。他の態様では、疾患または障害は肺線維症である。他の態様では、疾患または障害は肝線維症である。他の態様では、疾患または障害は心線維症である。他の態様では、疾患または障害は腎線維症である。他の態様では、疾患または障害は脾線維症である。他の態様では、疾患または障害は強皮症である。他の態様では、疾患または障害は瘢痕化である。いくつかの態様では、瘢痕化は皮膚瘢痕化である。他の態様では、瘢痕化は網膜瘢痕化である。他の態様では、瘢痕化は角膜瘢痕化である。他の態様では、疾患または障害は未熟児網膜症である。他の態様では、疾患または障害は家族性滲出性硝子体網膜症である。他の態様では、疾患または障害は増殖性硝子体網膜症である。他の態様では、疾患または障害は黄斑変性である。他の態様では、疾患または障害は糖尿病性網膜症である。他の態様では、疾患または障害はがんである。いくつかの態様では、がんは固形腫瘍増殖または異常増殖を含む。他の態様では、がんは腫瘍転移を含む。いくつかの態様では、がんは膀胱がん、血液がん、骨がん、脳がん、乳がん、中枢神経系がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、生殖器がん、尿生殖器がん、頭部がん、腎がん、喉頭がん、肝がん、肺がん、筋組織がん、頸部がん、口腔粘膜もしくは鼻粘膜がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、皮膚がん、脾臓がん、小腸がん、大腸がん、胃がん、精巣がんまたは甲状腺がんである。他の態様では、がんは細胞腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫または精上皮腫である。他の態様では、疾患または障害は骨粗鬆症である。他の態様では、疾患または障害は自己免疫疾患である。いくつかの態様では、自己免疫障害は多発性硬化症である。他の態様では、疾患または障害は腫瘍随伴体液性高カルシウム血症である。他の態様では、疾患または障害はパジェット病である。他の態様では、疾患または障害は歯周病である。他の態様では、疾患または障害は乾癬である。他の態様では、疾患または障害は関節炎である。いくつかの態様で

20

30

40

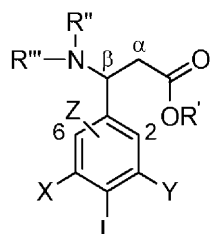
50



は、関節炎は関節リウマチである。他の態様では、疾患または障害は再狭窄である。他の態様では、疾患または障害は感染症である。いくつかの態様では、患者はヒト、サル、雌ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種である。他の態様では、患者はサル、雌ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはモルモットである。他の態様では、患者はヒトである。

【 0 0 1 9 】

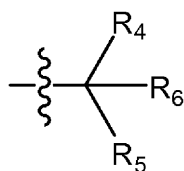
別の局面では、本発明は、下記式の化合物、またはその塩もしくは互変異性体を提供する：



10

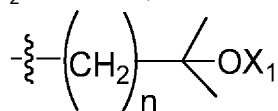
式中、R'は-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>およびシリルであり；R''およびR'''はそれぞれ独立して-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、置換アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシル、tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、カルバメート、カルボベンジルオキシまたはベンゾイルであり；Xは以下であり：水素、ハロまたはシアノ；アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アルコキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリールオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>、ここでn'は0~3であるか；

20

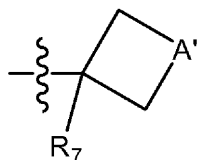


、式中、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；R<sub>6</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がそれぞれ-CF<sub>3</sub>である場合、R<sub>6</sub>は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>であるか；

30

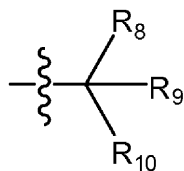


、式中、nは1または2であり、X<sub>1</sub>は-Hまたはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは



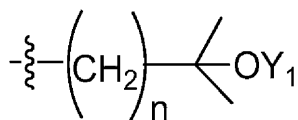
40

、式中、A'は、シクロプロパン環を形成する共有結合、-CF<sub>2</sub>-、-O-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；R<sub>7</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；Yは以下であり：t-ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル；

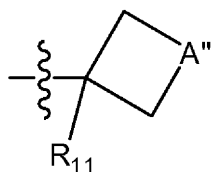


、式中、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_{10}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C-8)}$ または $-NH_2$ であるか;

10

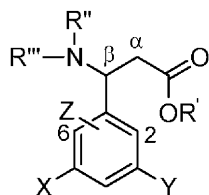


、式中、 $n'$ は1または2であり、 $Y_1$ は $-H$ またはアルキル $_{(C-8)}$ であるか;あるいは



20

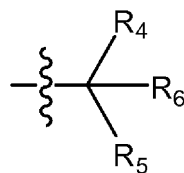
、式中、 $A''$ は、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、アルカンジイル $_{(C-6)}$ またはアルコキシジイル $_{(C-8)}$ であり; $R_{11}$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり; $L$ は水素、ヒドロキシまたはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり; $Z$ は水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合している。他の態様では、本発明は、下記式の化合物、またはその塩もしくは互変異性体を提供する:



30

式中、 $R'$ は $-H$ 、アルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ 、アルキルアリール $_{(C-12)}$ およびシリルであり; $R''$ および $R'''$ はそれぞれ独立して $-H$ 、アルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ 、アルキルアリール $_{(C-12)}$ 、置換アルキルアリール $_{(C-12)}$ 、アシル、*tert*-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、カルバメート、カルボベンジルオキシまたはベンゾイルであり; $X$ は以下であり: 水素、ハロまたはシアノ;アルキル $_{(C-12)}$ 、アルコキシ $_{(C-12)}$ 、アリール $_{(C-12)}$ 、アラルキル $_{(C-12)}$ 、ヘテロアリール $_{(C-8)}$ 、ヘテロシクロアルキル $_{(C-12)}$ 、アリールオキシ $_{(C-12)}$ 、アシルオキシ $_{(C-12)}$ 、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン; $-(CH_2)_n-$  $-CO_2-$ アルキル $_{(C-6)}$ 、ここで $n'$ は0~3であるか;

40



、式中、 $R_4$ および $R_5$ はそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ であり; $R_6$ は $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ である

50

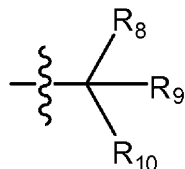
$$\sim \left( \text{CH}_2 \right)_n \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{OX}_1$$

A vertex diagram showing a wavy line on the left connected to a central point. From this point, three straight lines extend to the right, labeled  $R_8$  (top),  $R_9$  (middle), and  $R_{10}$  (bottom).

$$\text{---}\left(\text{CH}_2\right)_n\text{---}\text{C}(\text{---})\text{---OY}_1$$

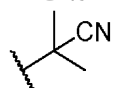
50

ロキシである。他の態様では、Zはヒドロキシルであり、2と表示された炭素に結合している。他の態様では、Zはヒドロキシルであり、6と表示された炭素に結合している。いくつかの態様では、Xはハロである。いくつかの態様では、Xはクロロである。他の態様では、Xはブromoである。他の態様では、Xはアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、Xはアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、Xはt-ブチルである。他の態様では、Xは置換アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、Xはトリフルオロメチルである。他の態様では、Xはヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、Xは3-ピリジニルである。他の態様では、Xは3-ピリミジニルである。他の態様では、Xはシアノである。いくつかの態様では、Yはt-ブチルである。他の態様では、Yは



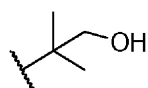
10

であり、式中、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり、R<sub>10</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CFH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>がそれぞれ-CF<sub>3</sub>である場合、R<sub>10</sub>は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>である。他の態様では、R<sub>8</sub>はアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、R<sub>8</sub>はメチルである。いくつかの態様では、R<sub>9</sub>はアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、R<sub>9</sub>はアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、R<sub>9</sub>はメチルである。他の態様では、R<sub>9</sub>は置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、R<sub>9</sub>はトリフルオロメチルである。いくつかの態様では、R<sub>10</sub>は-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、R<sub>10</sub>は-OHである。他の態様では、R<sub>10</sub>は-CNである。他の態様では、R<sub>10</sub>は-CH<sub>2</sub>OHである。他の態様では、R<sub>10</sub>は-CF<sub>3</sub>である。他の態様では、R<sub>10</sub>は-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。他の態様では、R<sub>10</sub>は-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>である。他の態様では、Yは2-ヒドロキシ-イソプロピルである。他の態様では、Yは



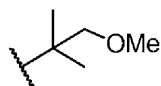
20

である。他の態様では、Yは

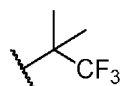


30

である。他の態様では、Yは

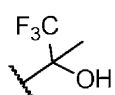


である。他の態様では、Yは

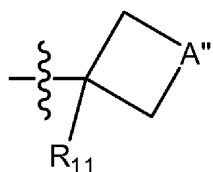


40

である。他の態様では、Yは

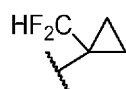


である。他の態様では、Yは



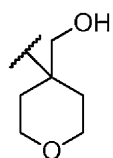
であり、式中、A''は、シクロプロパン環を形成する共有結合、-O-、-CF<sub>2</sub>、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；R<sub>11</sub>は-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、A''は、シクロプロパン環を形成する共有結合である。他の態様では、A''はアルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、A''は-CH<sub>2</sub>-である。他の態様では、A''はアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。いくつかの態様では、A''は-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-である。いくつかの態様では、R<sub>11</sub>は-CNである。他の態様では、R<sub>11</sub>は-CHF<sub>2</sub>である。他の態様では、R<sub>11</sub>は-CH<sub>2</sub>Fである。他の態様では、R<sub>11</sub>は-CH<sub>2</sub>OHである。他の態様では、R<sub>11</sub>は-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。他の態様では、R<sub>11</sub>は-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>である。他の態様では、Yは

10



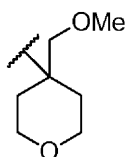
である。他の態様では、Yは

20

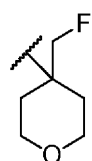


である。他の態様では、Yは

30

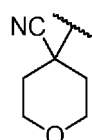


である。他の態様では、Yは



である。他の態様では、Yは

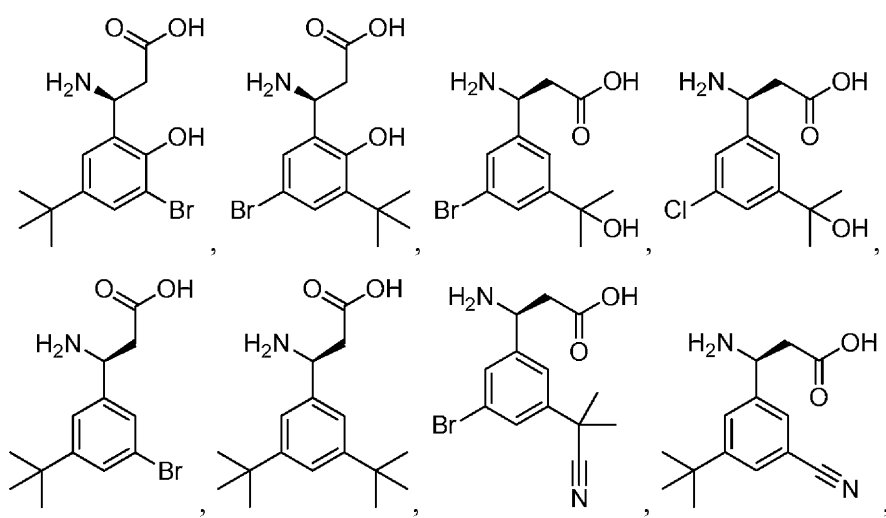
40



である。他の態様では、Yは

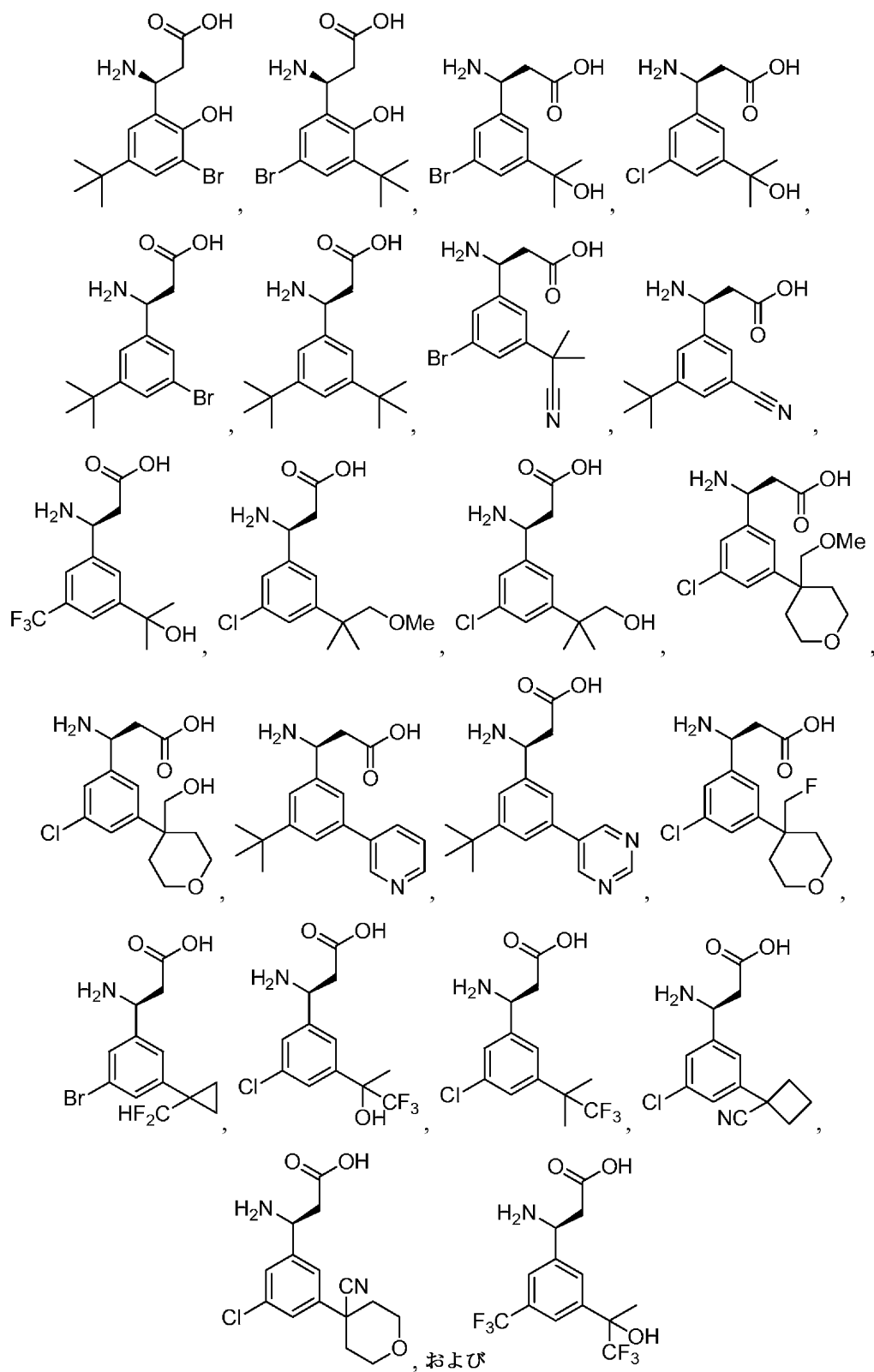


である。いくつかの態様では、本化合物は、下記式またはその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。



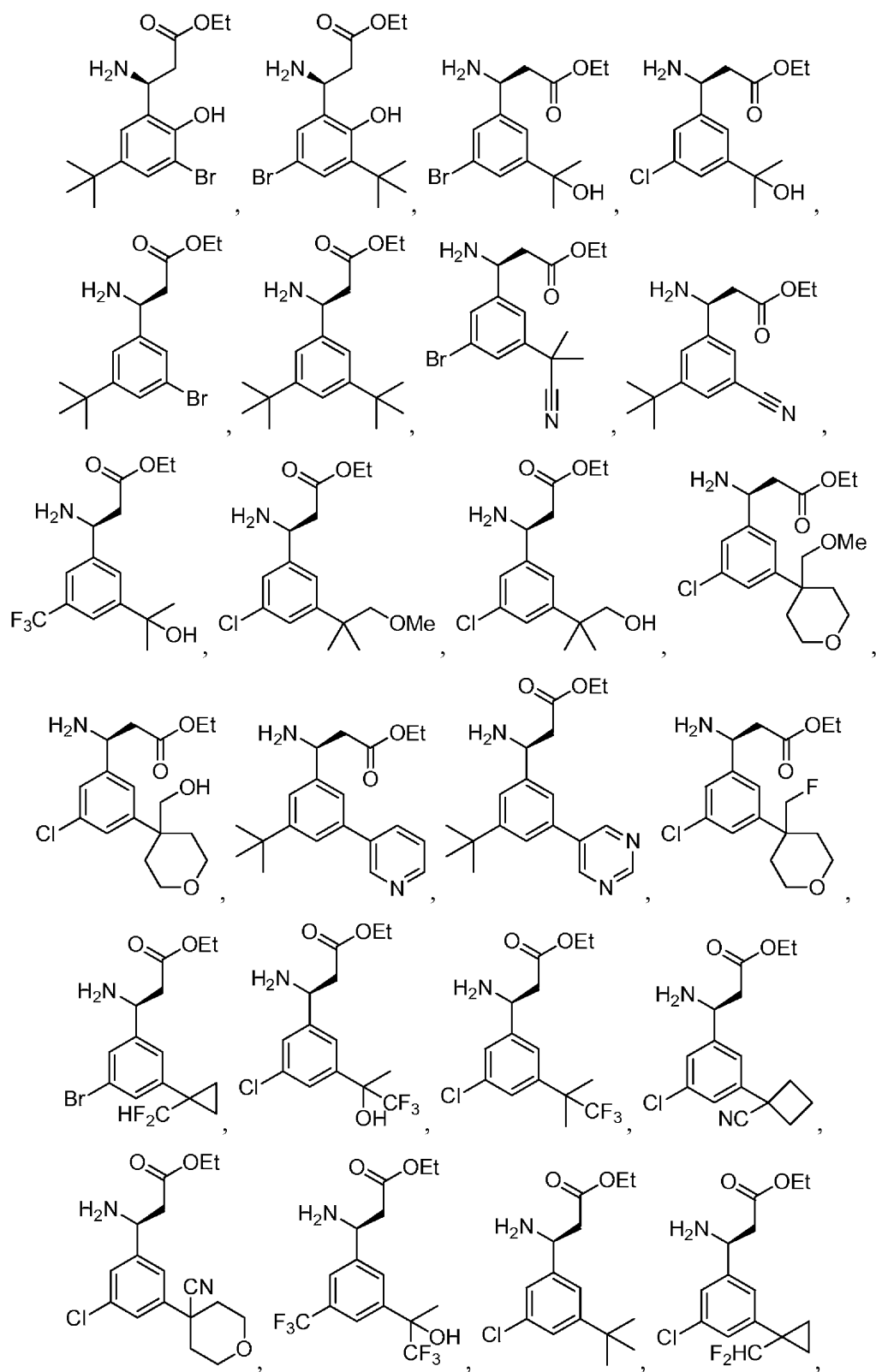


他の態様では、本化合物は、下記式またはその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。



他の態様では、本化合物は、下記式またはその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。



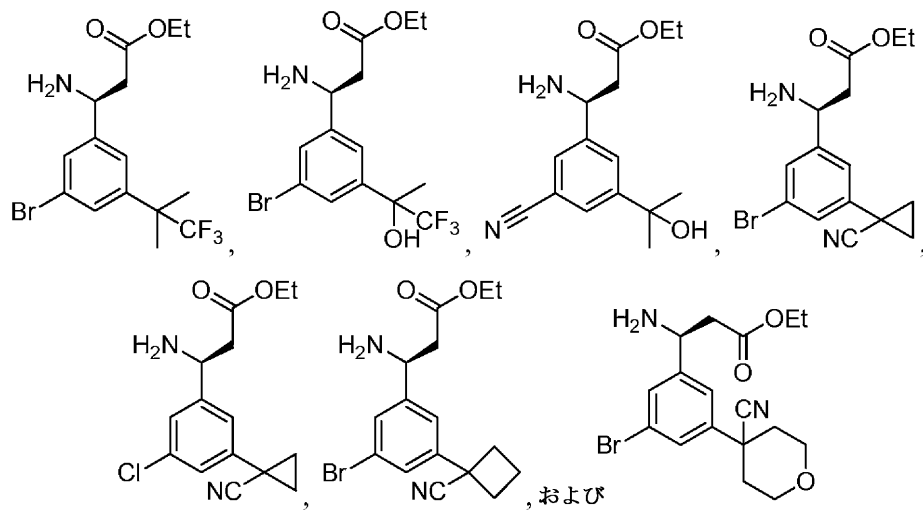


10

20

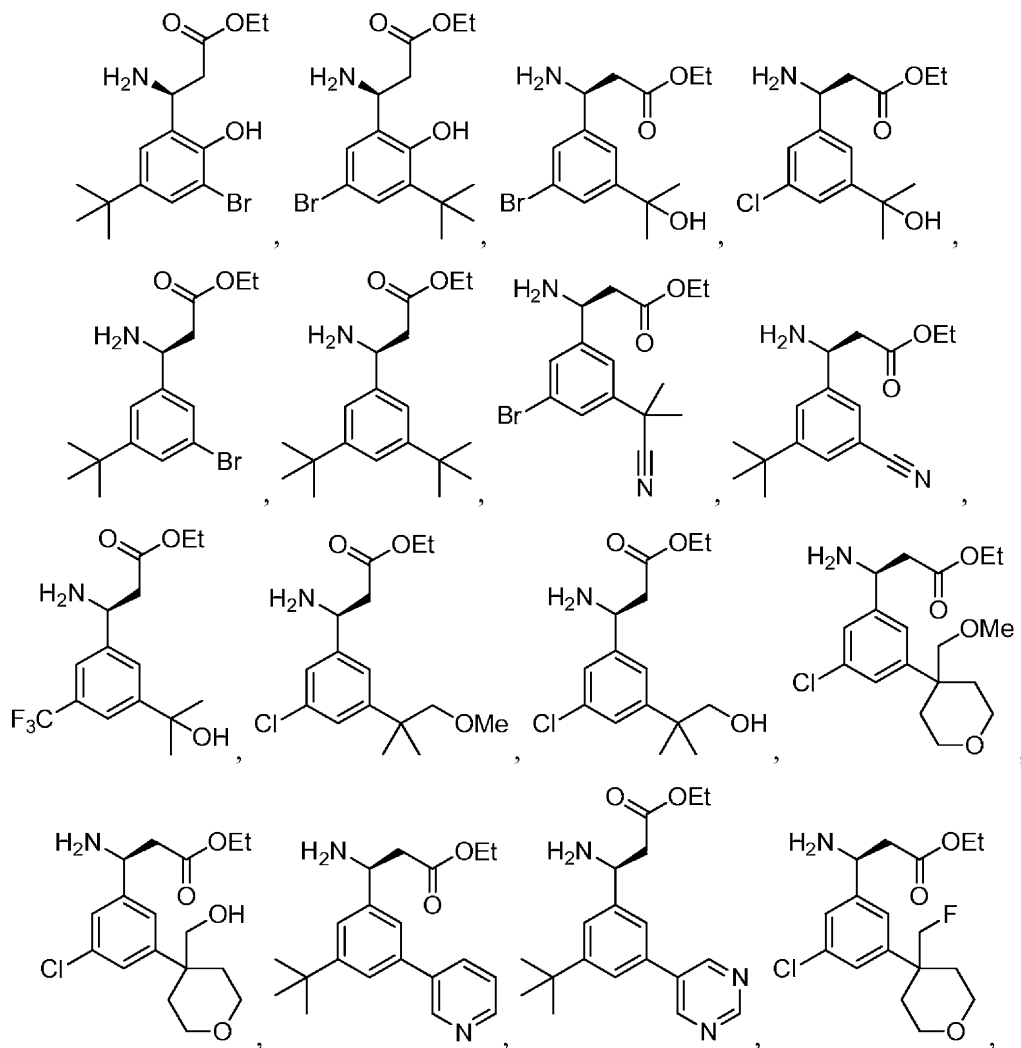
30

40



10

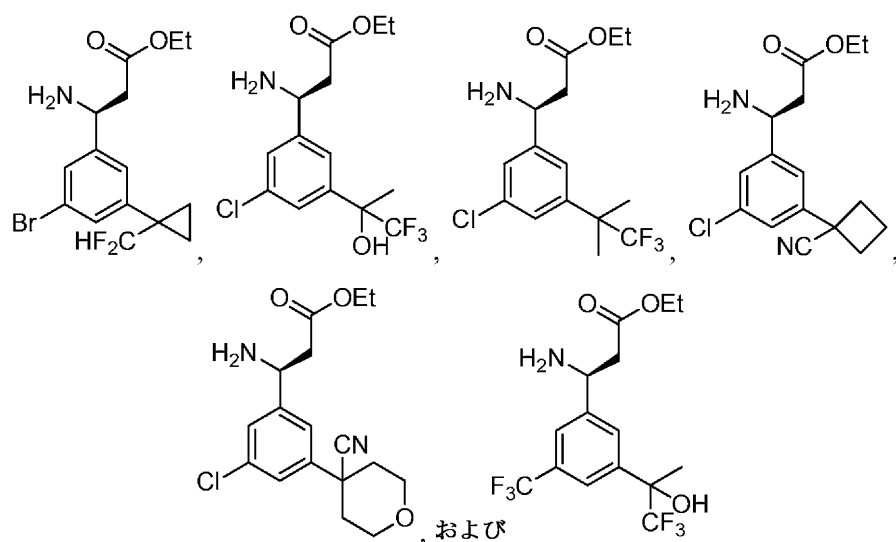
他の態様では、本化合物は、下記式またはその塩もしくは互変異性体としてさらに定義される。



20

30

40

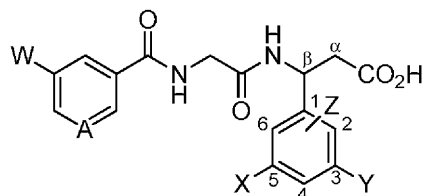


10

## 【 0 0 2 0 】

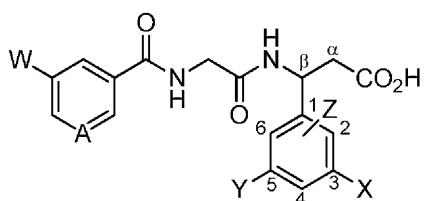
いくつかの局面では、本開示は、フェニル環と  $\alpha$ -アミノ酸上のアミノ酸骨格との間の結合が自由回転するという事実を想定する。したがって、いくつかの局面では、X基が骨格の方に向き、Yが骨格から離れた方に向くように、構造が回転しうること、ならびに、以下の構造に示すように、本明細書において最も一般的に描かれる様式が、骨格の方に向いたX基、および骨格から離れた方に向いたYを示すことが想定される。下記構造は、

20



骨格中の  $\beta$  と表示された炭素および芳香環中の1と表示された炭素を接合させる結合が自由回転することを考慮すれば、下記構造と同等である。

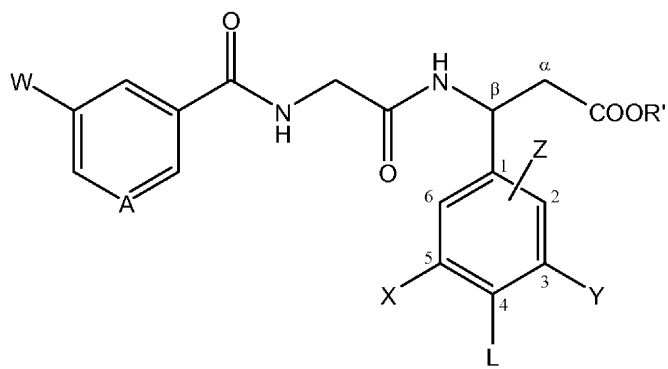
30



## 【 0 0 2 1 】

[ 本 発 明 1001 ]

下記式の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：

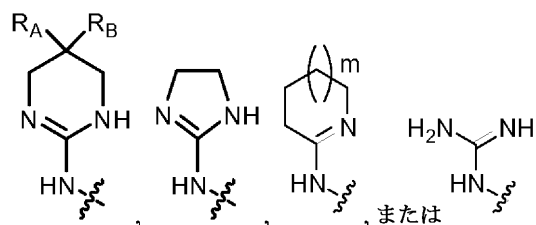


(I)

40

式中、  
Wが

50



であり、ここで

$R_A$ が-Hまたは-Fであり;

$R_B$ が-H、-OH、-NH<sub>2</sub>、-F、-CNまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり;

$m$ が0~3であり;

AがC-R'またはNであり、ここで

$R'$ が-H、-OH、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-C(=O)R<sub>2</sub>または-N(R<sub>1</sub>)(C=O)R<sub>3</sub>、あるいはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ジアルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり; ここで

$R_1$ が-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

$R_2$ がアルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ジアルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;

$R_3$ がアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;

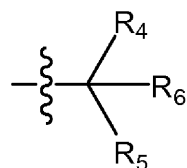
$R'$ が-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

Xが以下であり;

水素、ハロまたはシアノ;

アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アルコキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリールオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン;

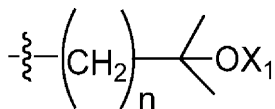
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>、ここで $n'$ が0~3であるか;



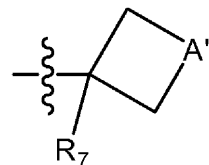
、ここで、

$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

$R_6$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ-CH<sub>2</sub>である場合、 $R_6$ は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>であるか;



、ここで、 $n$ が1または2であり、 $X_1$ が-Hまたはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか;あるいは

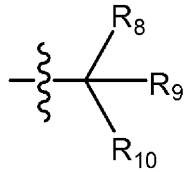


、ここで、

$A'$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、-CF<sub>2</sub>-、-O-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

$R_7$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；  
Yが以下であり：

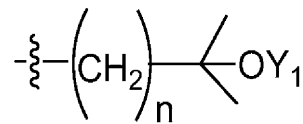
t-ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル；



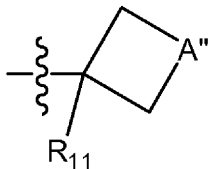
、ここで、

$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_{10}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CFH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ-CH<sub>2</sub>Fである場合、 $R_{10}$ は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>であるか；



、ここで、 $n'$ が1または2であり、 $Y_1$ が-Hまたはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは

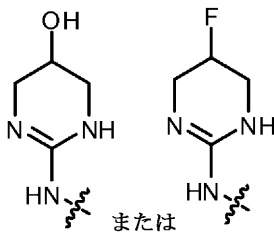


、ここで、

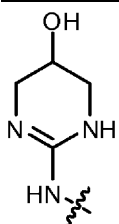
$A''$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、-O-、-CF<sub>2</sub>-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_{11}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；  
Lが水素、ヒドロキシまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

Zが水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、Wが



である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。

[本発明1002]

10

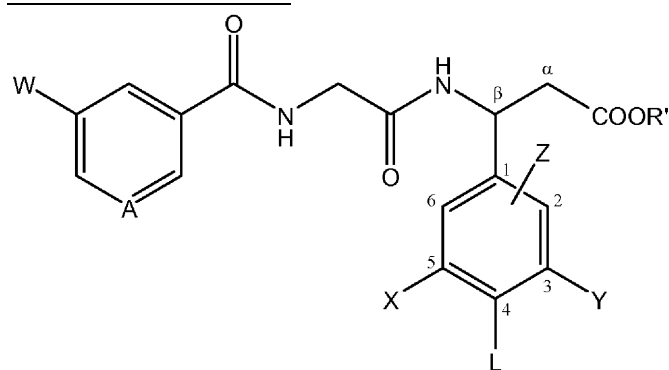
20

30

40

50

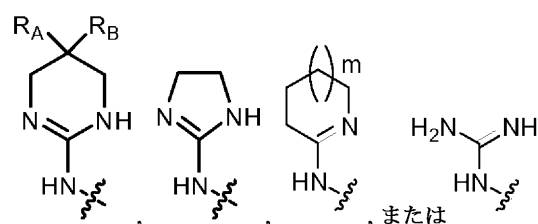
下記式としてさらに定義される本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体:



(IA)

式中、

Wが



であり、ここで、

$R_A$ が-Hまたは-Fであり;

$R_B$ が-H、-OH、-NH<sub>2</sub>、-F、-CNまたはアルコキシ(C<sub>8</sub>)であり、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり;

mが0~3であり;

AがC-R'またはNであり、ここで、

$R'$ が-H、-OH、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-C(=O)R<sub>2</sub>または-N(R<sub>1</sub>)(C=O)R<sub>3</sub>、あるいはアルコキシ(C<sub>8</sub>)、アシルオキシ(C<sub>8</sub>)、アルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり; ここで

$R_1$ が-H、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;

$R_2$ がアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ジアルキルアミノ(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;

$R_3$ がアルキル(C<sub>8</sub>)、アリール(C<sub>8</sub>)、アラルキル(C<sub>8</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>8</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;

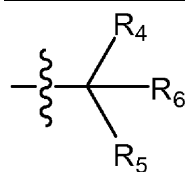
$R'$ が-H、アルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;

Xが以下であり:

水素、ハロまたはシアノ;

アルキル(C<sub>12</sub>)、アルコキシ(C<sub>12</sub>)、アリール(C<sub>12</sub>)、アラルキル(C<sub>12</sub>)、ヘテロアリール(C<sub>8</sub>)、ヘテロシクロアルキル(C<sub>12</sub>)、アリールオキシ(C<sub>12</sub>)、アシルオキシ(C<sub>12</sub>)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル(C<sub>6</sub>)、ここでn'が0~3であるか;

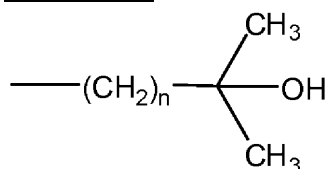


、ここで、

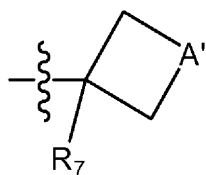
$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ独立してアルキル(C<sub>8</sub>)または置換アルキル(C<sub>8</sub>)であり;

$R_6$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル(C<sub>8</sub>)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたはアルコキシ(C<sub>8</sub>)であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれCF<sub>3</sub>である場合、 $R_6$ はO

Hであるか；



、ここで、nが1または2であるか；あるいは



10

、ここで、

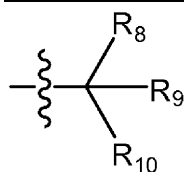
A'が、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

R<sub>7</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

Yが以下であり；

t-ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル；

20

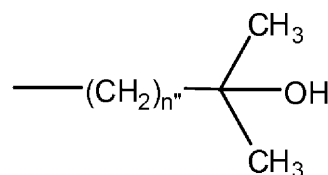


、ここで、

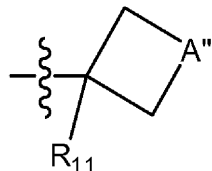
R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

R<sub>10</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>がそれぞれCF<sub>3</sub>である場合、R<sub>10</sub>はOHであるか；

30



、ここで、n''が1または2であるか；あるいは



40

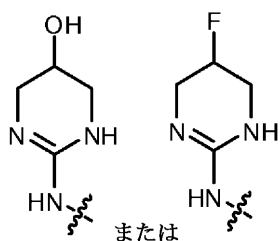
、ここで、

A''が、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

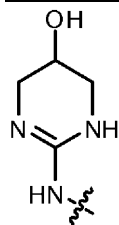
R<sub>11</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

Lが水素、ヒドロキシまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

Zが水素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、Wが



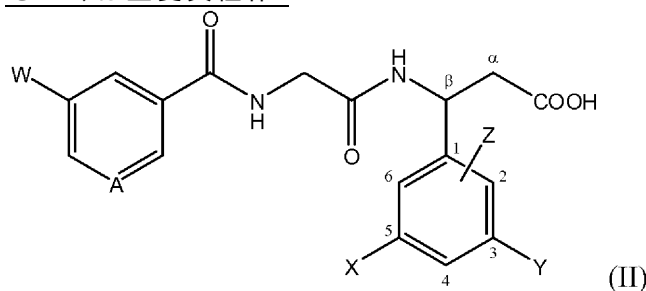
である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。

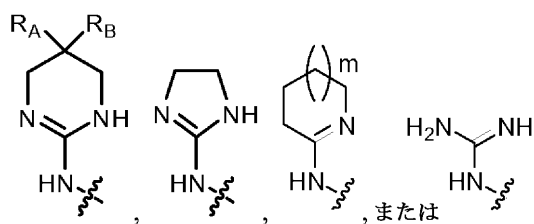
[本発明1003]

下記式としてさらに定義される本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体:



式中、

Wが



であり、ここで、

$R_A$  が-Hまたは-Fであり;

$R_B$  が-H、-OH、-NH<sub>2</sub>、-F、-CNまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり、ここで、 $R_A$  が-Fである場合、 $R_B$  は-Hまたは-Fであり;

mが0~3であり;

AがC-R'またはNであり、ここで

R' が-H、-OH、-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、-C(=O)R<sub>2</sub>または-N(R<sub>1</sub>)(C=O)R<sub>3</sub>、あるいはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ジアルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり; ここで

R<sub>1</sub> が-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

R<sub>2</sub> がアルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ジアルキルアミノ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;

R<sub>3</sub> がアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり;

Xが以下であり:

10

20

30

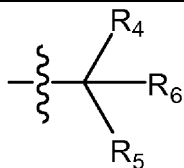
40

50



水素、ハロまたはシアノ；

アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アルコキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリールオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；  
 $-(CH_2)_n-CO_2$ -アルキル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>、ここでn'は0~3であるか；

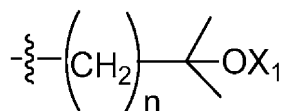


10

、ここで、

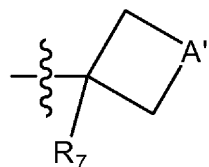
$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-CH_2O$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_6$ が $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_6$ は $-OH$ 、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-NH_2$ であるか；



、ここで、nが1または2であり、 $X_1$ が $-H$ またはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは

20



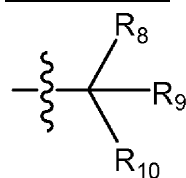
、ここで、

$A'$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_7$ が $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；  
 $Y$ が以下であり；

30

t-ブチル；

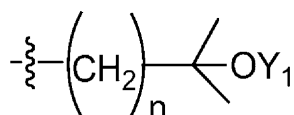


、ここで、

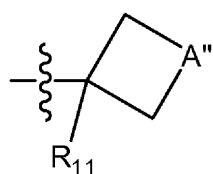
$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-CH_2O$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

40

$R_{10}$ が $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-OH$ 、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-NH_2$ であるか；



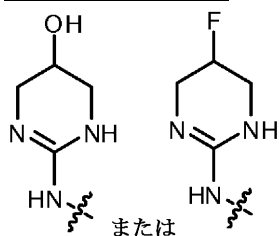
、ここで、n'が1または2であり、 $Y_1$ が $-H$ またはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは



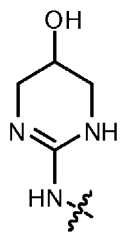
ここで、

A''が、シクロプロパン環を形成する共有結合、-O-、-CF<sub>2</sub>-、アルカンジイル(C<sub>6</sub>)  
またはアルコキシジイル(C<sub>8</sub>)であり；

R<sub>11</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル(C<sub>8</sub>)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、  
-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル(C<sub>8</sub>)、アルキル(C<sub>8</sub>)またはアルコキシ(C<sub>8</sub>)であり；  
Zが水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合してい  
るが、但し、Wが



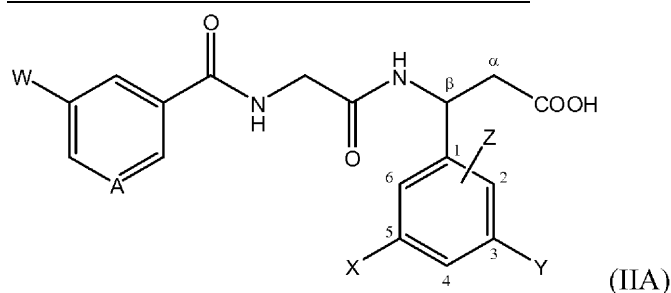
である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチ  
ルではない。

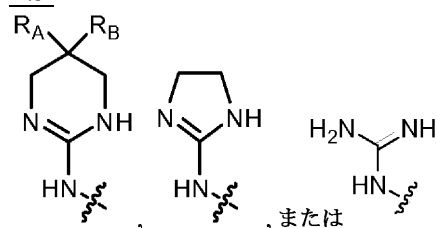
[本発明1004]

下記式としてさらに定義される本発明1001～1003のいずれかの化合物、または薬学的に  
許容されるその塩もしくは互変異性体：



式中、

Wが



であり、ここで、

R<sub>A</sub>が-Hまたは-Fであり；

10

20

30

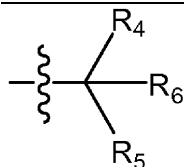
40

50

$R_B$ が-H、-OH、-Fであり、ここで、 $R_A$ が-Fである場合、 $R_B$ は-Hまたは-Fであり；  
 $A$ がC-R'またはNであり、ここで

$R''$ が-H、-OHであり、  
 $X$ が以下であり：

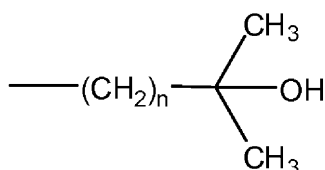
ハロ、t-ブチル、 $CF_3$ 、 $CF_2H$ またはシアノ；



10

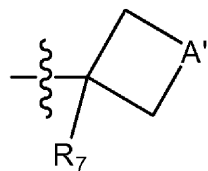
、ここで、

$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ または置換アルキル $_{(C-8)}$ であり；  
 $R_6$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $_{(C-8)}$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれCF<sub>3</sub>である場合、 $R_6$ はOHであるか；



20

、ここで、 $n$ が1または2であるか；あるいは



、ここで、

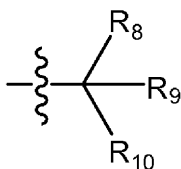
$A'$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル $_{(C-6)}$ またはアルコキシジイル $_{(C-8)}$ であり；

$R_7$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $_{(C-8)}$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたはアルコキシ $_{(C-8)}$ であり；

30

$Y$ が以下であり：

t-ブチル；

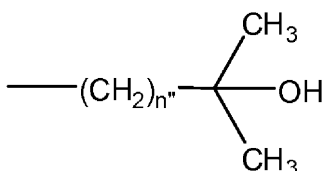


、ここで、

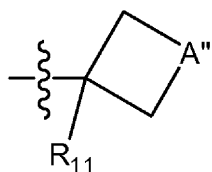
$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ または置換アルキル $_{(C-8)}$ であり；

40

$R_{10}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $_{(C-8)}$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれCF<sub>3</sub>である場合、 $R_{10}$ はOHであるか；



、ここで、 $n'$ は1または2であるか；あるいは

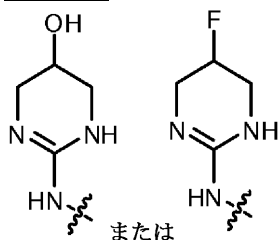


、ここで、

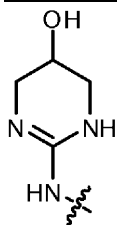
$A''$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、アルカンジイル $(C_{1-6})$ またはアルコキシジイル $(C_{1-8})$ であり；

$R_{11}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル $(C_{1-8})$ 、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたはアルコキシ $(C_{1-8})$ であり；

Zが水素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合しているが、但し、Wが



である場合、XおよびYの両方がそれぞれt-ブチルであることはなく、さらに、Wが



であり、AがC-OHであり、Zが水素であり、Xがブromoまたはヨードである場合、Yはt-ブチルではない。

[本発明1005]

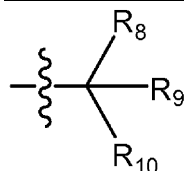
と表示された炭素原子がR配置である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

と表示された炭素原子がS配置である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1007]

Yが下記式である、本発明1001～1006のいずれかの化合物：



式中、

$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル $(C_{1-8})$ 、置換アルキル $(C_{1-8})$ または-CH<sub>2</sub>O-アルキル $(C_{1-8})$ であり；

$R_{10}$ が-OH、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CFH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>-アルキル $(C_{1-8})$ 、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル $(C_{1-8})$ またはアルコキシ $(C_{1-8})$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ-CF<sub>3</sub>である場合、 $R_{10}$ は-OH、アルコキシ $(C_{1-8})$ または-NH<sub>2</sub>である。

[本発明1008]

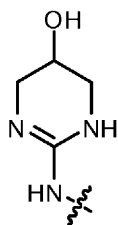
Wが

10

20

30

40



である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1009]

AがC-OHである、本発明1001～1006および1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

AがNである、本発明1001～1006および1008のいずれかの化合物。

[本発明1011]

Xがハロである、本発明1001～1006および1008～1011のいずれかの化合物。

[本発明1012]

Xがブromoである、本発明1011の化合物。

[本発明1013]

Xがクロロである、本発明1011の化合物。

[本発明1014]

Xがアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1001～1006および1008～1011のいずれかの化合物。

[本発明1015]

Xがt-ブチルである、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

Xが2-ヒドロキシ-イソプロピルである、本発明1014の化合物。

[本発明1017]

Xが-CF<sub>3</sub>である、本発明1014の化合物。

[本発明1018]

Xがシアノである、本発明1001～1006および1008～1009のいずれかの化合物。

[本発明1019]

Xがヘテロアリールである、本発明1001～1006および1008～1009のいずれかの化合物。

[本発明1020]

Xがピリミジルである、本発明1001～1006、1008～1009および1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

Xがピリジルである、本発明1001～1006、1008～1009および1019のいずれかの化合物。

[本発明1022]

Lが水素である、本発明1001および1005～1017のいずれかの化合物。

[本発明1023]

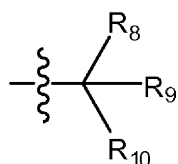
Yがt-ブチルである、本発明1001～1006および1008～1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

Yが2-ヒドロキシ-イソプロピルである、本発明1001～1006および1008～1022のいずれかの化合物。

[本発明1025]

Yが下記式である、本発明1001～1006および1008～1022のいずれかの化合物：



式中、

10

20

30

40

50

$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル $_{(C-8)}$ 、置換アルキル $_{(C-8)}$ または $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ であり；

$R_{10}$ が $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ アルキル $_{(C-8)}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ またはアルコキシ $_{(C-8)}$ であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-CF_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-OH$ 、アルコキシ $_{(C-8)}$ または $-NH_2$ である。

[本発明1026]

$R_8$ および $R_9$ がアルキル $_{(C-8)}$ である、本発明1001～1006、1008～1022および1025のいずれかの化合物。

[本発明1027]

$R_8$ および $R_9$ がメチルである、本発明1026の化合物。

10

[本発明1028]

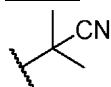
$R_{10}$ が $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ アルキル $_{(C-8)}$ または $-CF_3$ である、本発明1001～1006、1008～1022および1025～1027のいずれかの化合物。

[本発明1029]

$R_{10}$ が $-CH_2O-CH_3$ である、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

Yが

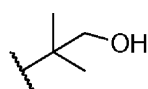


20

である、本発明1001～1006、1008～1022および1025～1028のいずれかの化合物。

[本発明1031]

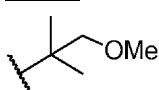
Yが



である、本発明1001～1006、1008～1022および1025～1028のいずれかの化合物。

[本発明1032]

Yが

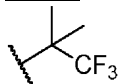


30

である、本発明1001～1006、1008～1022および1025～1029のいずれかの化合物。

[本発明1033]

Yが



である、本発明1001～1006、1008～1017および1025～1028のいずれかの化合物。

[本発明1034]

$R_8$ がアルキル $_{(C-8)}$ である、本発明1001～1006、1008～1022および1025のいずれかの化合物。

40

[本発明1035]

$R_8$ がメチルである、本発明1034の化合物。

[本発明1036]

$R_9$ が置換アルキル $_{(C-8)}$ である、本発明1001～1006、1008～1022、1025および1034～1035のいずれかの化合物。

[本発明1037]

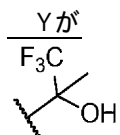
$R_9$ が $-CF_3$ である、本発明1036の化合物。

[本発明1038]

50

$R_{10}$  が -OH である、本発明1001～1006、1008～1022、1025および1034～1037のいずれかの化合物。

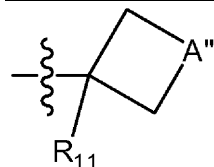
[本発明1039]



である、本発明1001～1006、1008～1022、1025および1034～1038のいずれかの化合物。

[本発明1040]

Yが下記式である、本発明1001～1006および1008～1022のいずれかの化合物:



式中、

A' が、シクロプロパン環を形成する共有結合、-O-、-CF<sub>2</sub>-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

$R_{11}$  が -OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である。

[本発明1041]

A' が共有結合である、本発明1001～1006、1008～1022および1040のいずれかの化合物。

[本発明1042]

A' がアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1001～1006、1008～1022および1040のいずれかの化合物。

[本発明1043]

A' が -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- である、本発明1042の化合物。

[本発明1044]

A' がアルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>である、本発明1001～1006、1008～1022および1040のいずれかの化合物。

[本発明1045]

A' が -CH<sub>2</sub>- である、本発明1044の化合物。

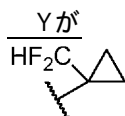
[本発明1046]

$R_{11}$  が -CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-CF<sub>2</sub>Hまたは-CFH<sub>2</sub>である、本発明1001～1006、1008～1022および1040～1046のいずれかの化合物。

[本発明1047]

$R_{11}$  が -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> である、本発明1046の化合物。

[本発明1048]



である、本発明1001～1006、1008～1022、1040～1041および1046のいずれかの化合物。

[本発明1049]

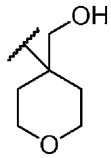
Yが

10

20

30

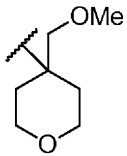
40



である、本発明1001～1006、1008～1022、1040、1042～1043および1046のいずれかの化合物。

[本発明1050]

Yが

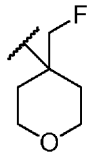


10

である、本発明1001～1006、1008～1022、1040、1042～1043および1046～1047のいずれかの化合物。

[本発明1051]

Yが

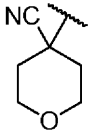


20

である、本発明1001～1006、1008～1022、1040、1042～1043および1046のいずれかの化合物。

[本発明1052]

Yが



30

である、本発明1001～1006、1008～1022、1040、1042～1043および1046のいずれかの化合物。

[本発明1053]

Yが



である、本発明1001～1006、1008～1022、1040および1044～1046のいずれかの化合物。

[本発明1054]

Zが水素である、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1055]

Zがヒドロキシであり、炭素原子2に結合している、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1056]

Zがヒドロキシであり、炭素原子6に結合している、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1057]

Zがフルオリドであり、炭素原子2に結合している、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

50



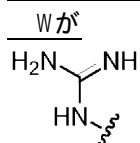
[本発明1058]

Zがフルオリドであり、炭素原子6に結合している、本発明1001～1053のいずれかの化合物。

[本発明1059]

R'が水素である、本発明1001～1058のいずれかの化合物。

[本発明1060]



である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1061]

AがC-OHである、本発明1001～1006および1060のいずれかの化合物。

[本発明1062]

AがC-Hである、本発明1001～1006および1060のいずれかの化合物。

[本発明1063]

AがNである、本発明1001～1006および1060のいずれかの化合物。

[本発明1064]

R'が水素である、本発明1001～1006および1060～1063のいずれかの化合物。

[本発明1065]

Lが水素である、本発明1001～1002、1005～1006および1060～1064のいずれかの化合物。

[本発明1066]

Zが水素である、本発明1001～1006および1060～1065のいずれかの化合物。

[本発明1067]

Yがアルキル<sub>(C<sub>1</sub>～8)</sub>である、本発明1001～1006および1060～1066のいずれかの化合物。

[本発明1068]

Yがt-ブチルである、本発明1001～1006および1060～1067のいずれかの化合物。

[本発明1069]

Xがハロである、本発明1001～1006および1060～1068のいずれかの化合物。

[本発明1070]

Xがブromoである、本発明1001～1006および1060～1069のいずれかの化合物。

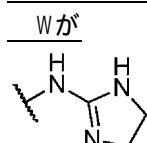
[本発明1071]

Xがアルキル<sub>(C<sub>1</sub>～8)</sub>である、本発明1001～1006および1060～1067のいずれかの化合物。

[本発明1072]

Xがt-ブチルである、本発明1001～1006、1060～1067および1071のいずれかの化合物。

[本発明1073]



である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1074]

AがC-OHである、本発明1001～1006および1073のいずれかの化合物。

[本発明1075]

AがC-Hである、本発明1001～1006および1073のいずれかの化合物。

[本発明1076]

R'が水素である、本発明1001～1006および1073～1075のいずれかの化合物。

[本発明1077]

Lが水素である、本発明1001～1006および1073～1076のいずれかの化合物。

10

20

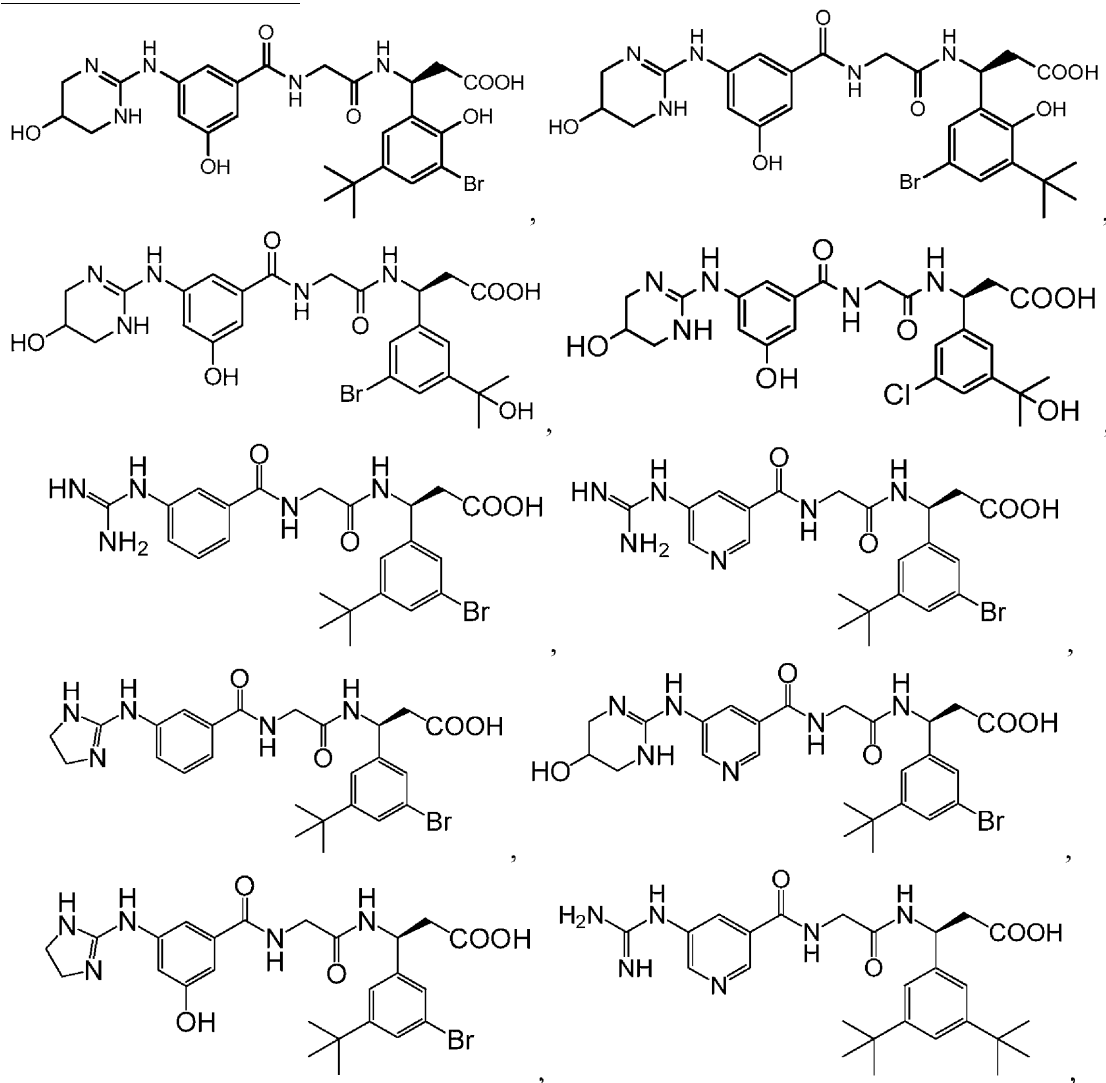
30

40

50

[本発明1078]Zが水素である、本発明1001～1006および1073～1077のいずれかの化合物。[本発明1079]Yがアルキル(C<sub>1-8</sub>)である、本発明1001～1006および1073～1078のいずれかの化合物。[本発明1080]Yがt-ブチルである、本発明1001～1006および1073～1079のいずれかの化合物。[本発明1081]Xがハロである、本発明1001～1006および1063～1080のいずれかの化合物。[本発明1082]Xがブromoである、本発明1001～1006および1063～1081のいずれかの化合物。

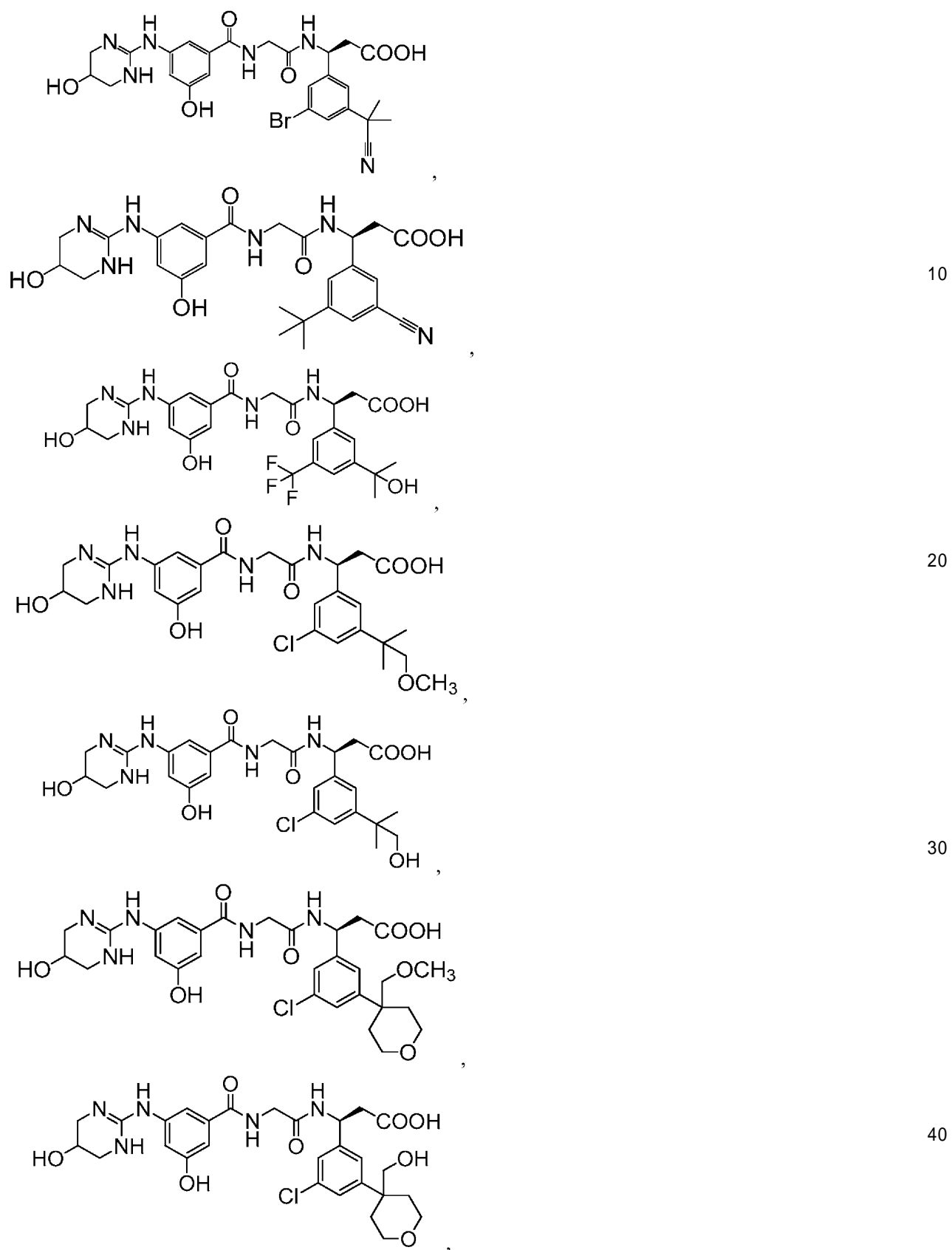
10

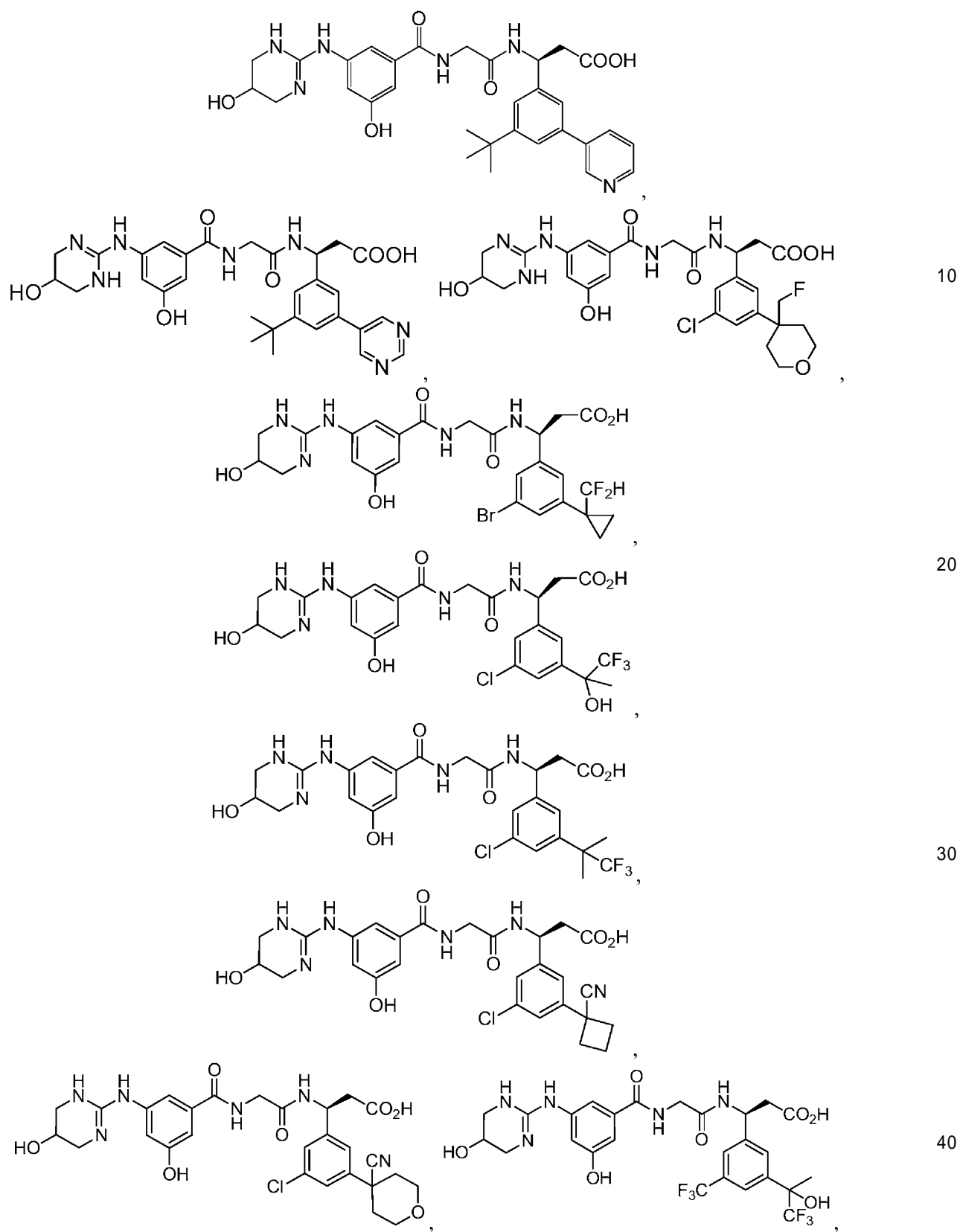
[本発明1083]下記式としてさらに定義される本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：

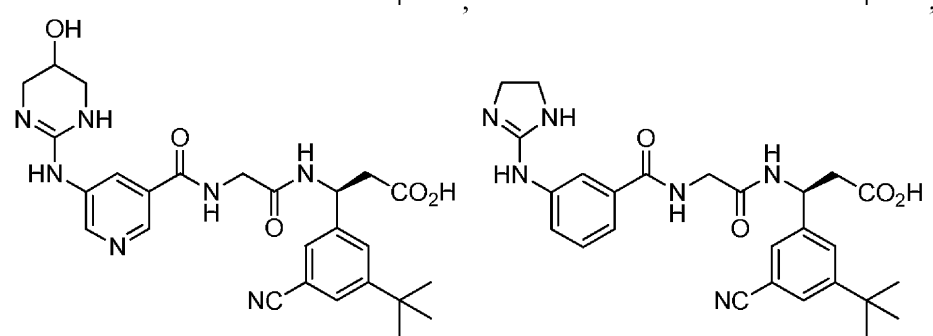
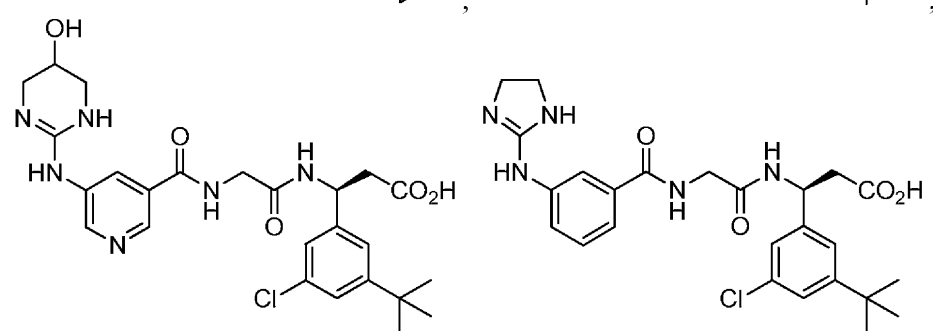
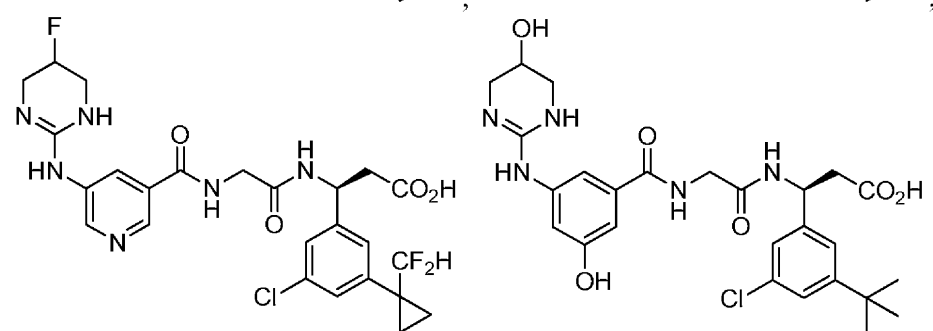
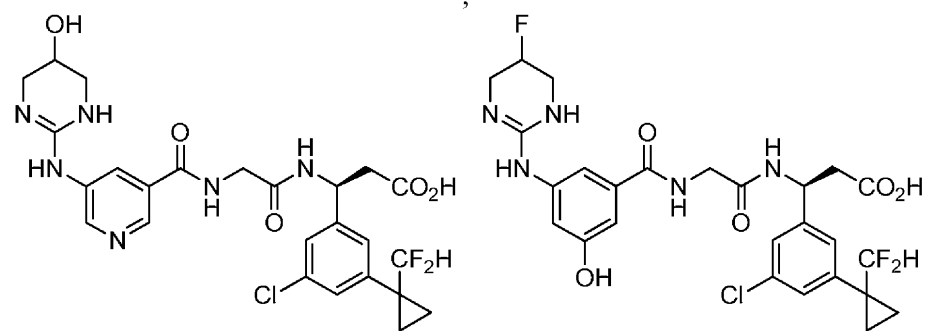
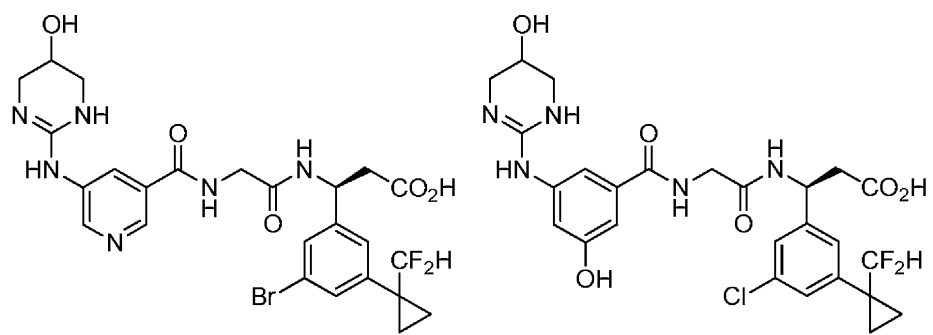
20

30

40







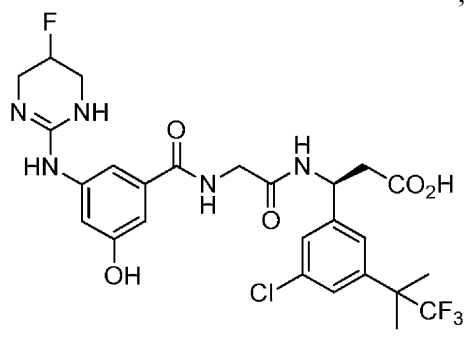
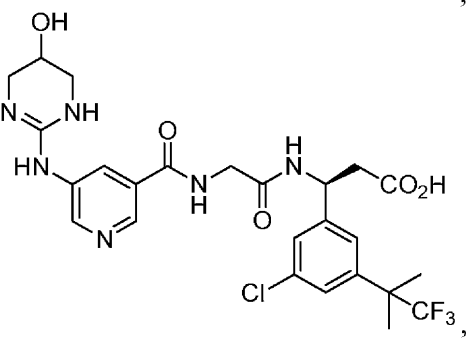
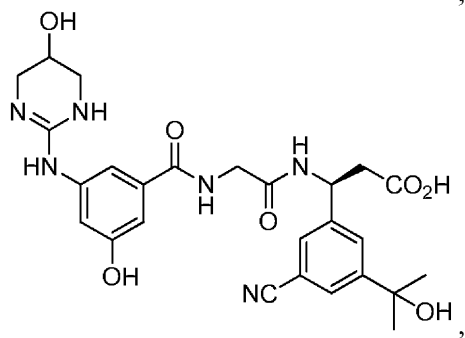
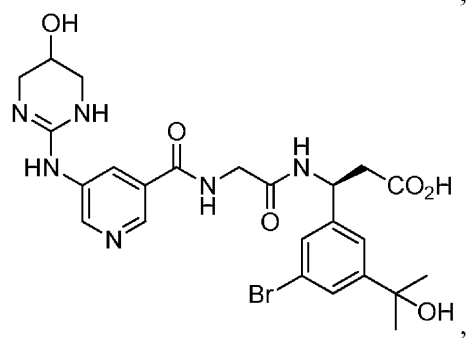
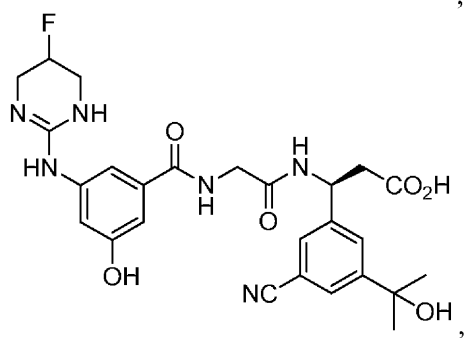
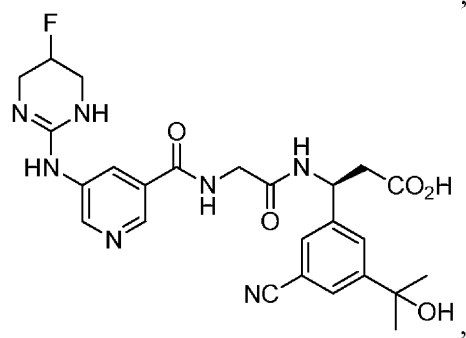
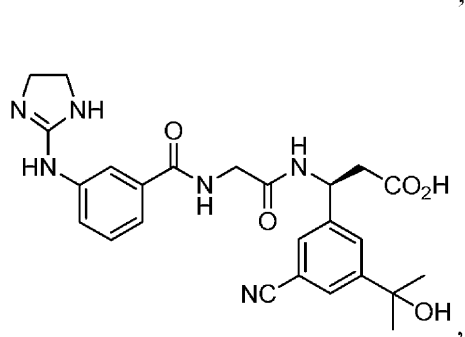
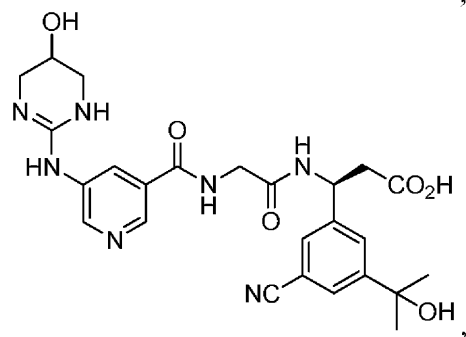
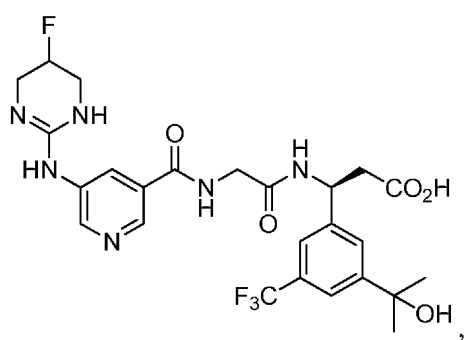
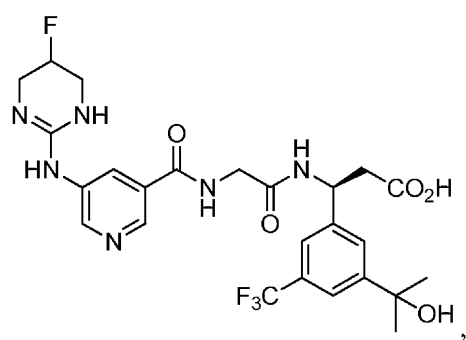
10

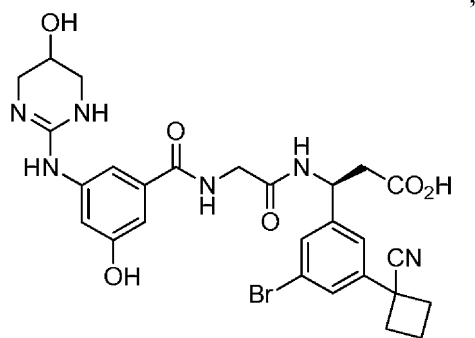
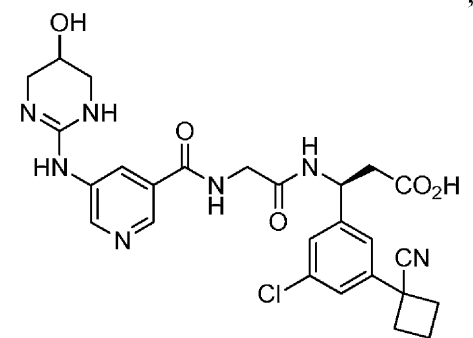
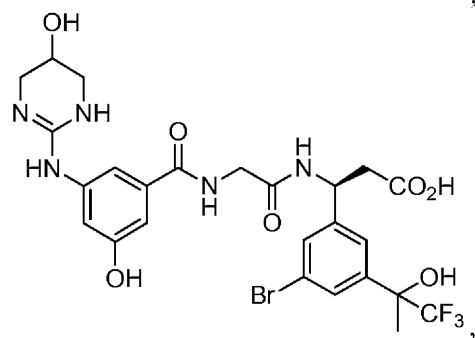
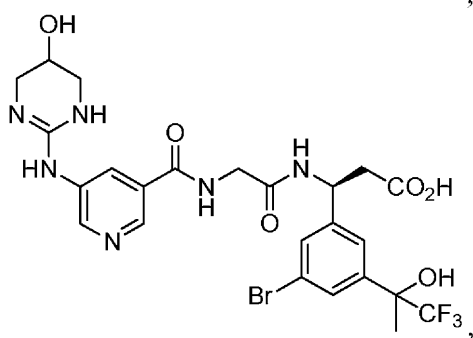
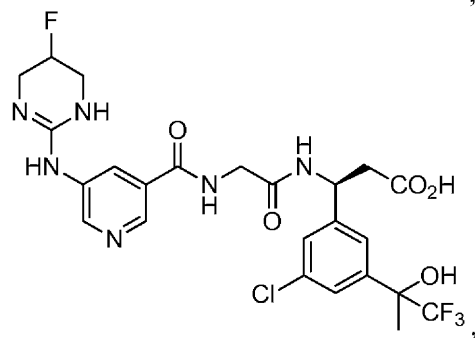
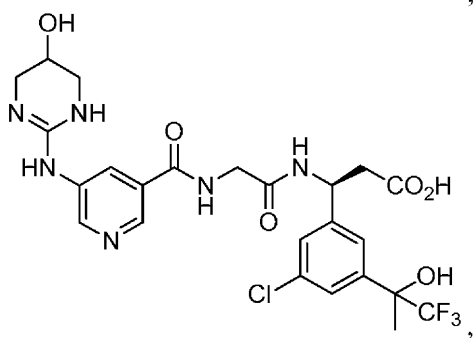
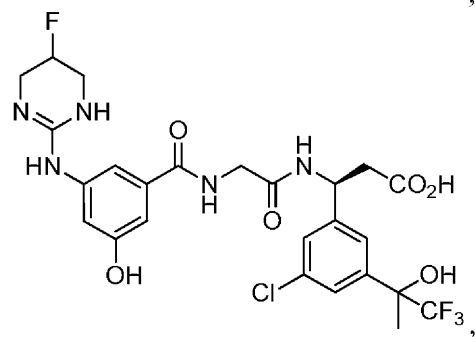
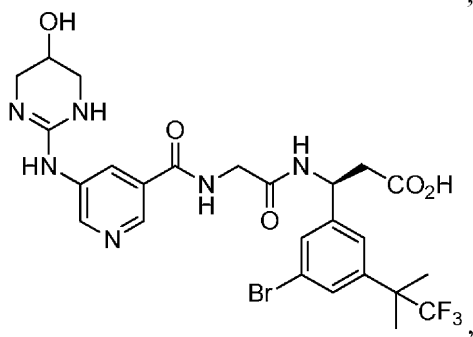
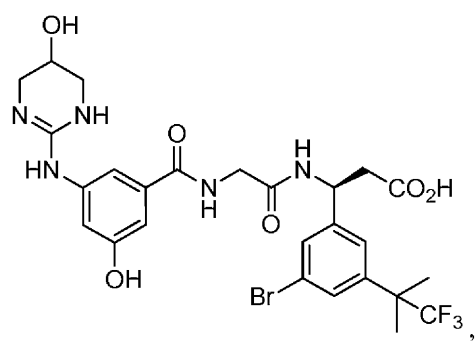
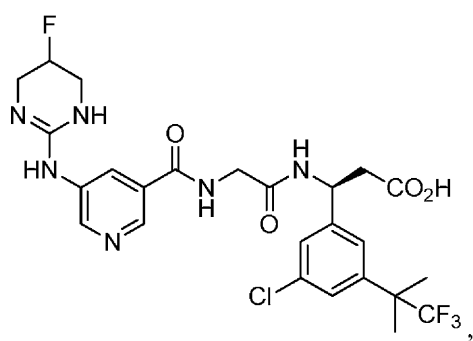
20

30

40







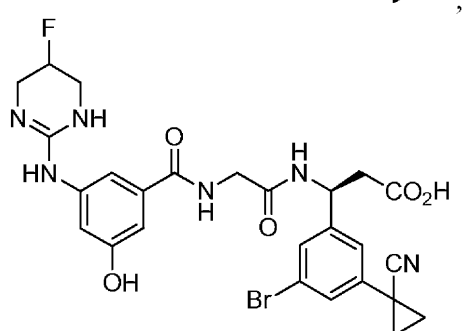
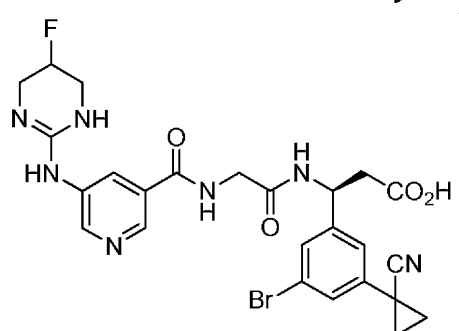
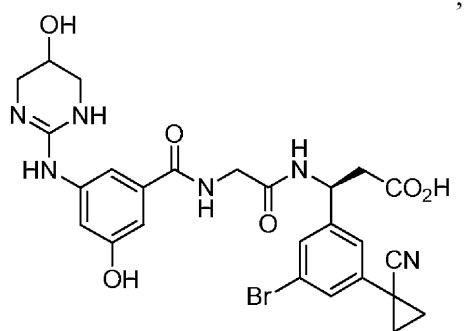
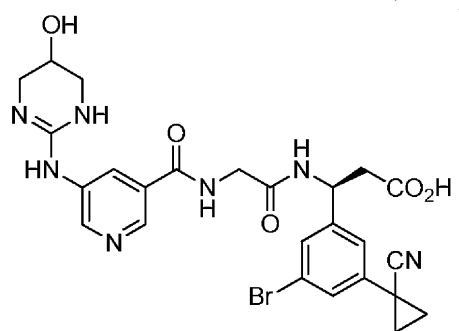
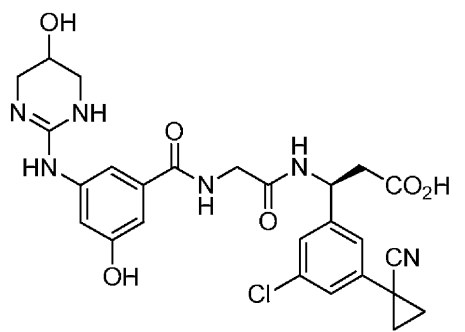
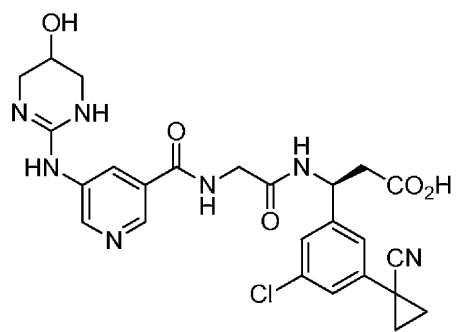
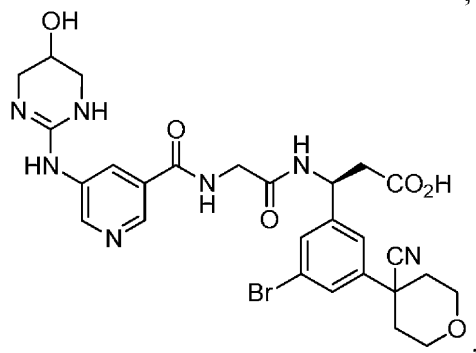
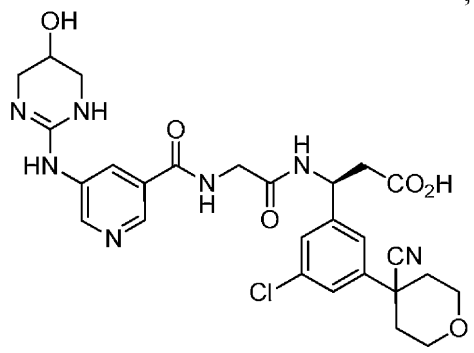
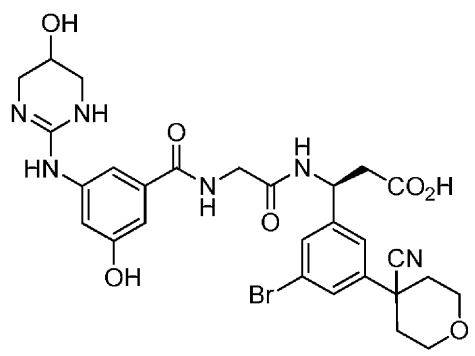
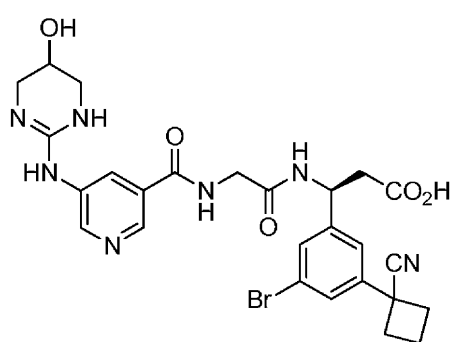
10

20

30

40





10

20

30

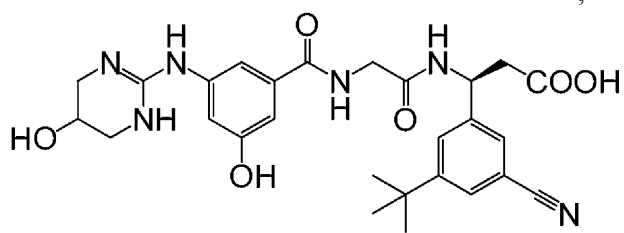
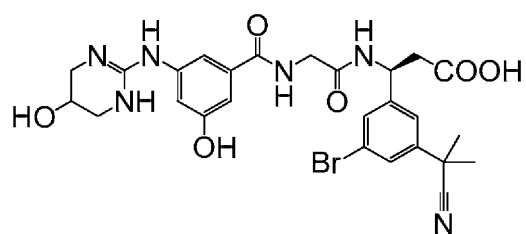
40



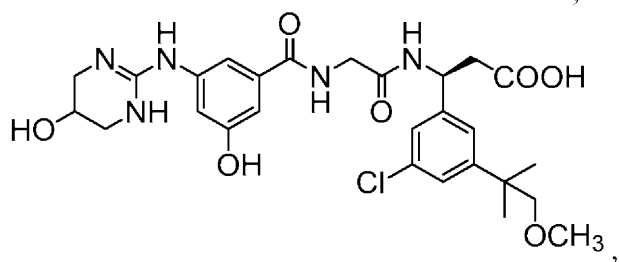
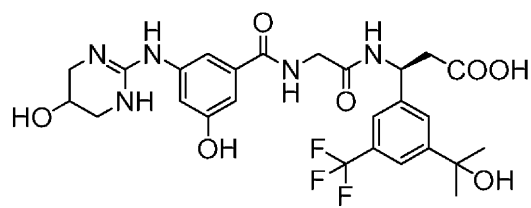
○

下記式としてさらに定義される本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体：

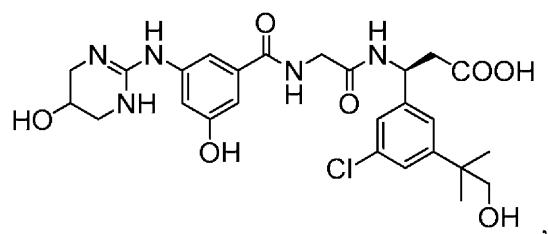




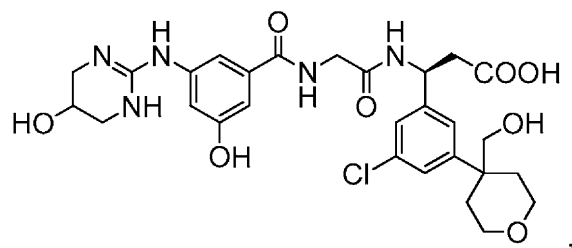
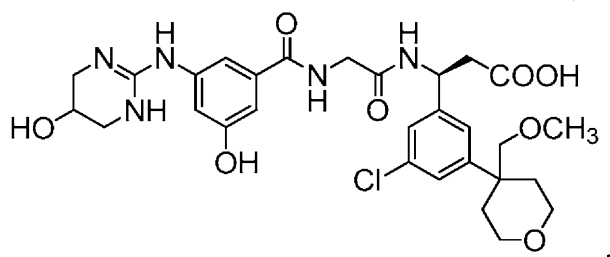
10



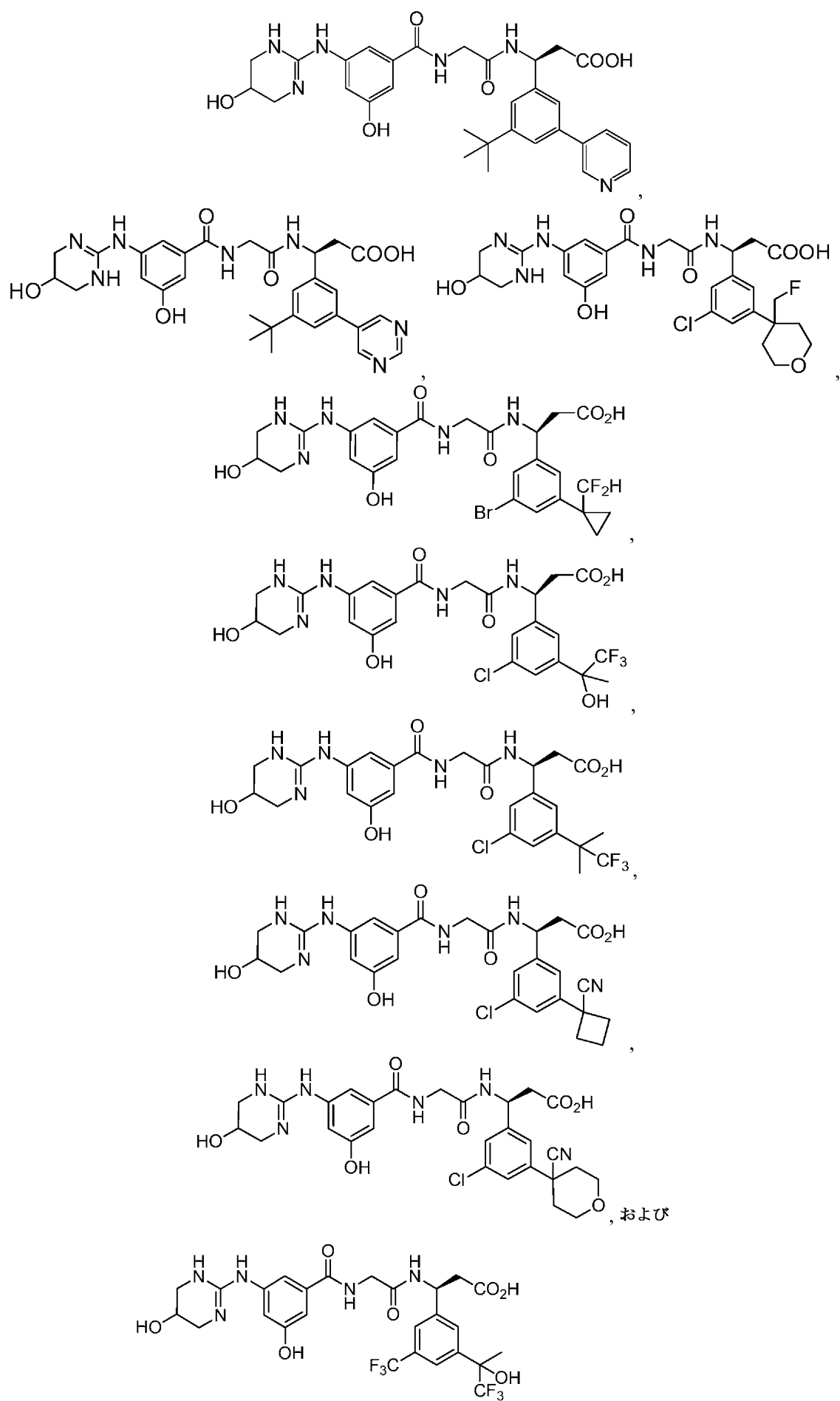
20



30



40



[本発明1085]

表Aに示す式を有する本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは互変異性体。

[本発明1086]

a) 本発明1001～1085のいずれかの化合物；および

b) 賦形剤

を含む、薬学的組成物。

[本発明1087]

疾患または障害を処置および/または予防することを必要とする患者においてそれを行う方法であって、該疾患または障害を処置および/または予防するために十分な量で本発明1001～1086のいずれかの化合物を該患者に投与する段階を含む、方法。

10

[本発明1088]

疾患または障害が血管新生に関連している、本発明1087の方法。

[本発明1089]

疾患または障害が線維症に関連している、本発明1087の方法。

[本発明1090]

疾患または障害が線維症および/または血管新生に関連している、本発明1087の方法。

[本発明1091]

疾患または障害が肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症および脾線維症、強皮症、瘢痕化、未熟児網膜症、家族性滲出性硝子体網膜症、増殖性硝子体網膜症、黄斑変性、糖尿病性網膜症、がん、骨粗鬆症、自己免疫疾患、腫瘍随伴体液性高カルシウム血症、バジエット病、歯周病、乾癬、関節炎、再狭窄、ならびに感染症である、本発明1087～1090のいずれかの方法。

20

[本発明1092]

疾患または障害が肺線維症である、本発明1091の方法。

[本発明1093]

疾患または障害が肝線維症である、本発明1091の方法。

[本発明1094]

疾患または障害が心線維症である、本発明1091の方法。

[本発明1095]

疾患または障害が腎線維症である、本発明1091の方法。

30

[本発明1096]

疾患または障害が脾線維症である、本発明1091の方法。

[本発明1097]

疾患または障害が強皮症である、本発明1091の方法。

[本発明1098]

疾患または障害が瘢痕化である、本発明1091の方法。

[本発明1099]

瘢痕化が皮膚瘢痕化である、本発明1098の方法。

[本発明1100]

瘢痕化が網膜瘢痕化である、本発明1098の方法。

40

[本発明1101]

瘢痕化が角膜瘢痕化である、本発明1098の方法。

[本発明1102]

疾患または障害が未熟児網膜症である、本発明1091の方法。

[本発明1103]

疾患または障害が家族性滲出性硝子体網膜症である、本発明1091の方法。

[本発明1104]

疾患または障害が増殖性硝子体網膜症である、本発明1091の方法。

[本発明1105]

50

疾患または障害が黄斑変性である、本発明1091の方法。

[本発明1106]

疾患または障害が糖尿病性網膜症である、本発明1091の方法。

[本発明1107]

疾患または障害ががんである、本発明1091の方法。

[本発明1108]

がんが固形腫瘍増殖または異常増殖を含む、本発明1107の方法。

[本発明1109]

がんが腫瘍転移を含む、本発明1107の方法。

[本発明1110]

がんが膀胱がん、血液がん、骨がん、脳がん、乳がん、中枢神経系がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、生殖器がん、尿生殖器がん、頭部がん、腎がん、喉頭がん、肝がん、肺がん、筋組織がん、頸部がん、口腔粘膜もしくは鼻粘膜がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、皮膚がん、脾臓がん、小腸がん、大腸がん、胃がん、精巣がんまたは甲状腺がんである、本発明1107の方法。

[本発明1111]

がんが細胞腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫または精上皮腫である、本発明1107の方法。

[本発明1112]

疾患または障害が骨粗鬆症である、本発明1091の方法。

[本発明1113]

疾患または障害が自己免疫疾患である、本発明1091の方法。

[本発明1114]

自己免疫障害が多発性硬化症である、本発明1113の方法。

[本発明1115]

疾患または障害が腫瘍随伴体液性高カルシウム血症である、本発明1091の方法。

[本発明1116]

疾患または障害がパジェット病である、本発明1091の方法。

[本発明1117]

疾患または障害が歯周病である、本発明1091の方法。

[本発明1118]

疾患または障害が乾癬である、本発明1091の方法。

[本発明1119]

疾患または障害が関節炎である、本発明1091の方法。

[本発明1120]

関節炎が関節リウマチである、本発明1119の方法。

[本発明1121]

疾患または障害が再狭窄である、本発明1091の方法。

[本発明1122]

疾患または障害が感染症である、本発明1091の方法。

[本発明1123]

患者がヒト、サル、雌ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種である、本発明1087～1122の方法。

[本発明1124]

患者がサル、雌ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラットまたはモルモットである、本発明1123の方法。

[本発明1125]

患者がヒトである、本発明1123の方法。

[本発明1126]

下記式の化合物、またはその塩もしくは互変異性体：

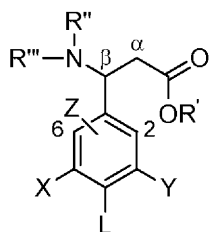
10

20

30

40

50



式中、

R'が-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>およびシリルであり；

10

R''およびR'''がそれぞれ独立して-H、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、置換アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシル、tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、カルバメート、カルボベンジルオキシまたはベンゾイルであり；

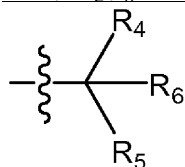
Xが以下であり；

水素、ハロまたはシアノ；

アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アルコキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリールオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>、ここでn'が0~3であるか；

20

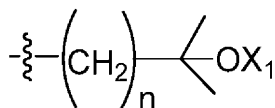


、ここで、

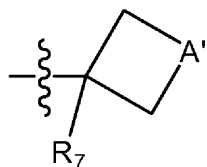
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

R<sub>6</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>がそれぞれ-CF<sub>3</sub>である場合、R<sub>6</sub>は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>であるか；

30



、ここで、nが1または2であり、X<sub>1</sub>が-Hまたはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは



40

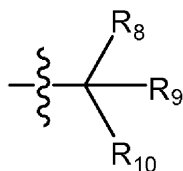
、ここで、

A'が、シクロプロパン環を形成する共有結合、-CF<sub>2</sub>-、-O-、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

R<sub>7</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

Yが以下であり；

t-ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル；

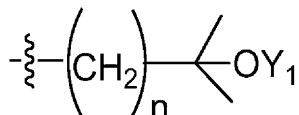


、ここで、

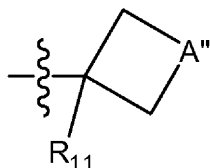
$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_{10}$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-\text{CF}_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-\text{OH}$ 、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-\text{NH}_2$ であるか；

10



、ここで、 $n'$ が1または2であり、 $Y_1$ が $-\text{H}$ またはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは



20

、ここで、

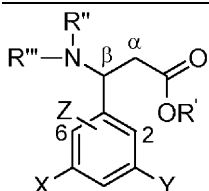
$A''$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_{11}$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；  
 $L$ が水素、ヒドロキシまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；  
 $Z$ が水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合している。

[本発明1127]

30

下記式を有する本発明1126の化合物、またはその塩もしくは互変異性体：



式中、

$R'$ が $-\text{H}$ 、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>およびシリルであり；

40

$R''$ および $R'''$ がそれぞれ独立して $-\text{H}$ 、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、置換アルキルアリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシル、tert-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、カルバメート、カルボベンジルオキシまたはベンゾイルであり；

$X$ が以下であり：

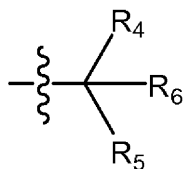
水素、ハロまたはシアノ；

アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アルコキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリール<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アラルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、ヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、ヘテロシクロアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アリールオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、アシルオキシ<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；

$-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CO}_2$ -アルキル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>、ここで $n'$ が0~3であるか；

50



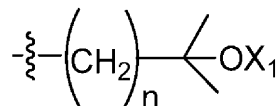


、ここで、

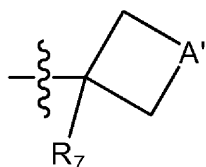
$R_4$ および $R_5$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_6$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ $-\text{CF}_3$ である場合、 $R_6$ は $-\text{OH}$ 、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-\text{NH}_2$ であるか；

10



、ここで、 $n$ が1または2であり、 $X_1$ が $-\text{H}$ またはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは



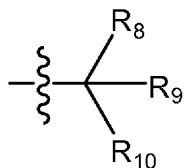
20

、ここで、

$A'$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_7$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；  
 $Y$ が以下であり：

$t$ -ブチル、ネオペンチル、ノルボルニルまたはアダマンチル；

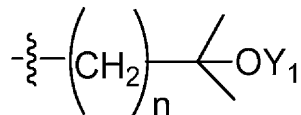


30

、ここで、

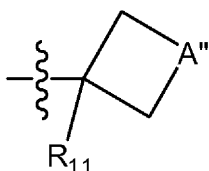
$R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり；

$R_{10}$ が $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ $-\text{CF}_3$ である場合、 $R_{10}$ は $-\text{OH}$ 、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または $-\text{NH}_2$ であるか；



40

、ここで、 $n'$ が1または2であり、 $Y_1$ が $-\text{H}$ またはアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるか；あるいは



、ここで、

$A''$ が、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、アルカンジイル<sub>(C<sub>6</sub>)</sub>

50

またはアルコキシジイル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

$R_{11}$ が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

Lが水素、ヒドロキシまたはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり;

Zが水素、フッ素またはヒドロキシであり、炭素原子2もしくは6のいずれかに結合している。

[本発明1128]

と表示された炭素原子がR配置である、本発明1126～1127のいずれかの化合物。

[本発明1129]

と表示された炭素原子がS配置である、本発明1126～1127のいずれかの化合物。

10

[本発明1130]

$R'$ が-Hである、本発明1126～1129のいずれかの化合物。

[本発明1131]

$R'$ がアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1126～1129のいずれかの化合物。

[本発明1132]

$R'$ がエチルである、本発明1131の化合物。

[本発明1133]

$R''$ が-Hである、本発明1126～1132のいずれかの化合物。

[本発明1134]

$R'''$ が-Hである、本発明1126～1132のいずれかの化合物。

20

[本発明1135]

$R''$ および $R'''$ がいずれも-Hである、本発明1126～1134のいずれかの化合物。

[本発明1136]

Lが水素である、本発明1126および1130～1135のいずれかの化合物。

[本発明1137]

Zが水素である、本発明1126～1136のいずれかの化合物。

[本発明1138]

Zがヒドロキシである、本発明1126～1136のいずれかの化合物。

[本発明1139]

Zがヒドロキシルであり、2と表示された炭素に結合している、本発明1138の化合物。

30

[本発明1140]

Zがヒドロキシルであり、6と表示された炭素に結合している、本発明1138の化合物。

[本発明1141]

Xがハロである、本発明1126～1138のいずれかの化合物。

[本発明1142]

Xがクロロである、本発明1141の化合物。

[本発明1143]

Xがブromoである、本発明1141の化合物。

[本発明1144]

Xがアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>である、本発明1126～1138のいずれかの化合物。

40

[本発明1145]

Xがアルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>である、本発明1144の化合物。

[本発明1146]

Xがt-ブチルである、本発明1144～1145のいずれかの化合物。

[本発明1147]

Xが置換アルキル<sub>(C<sub>12</sub>)</sub>である、本発明1144の化合物。

[本発明1148]

Xがトリフルオロメチルである、本発明1144または1147のいずれかの化合物。

[本発明1149]

50

Xがヘテロアリール<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1126～1138のいずれかの化合物。

[本発明1150]

Xが3-ピリジニルである、本発明1149のいずれかの化合物。

[本発明1151]

Xが3-ピリミジルである、本発明1149の化合物。

[本発明1152]

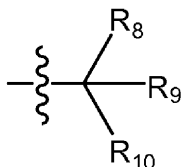
Xがシアノである、本発明1126～1138のいずれかの化合物。

[本発明1153]

Yがt-ブチルである、本発明1126～1152のいずれかの化合物。

[本発明1154]

Yが下記式である、本発明1126～1152のいずれかの化合物：



式中、

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>がそれぞれ独立してアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であり、

R<sub>10</sub>が-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CFH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>またはアルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>であるが、但し、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>がそれぞれ-CF<sub>3</sub>である場合、R<sub>10</sub>は-OH、アルコキシ<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または-NH<sub>2</sub>である。

[本発明1155]

R<sub>8</sub>がアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1154の化合物。

[本発明1156]

R<sub>8</sub>がメチルである、本発明1154または1155のいずれかの化合物。

[本発明1157]

R<sub>9</sub>がアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>または置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1154の化合物。

[本発明1158]

R<sub>9</sub>がアルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1157の化合物。

[本発明1159]

R<sub>9</sub>がメチルである、本発明1157～1158のいずれかの化合物。

[本発明1160]

R<sub>9</sub>が置換アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1157の化合物。

[本発明1161]

R<sub>9</sub>がトリフルオロメチルである、本発明1157または1160のいずれかの化合物。

[本発明1162]

R<sub>10</sub>が-OH、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1154の化合物。

[本発明1163]

R<sub>10</sub>が-OHである、本発明1162の化合物。

[本発明1164]

R<sub>10</sub>が-CNである、本発明1162の化合物。

[本発明1165]

R<sub>10</sub>が-CH<sub>2</sub>OHである、本発明1162の化合物。

[本発明1166]

R<sub>10</sub>が-CF<sub>3</sub>である、本発明1162の化合物。

[本発明1167]

R<sub>10</sub>が-CH<sub>2</sub>O-アルキル<sub>(C<sub>8</sub>)</sub>である、本発明1162の化合物。

[本発明1168]

10

20

30

40

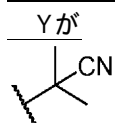
50

$R_{10}$  が  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$  である、本発明1162または1167のいずれかの化合物。

[本発明1169]

Yが2-ヒドロキシ-イソプロピルである、本発明1126～1152、1154～1159および1162～1163のいずれかの化合物。

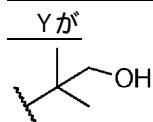
[本発明1170]



である、本発明1126～1152、1154～1159、1162および1164のいずれかの化合物。

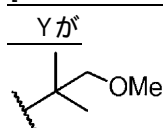
10

[本発明1171]



である、本発明1126～1152、1154～1159、1162および1165のいずれかの化合物。

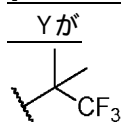
[本発明1172]



20

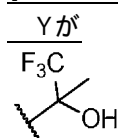
である、本発明1126～1152、1154～1159、1162および1167～1139.01のいずれかの化合物。

[本発明1173]



である、本発明1126～1152、1154～1159、1162および1166のいずれかの化合物。

[本発明1174]

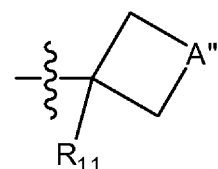


30

である、本発明1126～1152、1154～1156および1160～1163のいずれかの化合物。

[本発明1175]

Yが下記式である、本発明1126～1152のいずれかの化合物：



40

式中、

A' が、シクロプロパン環を形成する共有結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_2$ 、アルカンジイル ( $\text{C}_{1-6}$ ) またはアルコキシジイル ( $\text{C}_{1-8}$ ) であり；

$R_{11}$  が  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -アルキル ( $\text{C}_{1-8}$ )、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}$ -アルキル ( $\text{C}_{1-8}$ )、アルキル ( $\text{C}_{1-8}$ ) またはアルコキシ ( $\text{C}_{1-8}$ ) である。

[本発明1176]

A' が、シクロプロパン環を形成する共有結合である、本発明1175の化合物。

[本発明1177]

50

A' 'がアルカンジイル ( $C_{6}$ ) である、本発明1175の化合物。

[本発明1178]

A' 'が-CH<sub>2</sub>-である、本発明1175または1177のいずれかの化合物。

[本発明1179]

A' 'がアルコキシジイル ( $C_{8}$ ) である、本発明1175の化合物。

[本発明1180]

A' 'が-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-である、本発明1175または1179のいずれかの化合物。

[本発明1181]

R<sub>11</sub> が-CNである、本発明1175～1180のいずれかの化合物。

[本発明1182]

R<sub>11</sub> が-CHF<sub>2</sub>である、本発明1175～1180のいずれかの化合物。

[本発明1183]

R<sub>11</sub> が-CH<sub>2</sub>Fである、本発明1175～1180のいずれかの化合物。

[本発明1184]

R<sub>11</sub> が-CH<sub>2</sub>OHである、本発明1175～1180のいずれかの化合物。

[本発明1185]

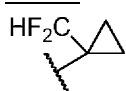
R<sub>11</sub> が-CH<sub>2</sub>O-アルキル ( $C_{8}$ ) である、本発明1175～1180のいずれかの化合物。

[本発明1186]

R<sub>11</sub> が-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>である、本発明1175～1180および1185のいずれかの化合物。

[本発明1187]

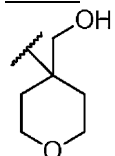
Yが



である、本発明1126～1152、1175～1176および1182のいずれかの化合物。

[本発明1188]

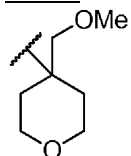
Yが



である、本発明1126～1152、1175、1179～1180および1184のいずれかの化合物。

[本発明1189]

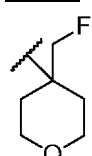
Yが



である、本発明1126～1152および1175、1179～1180および1185～1186のいずれかの化合物

[本発明1190]

Yが



である、本発明1126～1152、1175、1179～1180および1183のいずれかの化合物。

10

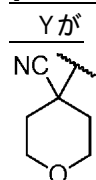
20

30

40

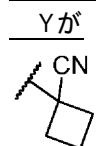
50

[本発明1191]



である、本発明1126～1152、1175および1179～1181のいずれかの化合物。

[本発明1192]

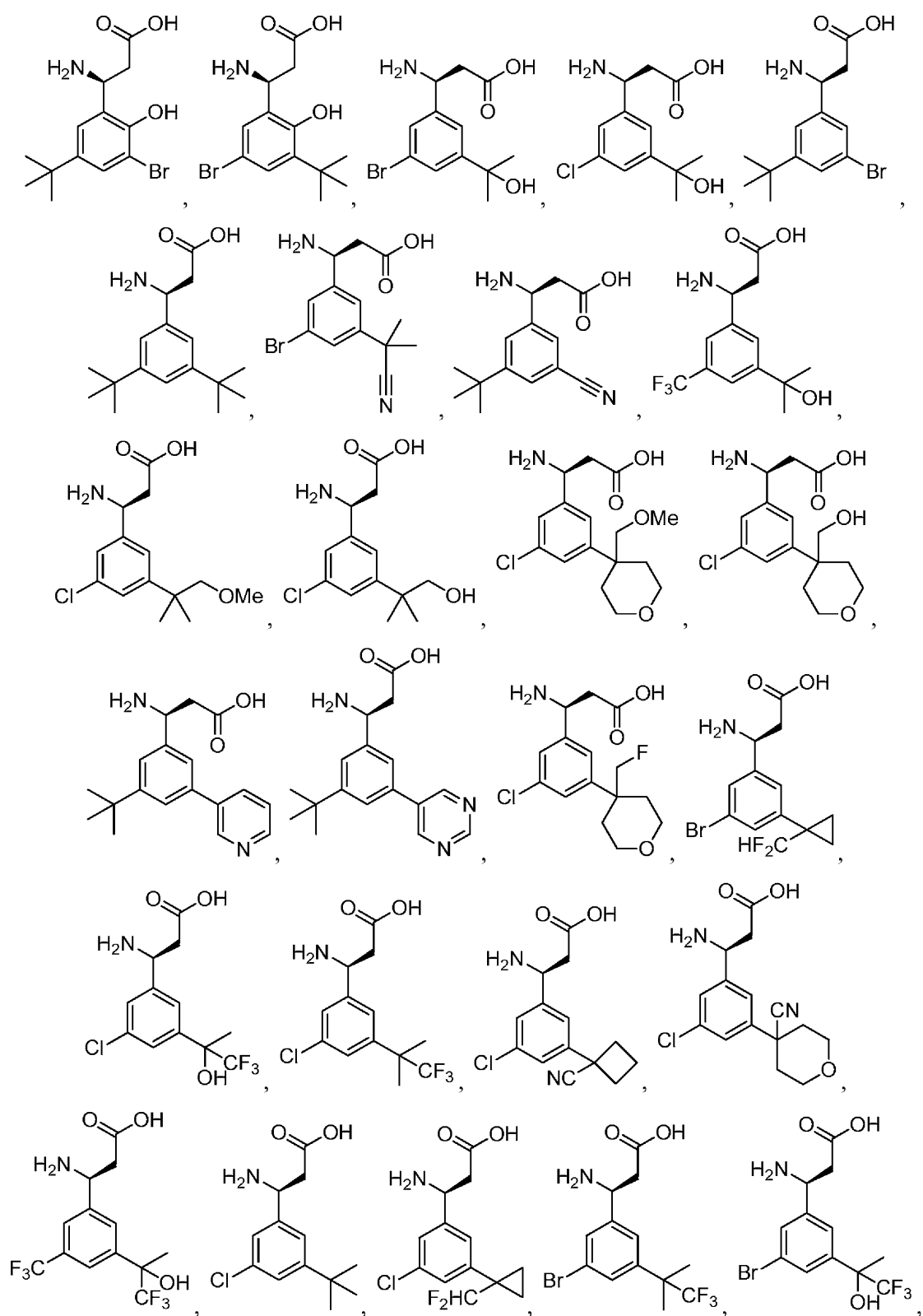


10

である、本発明1126～1152、1175、1177～1178および1181のいずれかの化合物。

[本発明1193]

下記式としてさらに定義される本発明1126～1192のいずれかの化合物、またはその塩もしくは互変異性体：

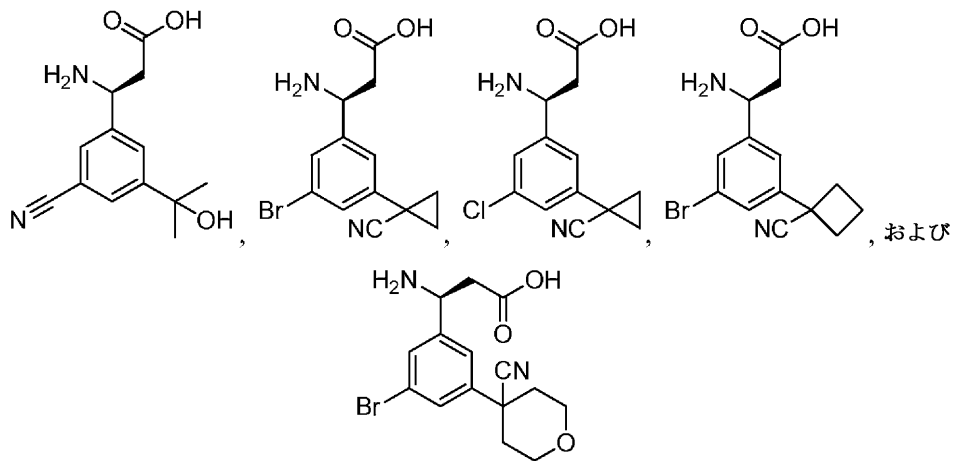


10

20

30

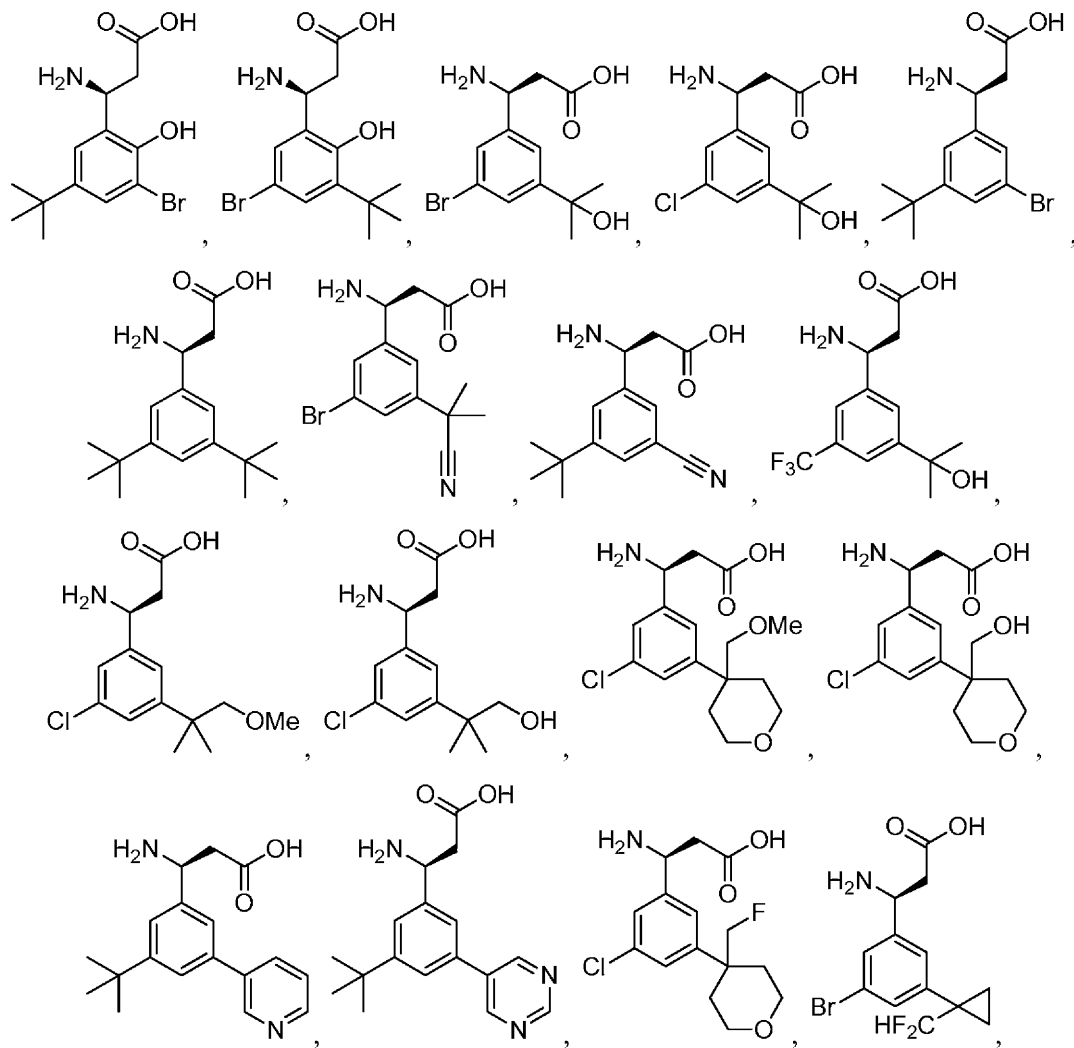
40



10

[本発明1194]

下記式としてさらに定義される本発明1126～1192のいずれかの化合物、またはその塩もしくは互変異性体：

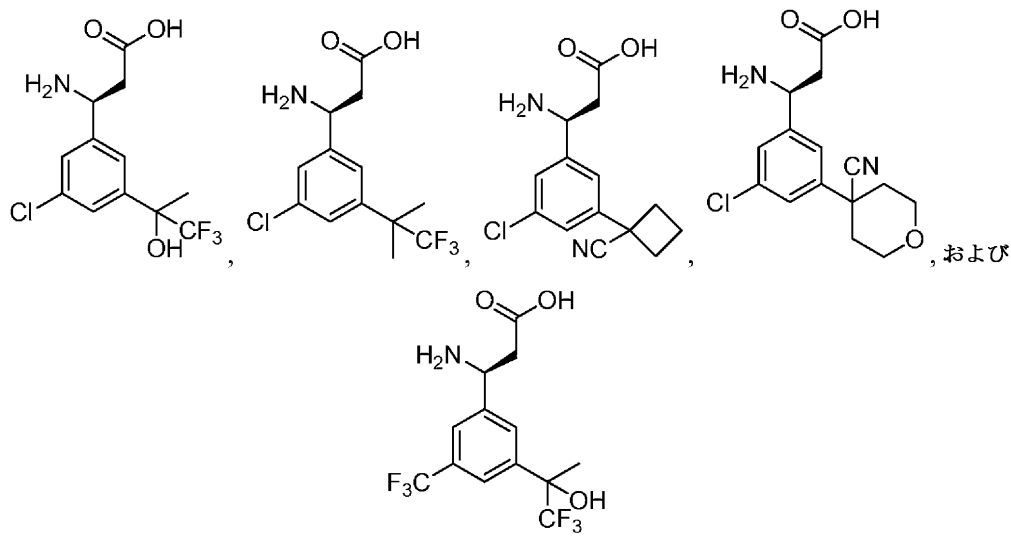


20

30

40



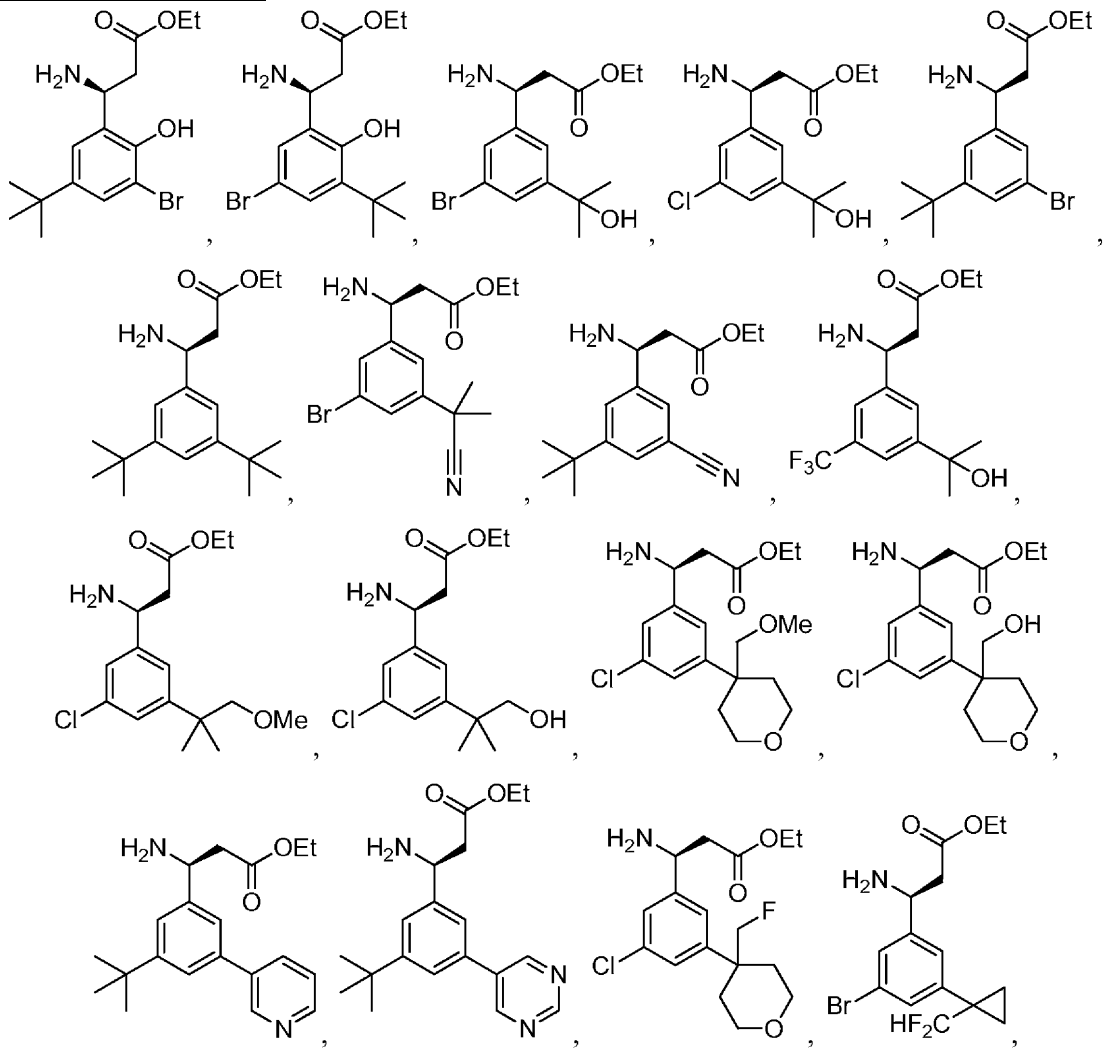


10

—

## [本発明1195]

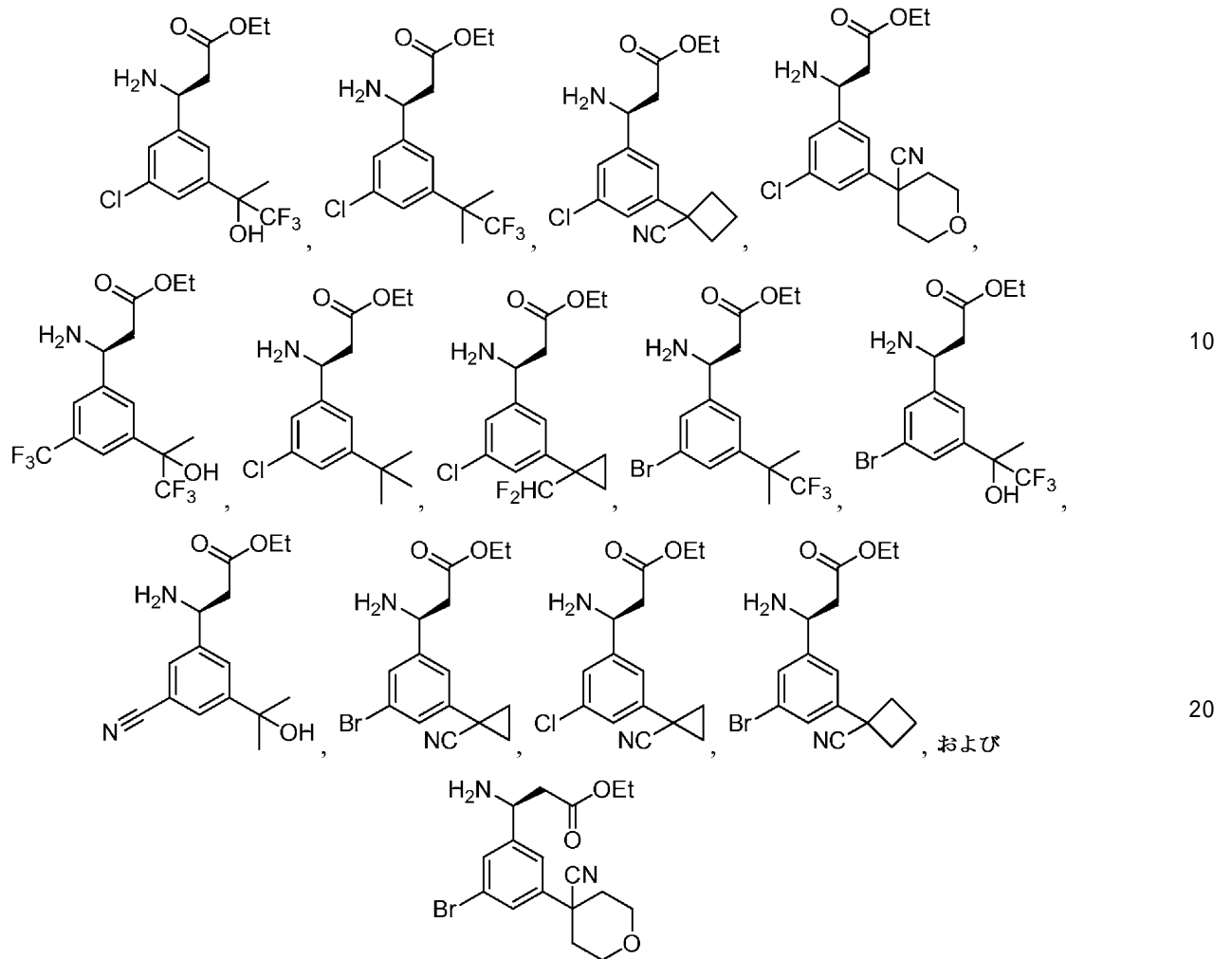
下記式としてさらに定義される本発明1126～1192のいずれかの化合物、またはその塩もしくは互変異性体：



20

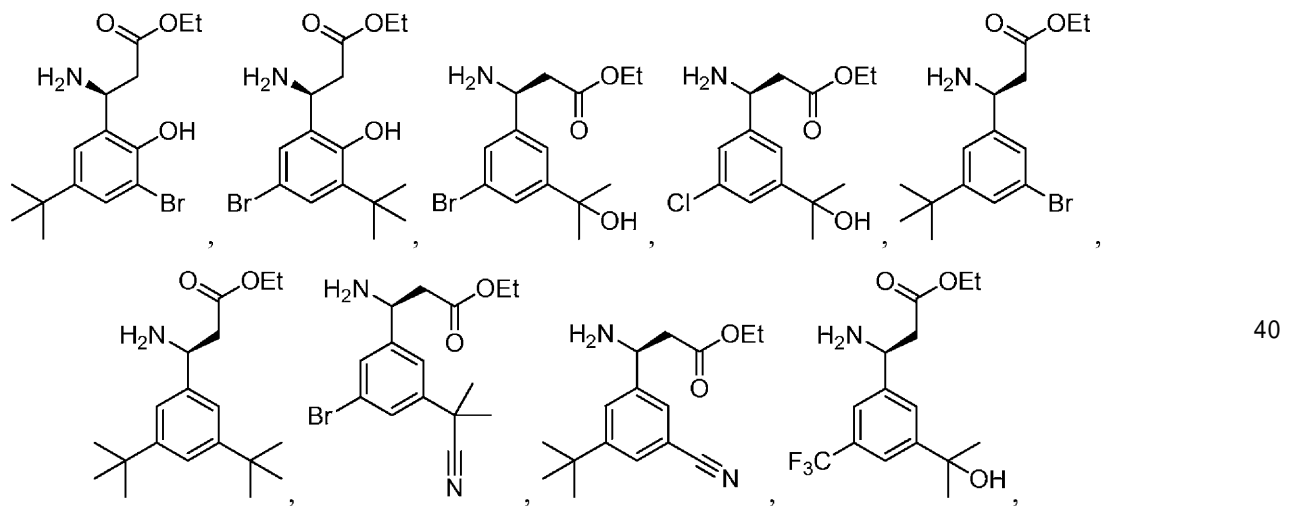
30

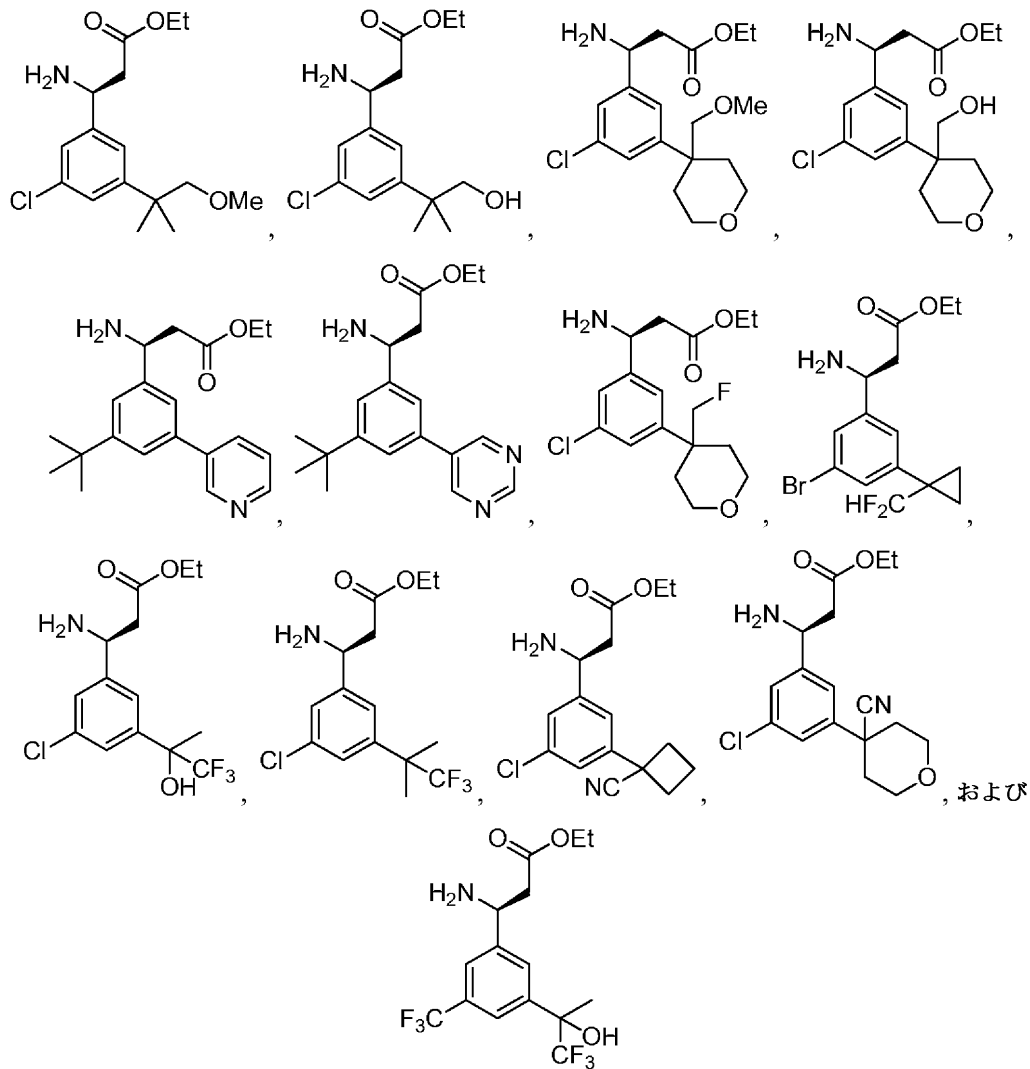
40



°  
[本発明1196]

下記式としてさらに定義される本発明1126～1192のいずれかの化合物、またはその塩もしくは互変異性体：





—

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、本発明の真意および範囲内の様々な変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになることから、本発明の具体的な態様を示す詳細な説明および具体例が例示のみを目的として示されると理解すべきである。単に特定の化合物が1つの特定の一般式に帰することをもって、それが別の一般式にも属することができないことを意味するわけではないことに留意されたい。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0022】

#### 例示的態様の説明

インテグリン受容体アンタゴニスト特性を有する新規化合物および組成物、それらの製造のための方法、ならびに、疾患の処置および/または予防を含むそれらの使用のための方法が本明細書に開示される。

#### 【0023】

#### 1. 定義

化学基の文脈で使用する場合、「水素」は-Hを意味し、「ヒドロキシ」は-OHを意味し、「オキシ」は=Oを意味し、「ハロ」は独立して-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し、「アミノ」は-NH<sub>2</sub>を意味し、「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し、「ニトロ」は-NO<sub>2</sub>を意味し、イミノは=NHを意味し、「シアノ」は-CNを意味し、「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し、「アジド」は-N<sub>3</sub>を意味し、一価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)<sub>2</sub>またはその脱プロトン化体を意味し、二価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱

10

20

30

40

50

プロトン化体を意味し、「メルカプト」は-SHを意味し、「チオ」は=Sを意味し、「スルホニル」は-S(O)<sub>2</sub>-を意味し、「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

【 0 0 2 4 】

化学式の文脈で、「-」という記号は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味する。「----」という記号は、存在する場合は単結合または二重結合のいずれかである任意の結合を表す。

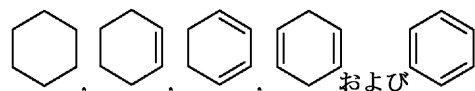
「」

という記号は単結合または二重結合を意味する。したがって、例えば



10

という構造は



という構造を含む。当業者が理解するように、そのような1個の環原子が2個以上の二重結合の一部を形成することはない。結合を垂直に横切って描かれる際の

「」

という記号は、基の結合点を示す。読者が結合点を迅速かつ明確に同定することを支援するために、通常は比較的大きな基についてのみ結合点がこのように同定されることに留意されたい。

20

「」

という記号は、楔形の太い端部に結合した基が「頁の外側に向かう」単結合を意味する。

「」

という記号は、楔形の太い端部に結合した基が「頁の内側に向かう」単結合を意味する。

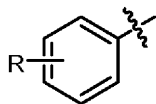
「」

という記号は、立体配座(例えばRもしくはSのいずれか)または幾何学的配置(例えばEもしくはZのいずれか)が未確定である単結合を意味する。

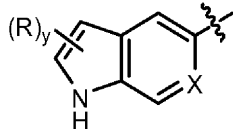
【 0 0 2 5 】

30

本出願において示す構造の原子上の任意の未定義の原子価は、その原子に結合している水素原子を暗に表す。「R」基が例えば下記式中の環系上の「浮遊している基」として図示される場合、



Rは、安定な構造が形成される限り、図示され、暗示され、または明示的に規定される水素を含む、任意の環原子に結合した任意の水素原子を置き換えることができる。「R」基が例えば下記式中の縮合環系上の「浮遊している基」として図示される場合、



40

Rは、別途指定されない限り、いずれかの縮合環の任意の環原子に結合した任意の水素を置き換えることができる。安定な構造が形成される限り置き換え可能な水素としては、図示される水素(例えば、上記式中の窒素に結合した水素)、暗示される水素(例えば、図示されていないが存在していると理解される上記式の水素)、明示的に規定される水素、および、その存在が環原子の独自性に依存する任意の水素(例えば、Xが-CH-と等しい場合の、X基に結合した水素)が挙げられる。図示される例では、Rは、縮合環系の5員環または6員環のいずれかに存在しうる。上記式中の括弧に囲まれる「R」基に直ちに続く「y」と

50

いう添字は変数を表す。別途指定されない限り、この変数は0、1、2、または2を超える任意の整数でありうるものであり、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

#### 【0026】

以下の基およびクラスについて、以下の括弧付きの添字は以下のように基/クラスをさらに定義する。「(Cn)」は基/クラスの炭素原子の正確な数(n)を定義する。「(C<sub>n</sub>)」は基/クラスに存在しうる炭素原子の最大数(n)を定義し、最小数は対象となる基について可能な限り小さい数であり、例えば、「アルケニル(C<sub>8</sub>)」基または「アルケン(C<sub>8</sub>)」クラスの炭素原子の最小数は2であると理解される。例えば、「アルコキシ(C<sub>10</sub>)」は、1~10個の炭素原子(例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個、またはその中で導出可能な任意の範囲(例えば3~10個の炭素原子))を有するアルコキシ基を意味する。(Cn~n')は、基の炭素原子の最小数(n)と最大数(n')との両方を定義する。同様に、「アルキル(C<sub>2</sub>~10)」は、2~10個の炭素原子(例えば2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個、またはその中で導出可能な任意の範囲(例えば3~10個の炭素原子))を有するアルキル基を意味する。

10

#### 【0027】

本明細書において使用される「飽和」という用語は、そのように修飾された化合物または基が、以下に記す場合を除いて炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有さないことを意味する。この用語は炭素-ヘテロ原子多重結合、例えば炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合を排除しない。さらに、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じうる炭素-炭素二重結合を排除しない。

20

#### 【0028】

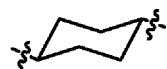
「置換」という修飾語なしで使用する場合の「脂肪族」という用語は、そのように修飾された化合物/基が非環式または環式であるが非芳香族である炭化水素化合物または基であることを意味する。脂肪族化合物/基においては、炭素原子は直鎖、分岐鎖または非芳香族環(脂環式)中で一緒に接合されうる。脂肪族化合物/基は飽和でもよく、すなわち単結合で接合されていてもよく(アルカン/アルキル)、不飽和で1個または複数の二重結合を有していてもよく(アルケン/アルケニル)、1個または複数の三重結合を有していてもよい(アルキン/アルキニル)。「脂肪族」という用語を「置換」という修飾語なしで使用する場合、炭素原子および水素原子のみが存在する。この用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

30

#### 【0029】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の飽和脂肪族基を意味する。したがって、本明細書において使用されるシクロアルキルはアルキルのサブセットである。-CH<sub>3</sub>(Me)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(Et)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(n-Pr)、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(iso-Pr)、-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(シクロプロピル)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(n-Bu)、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(sec-ブチル)、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(イソブチル)、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(tert-ブチル)、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(ネオペンチル)、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キシルメチルといった基がアルキル基の非限定的な例である。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルカンジイル」という用語は、結合点としての1個または2個の飽和炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の飽和脂肪族基を意味する。-CH<sub>2</sub>-(メチレン)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および

40



といった基がアルカンジイル基の非限定的な例である。「置換」という修飾語なしで使用

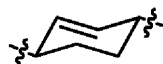
50

する場合の「アルキリデン」という用語は、二価の基=CRR'を意味し、ここでRおよびR'は独立して水素、アルキルであるか、またはRおよびR'は一緒になって、少なくとも2個の炭素原子を有するアルカンジイルを表す。アルキリデン基の非限定的な例としては=CH<sub>2</sub>、=CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)および=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>が挙げられる。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。以下の基が置換アルキル基の非限定的な例である：-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl。

「ハロアルキル」という用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで1個または複数の水素原子はハロ基で置換されており、炭素、水素およびハロゲン以外の原子は存在しない。-CH<sub>2</sub>Clといった基がハロアルキルの非限定的な例である。「アルカン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキルである。「フルオロアルキル」という用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで1個または複数の水素はフルオロ基で置換されており、炭素、水素およびフッ素以外の原子は存在しない。-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>といった基がフルオロアルキル基の非限定的な例である。「アルカン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキルである。

#### 【 0 0 3 0 】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の不飽和脂肪族基を意味する。アルケニル基の非限定的な例としては-CH=CH<sub>2</sub>(ビニル)、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>(アリル)、-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>および-CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の不飽和脂肪族基を意味する。-CH=CH-、-CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH=CHCH<sub>2</sub>-および



といった基がアルケンジイル基の非限定的な例である。これらの用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。-CH=CHF、-CH=CHClおよび-CH=CHBrといった基が置換アルケニル基の非限定的な例である。「アルケン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルケニルである。

#### 【 0 0 3 1 】

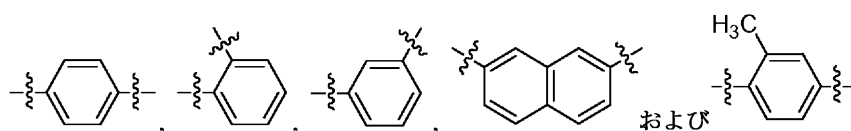
「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルキニル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖もしくは分岐、シクロ、環式または非環式構造を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の不飽和脂肪族基を意味する。本明細書において使用されるアルキニルという用語は、1個または複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を排除しない。-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>3</sub>といった基がアルキニル基の非限定的な例である。アルキニルを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。「アルキン」とは化合物H-Rを意味し、ここでRはアルキニルである。

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アリール」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素

#### 【 0 0 3 2 】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アリール」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素

原子を有し、かつ炭素および水素以外の原子からなるわけではない、一価の不飽和芳香族基を意味する。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。本明細書において使用されるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。アリール基の非限定的な例としてはフェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、 $-C_6H_4CH_2CH_3$ (エチルフェニル)、ナフチル、およびビフェニルに由来する一価の基が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アレージイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての2個の芳香族炭素原子を有しかつその一価の基が炭素および水素以外の原子からなるわけではない、二価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。アレージイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。



これらの用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合は、1個または複数の水素原子が独立して $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ または $-S(O)_2NH_2$ で置き換えられている。「アレージン」とは化合物 $H-R$ を意味し、ここで $R$ はアリールである。

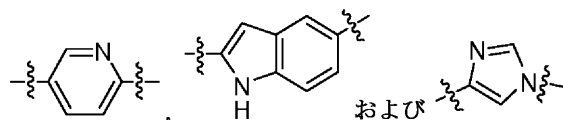
#### 【0033】

「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アラルキル」という用語は一価の基-アルカンジイル-アリールを意味し、ここでアルカンジイルおよびアリールという用語は、上記で示した定義と一致した様式でそれぞれ使用される。アラルキルの非限定的な例としてはフェニルメチル(ベンジル、Bn)および2-フェニル-エチルがある。この用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合は、アルカンジイルおよび/またはアリールからの1個または複数の水素原子が独立して $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OC(O)CH_3$ または $-S(O)_2NH_2$ で置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例としては(3-クロロフェニル)-メチルおよび2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルがある。

#### 【0034】

「置換」という修飾語なしで使用する場合は「ヘテロアリール」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、ヘテロアリール基が炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合した1個または複数のアルキル基、アリール基および/またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。ヘテロアリール基の非限定的な例としてはフラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル(Im)、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニルおよびトリアゾリルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「ヘテロアレージイル」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成する2個の結合点としての2個の芳香族炭素原子、2個の芳香族窒素原子、または1個の芳香族炭素原子および1個の芳香族窒素原子を有し、二価の基が炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からなるわけではない、二価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの

用語は、芳香環または芳香環系に結合した1個または複数のアルキル基、アリール基および/またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。ヘテロアレーンジイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。



これらの用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

#### 【0035】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素または硫黄である1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成する結合点としての炭素原子または窒素原子を有し、ヘテロシクロアルキル基が炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の非芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、環または環系に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していなくてもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としてはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニルおよびピラニルが挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」という用語を「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

#### 【0036】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アシル」という用語は-C(O)R基を意味し、ここでRは水素、アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり、これらの用語は上記定義の通りである。-CHO、-C(O)CH<sub>3</sub>(アセチル、Ac)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)(イミダゾリル)といった基がアシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、-C(O)R基の酸素原子が硫黄原子で置き換えられて-C(S)Rとなる以外は類似して定義される。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合、1個または複数の水素原子(カルボニル基またはチオカルボニル基に直接結合した水素原子を含む)が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H(カルボキシル)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(メチルカルボキシル)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>(カルバモイル)および-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>といった基が置換アシル基の非限定的な例である。

#### 【0037】

「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルコキシ基の非限定的な例としては-OCH<sub>3</sub>(メトキシ)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(エトキシ)、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(イソプロポキシ)、-OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-O-シクロペンチルおよび-O-シクロヘキシルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合の「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」および「アシルオキシ」という用語は、-ORとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびアシルである。「アルコキシジイル」という用語は-O-アルカンジイル-、-O-アルカンジイル-O-または-アルカン



ジイル-0-アルカンジイル-という二価の基を意味する。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は-SR基を意味し、ここでRはそれぞれアルキルおよびアシルである。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合は、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。「アルコール」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられている。

【0038】

「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アルキルアミノ」という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。アルキルアミノ基の非限定的な例としては-NHCH<sub>3</sub>および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「ジアルキルアミノ」という用語は-NRR'基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なるアルキル基でありうるか、あるいはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表すことができる。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)およびN-ピロリジニルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アルコキシアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、-NHRとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールおよびアルキルスルホニルである。アリールアミノ基の非限定的な例は-NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>である。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アミド」(アシルアミノ)という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアシルであり、その用語は上記定義の通りである。アミド基の非限定的な例は-NHC(O)CH<sub>3</sub>である。「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アルキルイミノ」という用語は=NRという二価の基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。「アルキルアミノジイル」という用語は-NH-アルカンジイル-、-NH-アルカンジイル-NH-または-アルカンジイル-NH-アルカンジイル-という二価の基を意味する。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合は、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。-NHC(O)OCH<sub>3</sub>および-NHC(O)NHCH<sub>3</sub>という基が置換アミド基の非限定的な例である。

【0039】

「置換」という修飾語なしで使用する場合は「アルキルスルホニル」および「アルキルスルフィニル」という用語は-S(O)<sub>2</sub>R基および-S(O)R基をそれぞれ意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」および「ヘテロアリールスルホニル」という用語は類似して定義される。これらの用語のいずれかを「置換」という修飾語付きで使用する場合は、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CN、-SH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)CH<sub>3</sub>または-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置き換えられている。

【0040】

本明細書において使用される「キラル補助基」とは、反応の立体選択性に影響することが可能である除去可能なキラル基を意味する。当業者はそのような化合物に精通しており、多くは市販されている。

【0041】

特許請求の範囲および/または明細書において「含む(comprising)」という用語との組み合わせで使用する場合は「a(1つ)」または「an(1つ)」という単語の使用は、「1つ」を意味しうるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」および「1つまたは2つ以上」の意味とも一致している。

10

20

30

40

50

## 【0042】

本明細書を通じて、「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために使用される装置や方法に固有の誤差の変動、または試験対象の間で存在する変動を含むことを示すために使用される。

## 【0043】

「含む(comprise)」、「有する(have)」および「含む(include)」という用語は非限定的な連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含む(includes)」および「含む(including)」などの1つまたは複数のこれらの動詞の任意の形態または時制も非限定的である。例えば、1つまたは複数の段階を「含む(comprises)」、「有する(has)」、または「含む(includes)」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階のみを有することに限定されず、他の列挙されていない段階も網羅する。

10

## 【0044】

明細書および/または特許請求の範囲において使用される「有効な」という用語は、所望の、予期されるまたは意図される結果を実現するために十分であることを意味する。

## 【0045】

化合物に対する修飾語として使用する場合の「水和物」という用語は、該化合物が、例えば該化合物の固体形態において、各化合物分子に結合する1個未満(例えば半水和物)、1個(例えば一水和物)または2個以上(例えば二水和物)の水分子を有することを意味する。

## 【0046】

本明細書において使用される「IC<sub>50</sub>」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を意味する。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的もしくは化学的プロセス(またはプロセスの構成要素、すなわち酵素、細胞、細胞受容体もしくは微生物)を半分阻害するために特定の薬物または他の物質(阻害剤)がどの程度必要であることを示す。

20

## 【0047】

第1の化合物の「異性体」は、各分子が第1の化合物と同一の構成分子を含有しているが三次元でのそれらの原子の配置が異なる、別個の化合物である。

## 【0048】

本明細書において使用される「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、雌ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの哺乳類生物を意味する。いくつかの態様では、患者は鳥類、爬虫類、両生類、魚類および昆虫の各動物を含んでもよい。他の態様では、患者は、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、トカゲ、ヘビ、トリ、カメ、カエルまたは魚などの、動物園用動物、またはペットとして飼育された動物を含んでもよい。鳥類対象の非限定的な例としては、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、鴉、例えばウズラおよびキジ、ならびに飼鳥、例えばインコ、オカメインコ、ボタンインコ、オウムおよびコンゴウインコが挙げられる。カメ、テラピン、リクガメ、ヘビおよびトカゲが爬虫類の対象または患者の非限定的な例を代表する。カエル、ヒキガエル、イモリおよびサンショウウオが両生類対象の非限定的な例を代表する。特定の態様では、魚類対象は以下の非限定的な例によって代表される：ティラピア、サケ、ナマズ、コイ、ウナギおよびマスなどの淡水魚、マグロ、タラ、ニシン、イワシ、カタクチイワシ、ヒラメ、シタビラメおよびサメなどの海水魚、ならびにエビ、クルマエビ、タコ、イカ、ロブスター、カニ、カキ、オキアミおよびムラサキイガイなどの軟体類および甲殻類。特定の態様では、患者は、ミツバチの非限定的な例を含む昆虫である。特定の態様では、患者または対象は霊長類である。ヒト対象の非限定的な例としては成人、若年、乳幼児および胎児がある。

30

40

## 【0049】

本明細書において一般的に使用される「薬学的に許容される」とは、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織、臓器および/または体液と接触させて使用するために好適であり、過剰な毒性、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わず、妥当な損益比に相応している、化合物、原料、組成物および/または剤形を意味す

50

る。

【0050】

「薬学的に許容される塩」とは、先に定義の通り薬学的に許容されかつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタン  
スルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-  
ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン  
酸、酢酸、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼ  
ンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペン  
タンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グル  
タミン酸、グリコール酸、ヘブタン酸、ヘキササン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウ  
リル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸  
、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェ  
ニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、  
ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と共  
に形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、存在する酸性プロトンが  
無機塩基または有機塩基と反応可能な場合に形成可能な塩基付加塩も含む。許容される無  
機塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウ  
ムおよび水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としてはエタノールアミン  
、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなど  
が挙げられる。本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、そ  
の塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないと認識すべきである。薬学的に  
許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例はHandbook of Pharmace  
utical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されている。

【0051】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、化学薬剤を運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物または媒体を意味する。

【0052】

「予防」または「予防する」は、(1) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいことがあるが、疾患の病理または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の発症を阻害すること、および/あるいは(2) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいことがあるが、疾患の病理または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の病理または総体症状の発症を遅くすることを含む。

【0053】

「プロドラッグ」とは、本発明の阻害剤にインビボで代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグそれ自体は、所与の標的タンパク質に対する活性を有することもある。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によりヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与することができる。インビボでヒドロキシ化合物に変換可能である好適なエステルとしては酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸エステルなどが挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によりアミン化合物に変換されるアミドとして投与することができる。

【0054】

ある原子に言及する場合の「飽和」という用語は、その原子が単一の結合のみによって他の原子に接続していることを意味する。

【 0 0 5 5 】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同一の原子が同一の他の原子に結合しているが三次元でのそれらの原子の配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左手および右手のように互いの鏡像である所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心または不斉中心とも呼ばれるキラル中心を含有し、キラル中心は、任意の2個の基の交換が立体異性体を生じさせる基を有する分子中の任意の地点であるが原子であるとは限らない。有機化合物中では、キラル中心は通常炭素原子、リン原子または硫黄原子であるが、他の原子が有機化合物および無機化合物中の立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有することで、多くの立体異性体となることができる。その立体異性が四面体不斉中心(例えば四面体炭素)による化合物では、仮説上可能な立体異性体の総数は $2n$ を超えず、ここで $n$ は四面体立体中心の数である。多くの場合、対称性を有する分子は最大可能数よりも少ない数の立体異性体を有する。鏡像異性体の50:50混合物をラセミ混合物と呼ぶ。あるいは、一方の鏡像異性体が50%を超える量で存在するように鏡像異性体の混合物を鏡像異性的に濃縮してもよい。通常、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは当技術分野において公知の技術を使用して分割または分離することができる。立体化学配置が規定されていない任意の立体中心またはキラリティー軸について、その立体中心またはキラリティー軸がそのR型、S型、または、ラセミ混合物および非ラセミ混合物を含むR型とS型との混合物として存在しうると想定される。本明細書において使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が15%以下、より好ましくは10%以下、さらに好ましくは5%以下、最も好ましくは1%以下の別の立体異性体を含有することを意味する。

【 0 0 5 6 】

「有効量」、「治療有効量」または「薬学的有効量」とは、疾患を処置するために対象または患者に投与する際に疾患についてそのような処置を実行するために十分な量を意味する。

【 0 0 5 7 】

「処置」または「処置する」は、(1) 疾患の病理または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患を阻害すること(例えば、病理および/または総体症状のさらなる発生を停止させること)、(2) 疾患の病理または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患を寛解させること(例えば、病理および/または総体症状を逆転させること)、ならびに/あるいは(3) 疾患の病理または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患の任意の測定可能な低下を実行することを含む。いくつかの態様では、本明細書に記載の病理状態の1つに罹患した患者の処置は、該状態を制御する上でまたはそのような処置の非存在下で予想される生存期間を超えて患者の生存期間を延長する上で治療上有効な量の本明細書に記載の化合物をそのような患者に投与する段階を含む。本明細書において使用される、状態の「阻害」という用語は、該状態の緩徐化、中断、抑止または停止も意味し、該状態の全面的な除去を必ずしも示さない。患者の生存期間を延長することは、それ自体著しく有利な効果であるだけでなく、状態がある程度まで有利に制御されることも示すと考えられる。

【 0 0 5 8 】

本明細書において使用される他の略語は以下の通りである。<sup>1</sup>H-NMRはプロトン核磁気共鳴であり、AcOHは酢酸であり、Arはアルゴンであり、ACNまたはCH<sub>3</sub>CNはアセトニトリルであり、CHN分析は炭素/水素/窒素元素分析であり、CHNCl分析は炭素/水素/窒素/塩素元素分析であり、CHNS分析は炭素/水素/窒素/硫黄元素分析であり、DI水は脱イオン水であり、DICはジイソプロピルカルボジイミドであり、DMAはN,N-ジメチルアセトアミドであり、DMAPは4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンであり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩であり、EtOAcは

酢酸エチルであり、EtOHはエタノールであり、FAB MSは高速原子衝撃質量分析であり、gはグラムであり、HOBTは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり、HPLCは高速液体クロマトグラフィーであり、IBCFはクロロギ酸イソブチルであり、KSCNはチオシアン酸カリウムであり、Lはリットルであり、LiOHは水酸化リチウムであり、MEMはメトキシエトキシメチルであり、MEMClはメトキシエトキシメチルクロリドであり、MeOHはメタノールであり、mgはミリグラムであり、MgSO<sub>4</sub>は硫酸マグネシウムであり、mlはミリリットルであり、mLはミリリットルであり、MSは質量分析であり、MTBEはメチルtert-ブチルエーテルであり、N<sub>2</sub>は窒素であり、NaHCO<sub>3</sub>は炭酸水素ナトリウムであり、NaOHは水酸化ナトリウムであり、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>は硫酸ナトリウムであり、NMMはN-メチルモルホリンであり、NMPはN-メチルピロリジノンであり、NMRは核磁気共鳴であり、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>は五酸化リンであり、PTSAはパラトルエンスルホン酸であり、RPHPLCは逆相高速液体クロマトグラフィーであり、RTは室温であり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、THFはテトラヒドロフランであり、TMSはトリメチルシリルであり、は反応混合物を加熱することである。

【0059】

上記定義は、参照により本明細書に組み入れられる参考文献のいずれかにおける任意の矛盾する定義に取って代わる。しかし、特定の用語が定義されているという事実を、未定義の任意の用語が不確定であることを示すものと考えべきではない。むしろ、すべての使用される用語は、当業者が本発明の範囲を認識しかつ本発明を実践することができる用語で本発明を説明するものと考えられる。

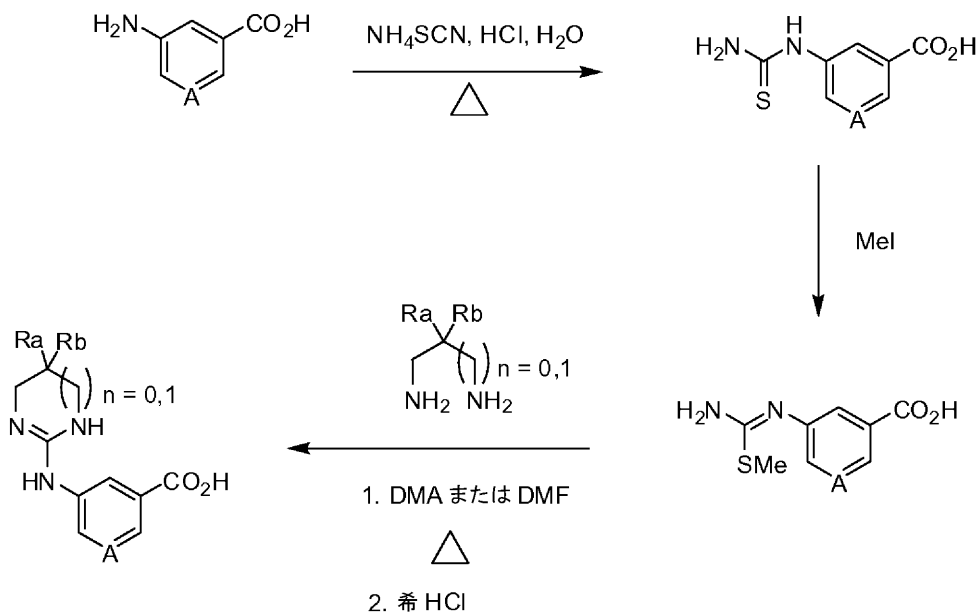
【0060】

#### II. 化合物および合成方法

本開示によって提供される化合物は、以下で概説しかつ実施例の節においてさらに説明する方法を使用して作製することができる。本発明において有用な化合物を調製するための一般的合成順序をスキームI~XIVに概説する。本発明の様々な局面に関する説明および実際の手順をいずれも適宜記載する。以下のスキームおよび実施例は、本発明を例示するようにのみ意図されており、本発明の範囲または真意を限定するようには意図されていない。当業者は、スキームおよび実施例に記載の条件およびプロセスの公知の変形を使用して本発明の化合物を合成することができると容易に理解するであろう。使用した出発原料および機器は、市販されていたか、または当業者が既報の方法によって調製し、容易に複製した。

【0061】

#### スキームI

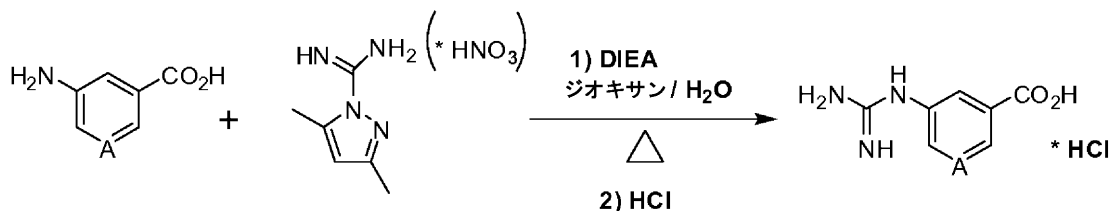


【0062】

スキームIは、本発明の式Iの環状グアニジン置換左側芳香族酸部分を調製するために有用な一般的方法論を示すものであり、この部分は次にgly- -アミノ酸エステルに結合させること、またはglyエステルに最初に結合させた後、(エステル加水分解後に)適切な -アミノ酸エステルに結合させることができる。簡潔に言えば、スキームIにおいて、適切なアミノ安息香酸(またはピリジン酸)を熱希塩酸中でチオシアン酸アンモニウムと反応させることで、通常のワークアップ後に結果としての3-チオ尿素安息香酸(またはピリジン酸)を得る。出発アミノ安息香酸(もしくはピリジン酸)は、市販されているか、あるいは、商業的に取得可能なまたは適切な安息香酸(もしくはピリジン酸)のニトロ化によって合成可能な対応するニトロ安息香酸(もしくはピリジン酸)の還元続く所望のアミノ安息香酸(もしくはピリジン酸)への還元によって、あるいは当業者に公知である他の報告された方法論によって、そのようなアミノ安息香酸(もしくはピリジン酸)に変換することができる。このチオ尿素中間体を還流温度でのエタノール中ヨウ化メチルとの反応によってS-メチル誘導体に変換する。適切な1,3-ジアミノ-2-置換プロパン、またはエチレンジアミンを、熱DMA(またはDMF)中でこの得られた中間体と反応させる。冷却時に析出物が形成され、この双性イオン生成物を濾過により単離する。HCl塩を希塩酸から凍結乾燥により得ることができる。あるいは、生成物を当初の反応混合物から揮発物除去および濃縮により単離することができる。得られた生成物を水中に取り込み、pHを約5~7に調整し、そのpHで双性イオン生成物が析出し、濾過により単離される。HCl塩を既述のように、または単に希塩酸に溶解させ、固体に濃縮し、乾燥させることで得ることができる。

【0063】

スキームIA



【0064】

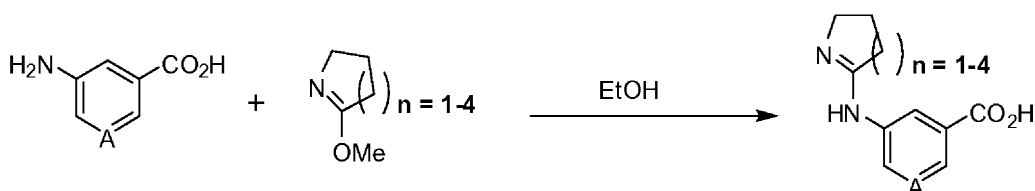
スキームIAは、式Iの単純グアニジン置換左側芳香族酸部分を調製するために有用な方法論を示すものであり、この部分は次にgly- -アミノ酸エステルに結合させること、またはglyエステルに最初に結合させた後、(エステル加水分解後に)適切な -アミノ酸エステルに結合させることができる。これは、当業者に公知の他の適切なグアニジン化試薬を使用して、例えばピラゾール-カルボキサミジンHClを使用して実現してもよい。 -アミノ酸への結合に有用な代替化合物を調製するために、従来の技術および方法を使用してスキームIAの方法論を修正することができる。

【0065】

簡潔に言えば、スキームIAにおいては、ジオキサン/水およびDIEA中3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジン硝酸塩に適切な3-アミノ安息香酸(またはピリジン酸)を加える。混合物を還流温度で攪拌し、析出物を濾過し、洗浄し、乾燥させる。次に析出物を水中でさらにスラリー化し、HClで酸性化し、濃縮する。溶媒を除去し、残渣をエーテル中でスラリー化し、乾燥させて適切な3-グアニジノ安息香酸(またはピリジン酸)塩酸塩を得る。

【0066】

スキームIB



10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 7 】

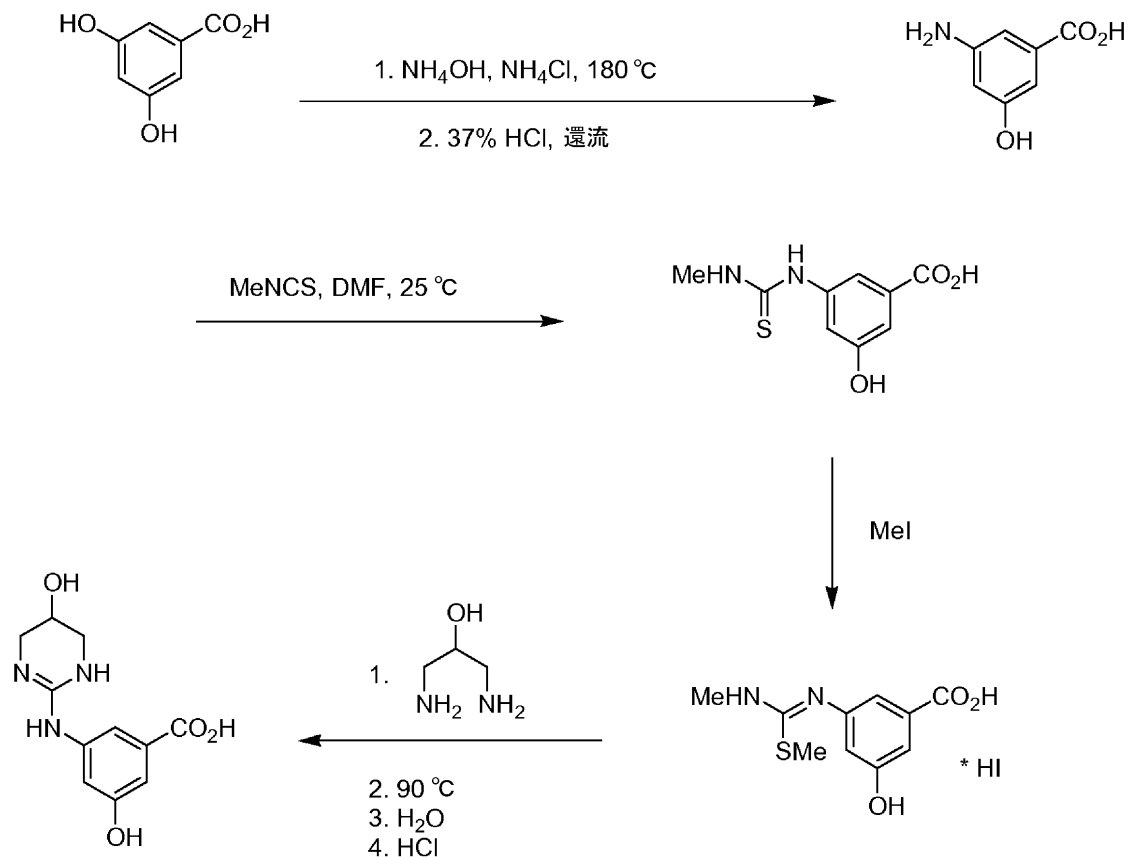
スキームIBは、式Iの環状アミジン置換左側芳香族酸部分を調製するために有用な方法論を示すものであり、この部分は次にgly- -アミノ酸エステルに結合させること、またはglyエステルに最初に結合させた後、(エステル加水分解後に)適切な -アミノ酸エステルに結合させることができる。

## 【 0 0 6 8 】

スキームI、IAおよびIBは共に、式IおよびII中のWおよびZについて定義された変動する置換基からなる左側の安息香酸およびピリジン酸の合成用の一般的方法論を示す。

## 【 0 0 6 9 】

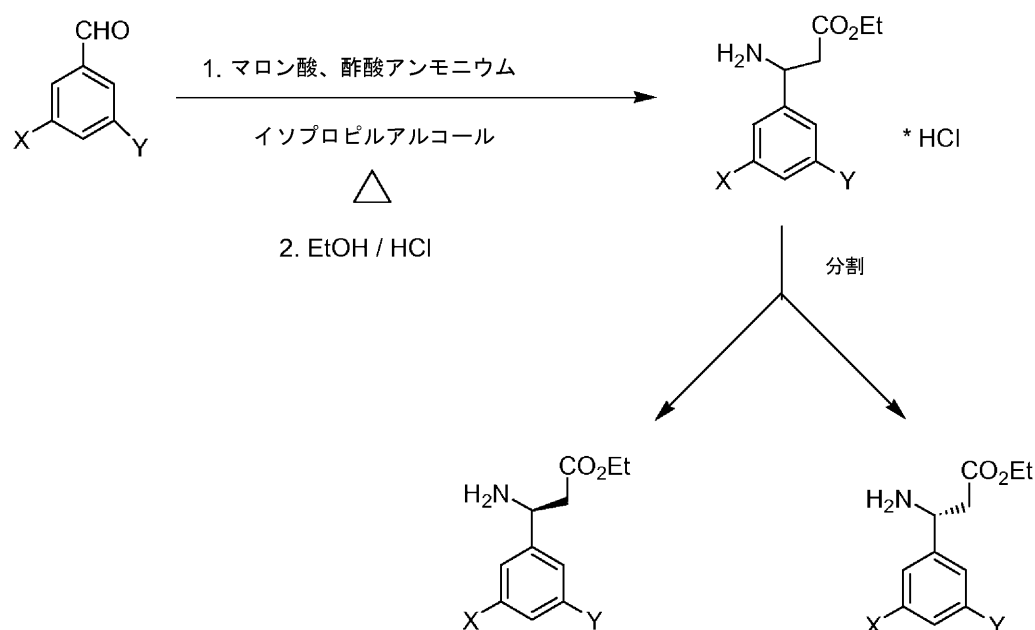
スキームII



## 【 0 0 7 0 】

スキームIIは、本発明の式IまたはIIの好ましいテトラヒドロピリミジノ安息香酸部分を調製するために有用な方法論を示すものであり、この部分は次にgly- -アミノ酸エステルに結合させること、またはglyエステルに最初に結合させた後、(エステル加水分解後に)適切な -アミノ酸エステルに結合させることができる。簡潔に言えば、スキームIIにおいては、参照により本明細書に組み入れられるAust. J. Chem. (1981)またはBecker et al., (1983)に記載の手順を使用して、3,5-ジヒドロキシ安息香酸を3-アミノ-5-ヒドロキシ-安息香酸に変換する。参照により本明細書に組み入れられるOrganic Process Research & Development, 2004が教示する通り、生成物を室温でDMF中メチルイソチオシアネートと反応させることで、通常のワークアップ後に3-N'-メチルチオ尿素-5-ヒドロキシ安息香酸を得る。このチオ尿素中間体を40 未満での未希釈ヨウ化メチルとの反応によってS-メチル誘導体に変換する。1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンを熱DMA(またはDMF)中でこの得られた中間体と反応させる。冷却時に析出物が形成され、この双性イオン生成物を濾過により単離する。HCl塩を希塩酸から凍結乾燥により得ることができる。あるいは、生成物を当初の反応混合物から揮発物除去および濃縮により単離することができる。得られた生成物を水中に取り込み、pHを約5~7に調整し、そのpHで双性イオン生成物が析出し、濾過により単離される。HCl塩を既述のように、または単に希塩酸に溶解させ、固体に濃縮し、乾燥させることで得ることができる。

【 0 0 7 1 】  
スキームIII



10

【 0 0 7 2 】

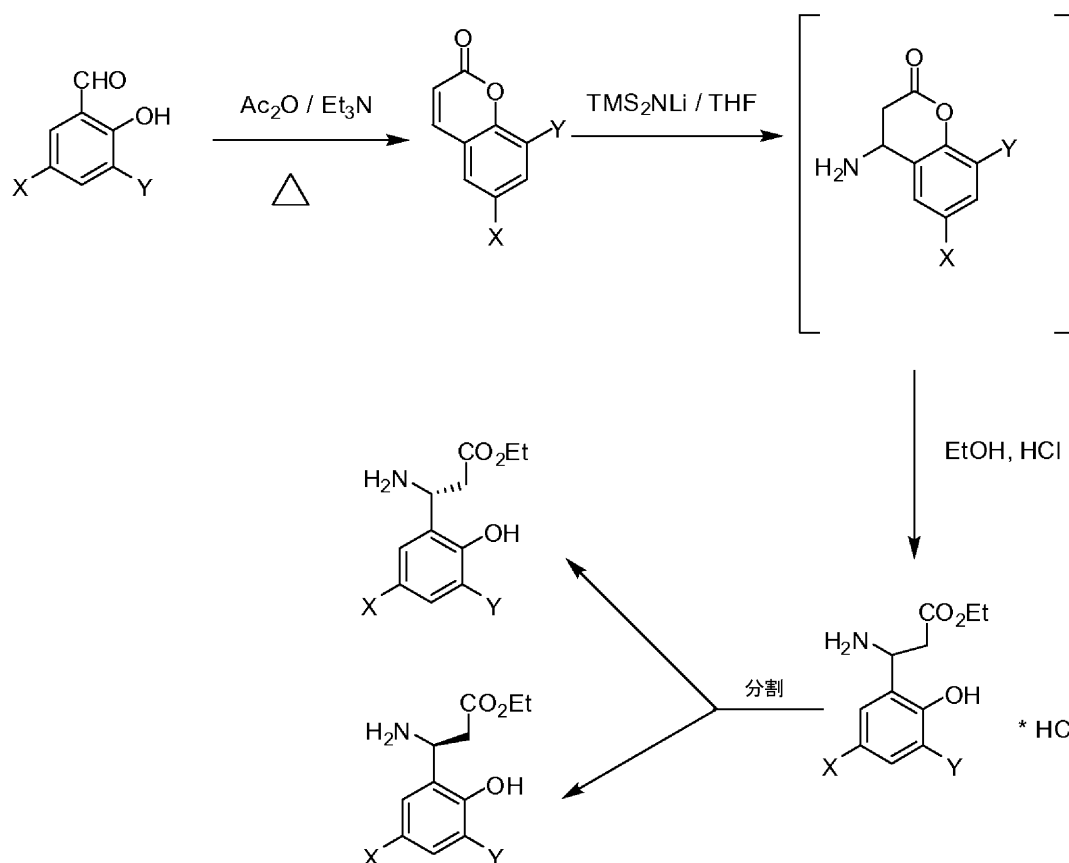
スキームIIIは、適切なベンズアルデヒドから出発する、Z = Hである本発明の式IまたはIIの -アミノ酸エステル部分の合成用の一般的方法論を示す。この -アミノ酸エステルは次に、Boc-グリシンに結合させた後、(Boc保護基の除去後に)スキームIおよびIIに記載の適切な安息香酸に結合させること、またはグリシンに結合した安息香酸に結合させることができる。簡潔に言えば、スキームIIIにおいては、イソプロパノール中の適切なベンズアルデヒドに酢酸アンモニウム、続いてマロン酸を加える。反応混合物を還流温度で攪拌し、得られた析出物を濾過し、熱イソプロパノールで洗浄し、乾燥させて所望のラセミ -アミノ酸を得る。この酸を過剰のエタノール中、過剰のHClガスの存在下で加熱することでエチルエステルを合成する。これらのラセミ -アミノ酸エステルを(R)-鏡像異性体および好ましい(S)-鏡像異性体に、キラルクロマトグラフィー分離によって、または参照により本明細書に組み入れられるFaulconbridge et al. (2000)もしくはLandis et al. (2002)に記載の酵素分割によって分割することができる。

20

30

【 0 0 7 3 】  
スキームIV





10

20

## 【 0 0 7 4 】

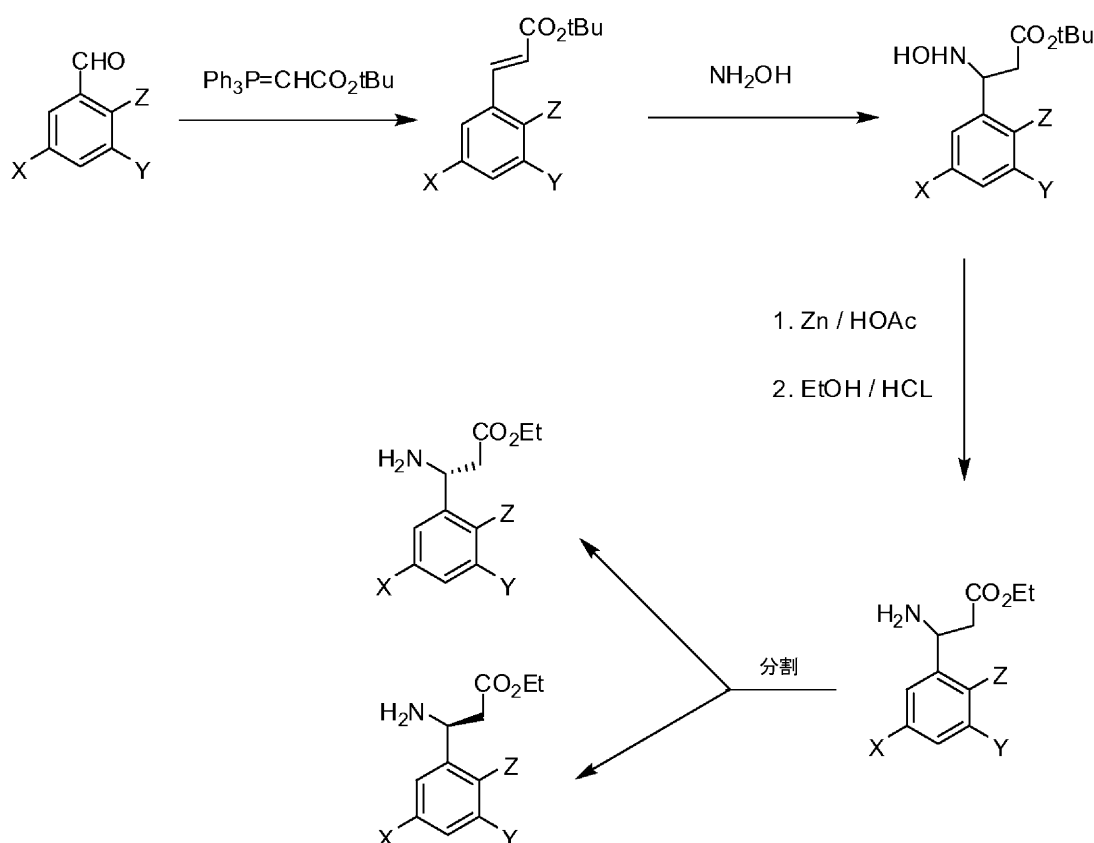
スキームIVは、適切なベンズアルデヒドから出発する、 $Z = \text{OH}$ である本発明の式IまたはIIの  $\alpha$ -アミノ酸エステル部分の合成用の一般的方法論を示す。この  $\alpha$ -アミノ酸エステルは次に、Boc-グリシンに結合させた後、(Boc保護基の除去後に)スキームIおよびIIに記載の適切な安息香酸に結合させること(好ましい方法)、またはグリシンに結合した安息香酸に結合させることができる。簡潔に言えば、参照により本明細書に組み入れられるVogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 1989が例えば教示する修正パーキン反応を使用して、クマリンをサリチルアルデヒドから容易に調製する。この適切に置換されたクマリンを、参照により本明細書に組み入れられるRico (1994)と同様に3-アミノヒドロクマリンに変換し、これを酸性アルコール中で容易に開環させて3-アミノ-3-(3,5-置換-2-ヒドロキシ)フェニルプロパン酸エステルを得る。これらのラセミ  $\alpha$ -アミノ酸エステルを(R)-鏡像異性体および好ましい(S)-鏡像異性体に、キラルクロマトグラフィー分離によって(例えば、ラセミエステルのCBZ誘導体を逆相キラルカラム上で分離することで、例えばTMSIによる脱保護後に純粋な(S)-および(R)-  $\alpha$ -アミノ酸エステル鏡像異性体を生じさせることによって)、または参照により本明細書に組み入れられるFaulconbridge et al. (2000)もしくはLandis et al. (2002)に記載の酵素分割によって分割することができる。

30

40

## 【 0 0 7 5 】

スキームV



## 【 0 0 7 6 】

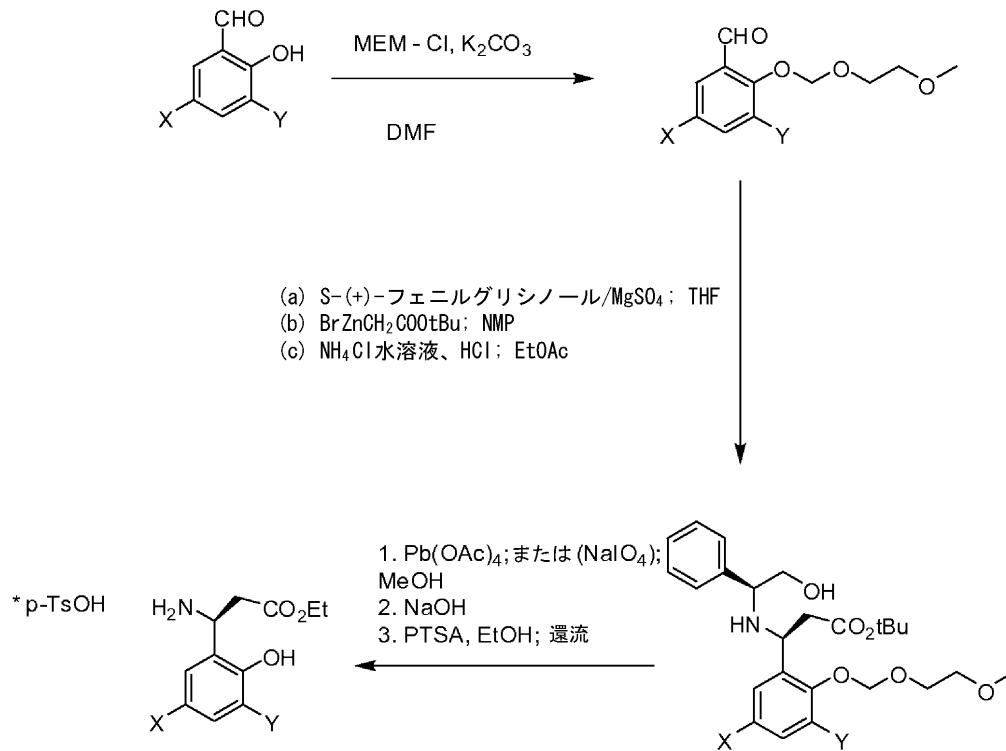
スキームVは、適切なベンズアルデヒドから出発する、本発明の式IまたはIIの -アミノ酸エステル部分の合成用の一般的代替方法論を示す。この -アミノ酸エステルは次に、Boc-グリシンに結合させた後、(Boc保護基の除去後に)スキームIおよびIIに記載の適切な安息香酸に結合させること、またはグリシンに結合した安息香酸に結合させることができる。簡潔に言えば、適切なベンズアルデヒドをウィットティヒ反応によって対応するシンナメートに変換する。得られたシンナメートへのヒドロキシルアミンのマイケル付加によってN-ヒドロキシ化 -アミノ酸エステルを得る。N-ヒドロキシ -アミノ酸エステルをZn/酢酸で還元することで、EtOH/HCl中での対応するエチルエステルへの変換後に所望の -アミノ酸エステルをラセミ体として得る。スキームIVと同様に、これらのラセミ -アミノ酸エステルを(R)-鏡像異性体および好ましい(S)-鏡像異性体に、キラルクロマトグラフィー分離によって(例えば、ラセミエステルのCBZ誘導体を逆相キラルカラム上で分離することで、例えばTMSIによる脱保護後に純粋な(S)-および(R)- -アミノ酸エステル鏡像異性体を生じさせることによって)、または参照により本明細書に組み入れられるFaulconbridge et al. (2000)もしくはLandis et al. (2002)に記載の酵素分割によって分割することができる。

30

## 【 0 0 7 7 】

スキームVI

40



10

20

## 【 0 0 7 8 】

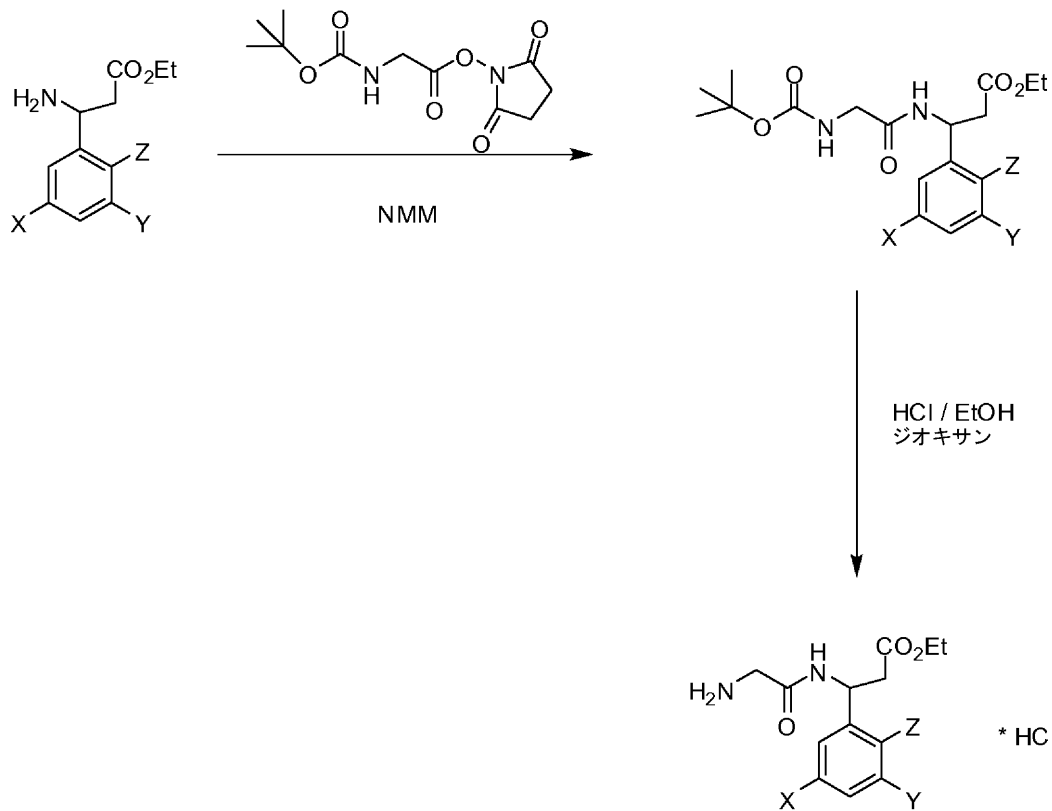
スキームVIは、適切なベンズアルデヒドから出発し、キラル補助剤を使用する、ZがOHである本発明の式IまたはIIの  $\alpha$ -アミノ酸エステル部分のキラル合成用の一般的代替方法論を示す。この  $\alpha$ -アミノ酸エステルは次に、Boc-グリシンに結合させた後、(Boc保護基の除去後に)スキームIおよびIIに記載の適切な安息香酸に結合させること(特定の方法)、またはグリシンに結合した安息香酸に結合させることができる。上記のように、スキームVIは、S-フェニルグリシノールをキラル補助剤として使用する所望の  $\alpha$ -アミノ酸エステルの好ましい(S)-鏡像異性体のキラル合成を示す((R)-異性体の合成はR-フェニルグリシノールを代わりに利用することで得られる)。そのような反応を記述する参考文献としては、参照により本明細書に組み入れられるOrganic Process Research & Development (

30

## 【 0 0 7 9 】

スキームVII

40



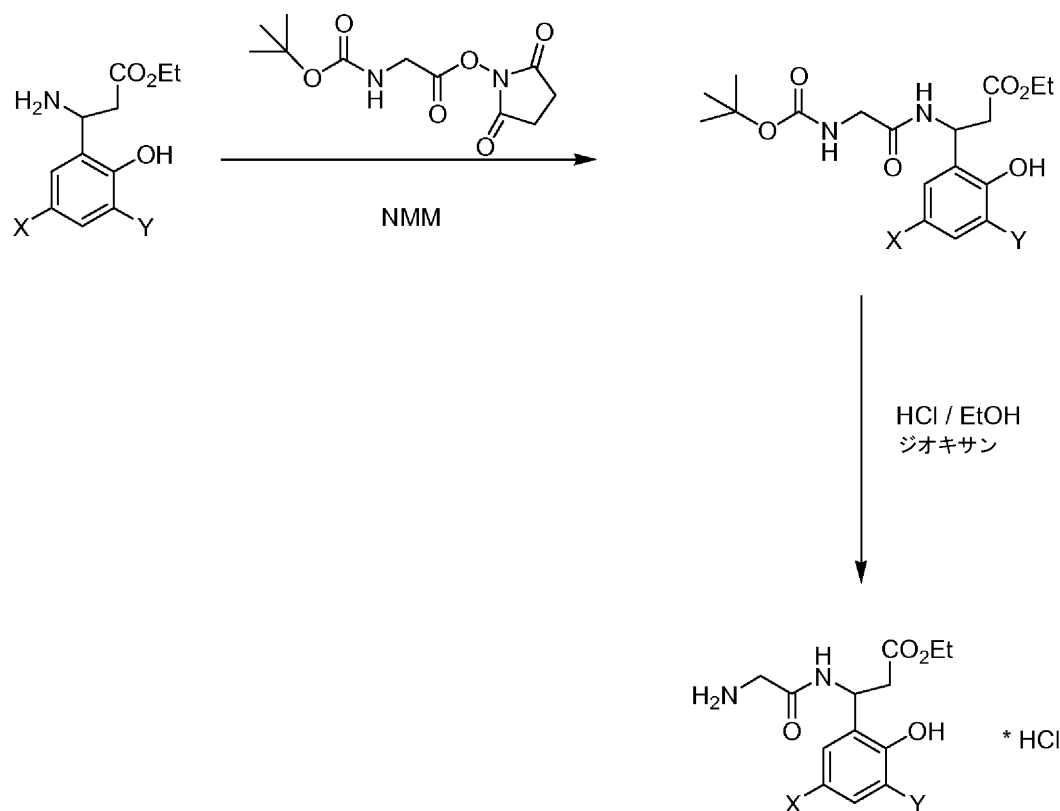
## 【 0 0 8 0 】

スキームVIIは、本発明の式Iのエチル-N-gly- -アミノ酸部分を調製するための一般的方法論を示し、この部分は、スキームIおよびIIに記載の式IまたはIIの安息香酸部分に結合させることができる。この方法はグリシンへの -アミノ酸エステルの結合を表す。簡潔に言えば、所望の -アミノ酸エステル(例示的方法論は上記スキームIII~VIに記載)を活性化Bocグリシンで処理する。Boc保護基の除去(例えばエタノール/HClでの処理による)によって対応する -アミノ酸エステルのグリシンアミドを得る(好ましい(S)-鏡像異性体は上記スキームに記載の(S)- -アミノ酸エステルを利用することで得られる)。

30

## 【 0 0 8 1 】

スキームVIII



10

20

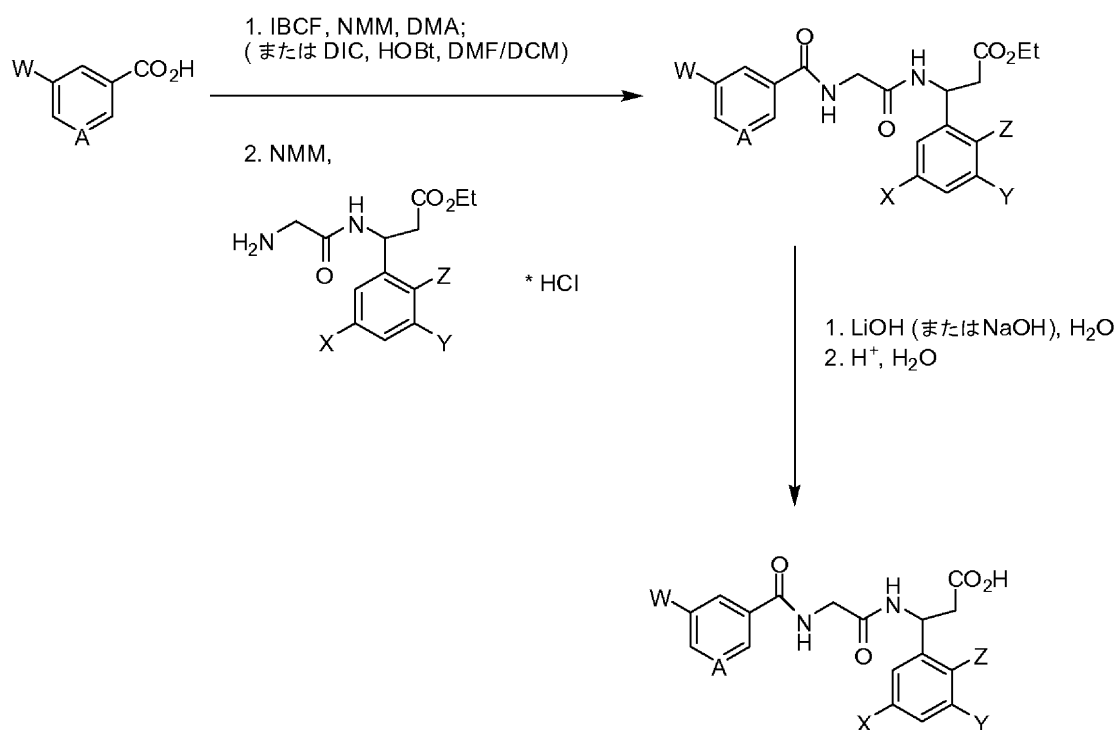
## 【 0 0 8 2 】

スキームVIIIは、Z = OHである本発明の式IまたはIIのエチル-N-gly- -アミノ酸部分を調製するための一般的方法論を示し、この部分は、スキームIおよびIIに記載の式Iの安息香酸部分に結合させることができる。この方法はグリシンへの -アミノ酸エステル(Z = OHである)の結合を表す。簡潔に言えば、所望の -アミノ酸エステル(例示的方法論は上記スキームIII~VIに記載)を活性化Bocグリシンで処理する。Boc保護基の除去(例えばエタノール/HClでの処理による)によって対応する -アミノ酸エステルのグリシンアミドを得る(好ましい(S)-鏡像異性体は上記スキームに記載の(S)- -アミノ酸エステルを利用

30

## 【 0 0 8 3 】

スキームIX



10

## 【 0 0 8 4 】

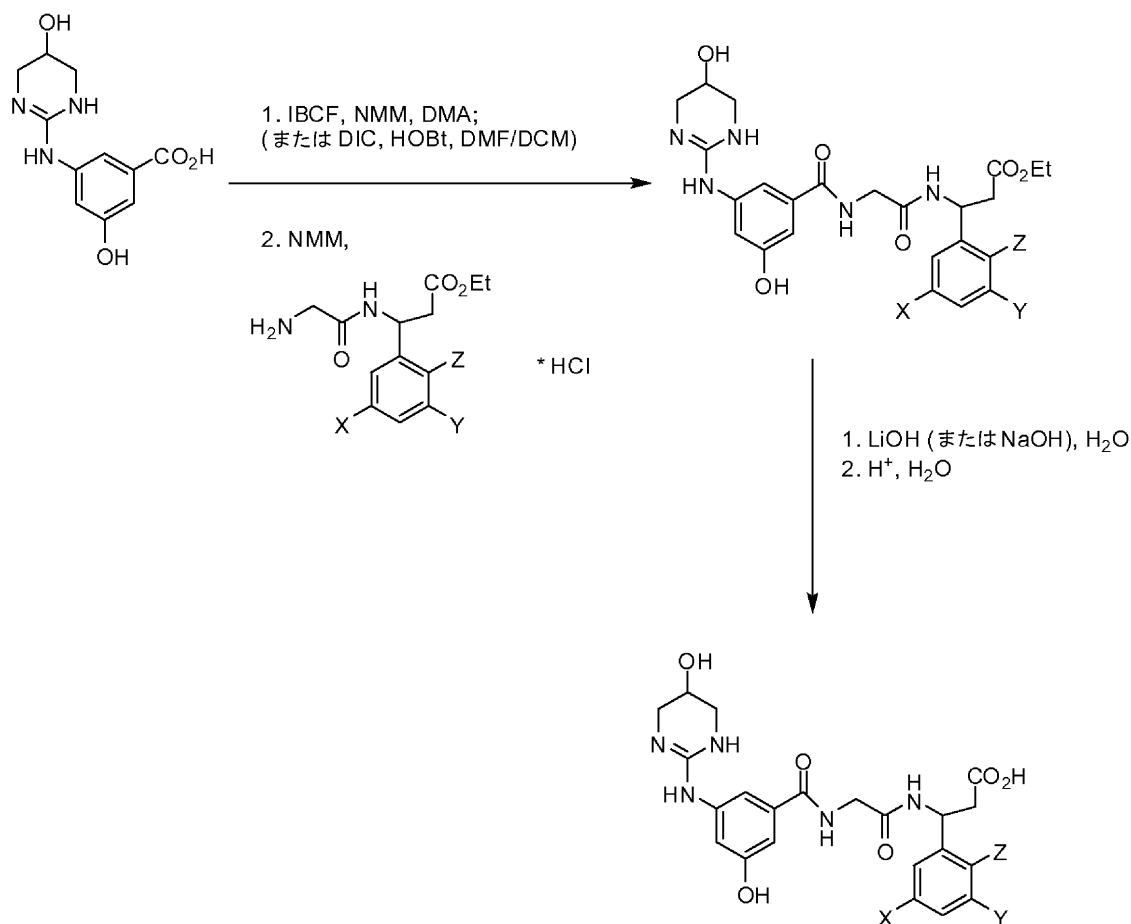
20

スキームIXは、本発明の様々な化合物を調製するために有用な一般的方法論を示す。簡潔に言えば、適切な左側芳香族酸(例えばスキームI、IA、IBおよびIIに記載)を公知の方法を使用してカップリング用に活性化する。したがって、DMAなどの好適な溶媒に溶解させた後、1当量のNMMを加える。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを加える。混合無水物中間体にgly- -アミノ酸エステルおよびNMMを加える。反応の完了時点で生成物を分取HPLCで精製し、エステルを好適な溶媒(ジオキサン/水またはアセトニトリル/水)中のLiOHなどの塩基で処理することで酸に加水分解する。あるいは、TFAなどの好適な酸を使用してもよい。生成物の単離を分取HPLCによって、または双性イオンをpH 5~7で単離し、標準的手順で所望の塩に変換することによって行う(好ましい(S)-鏡像異性体は、上記のスキームに記載の(S)- -アミノ酸エステルを利用することで得られる)。

30

## 【 0 0 8 5 】

スキームX



10

20

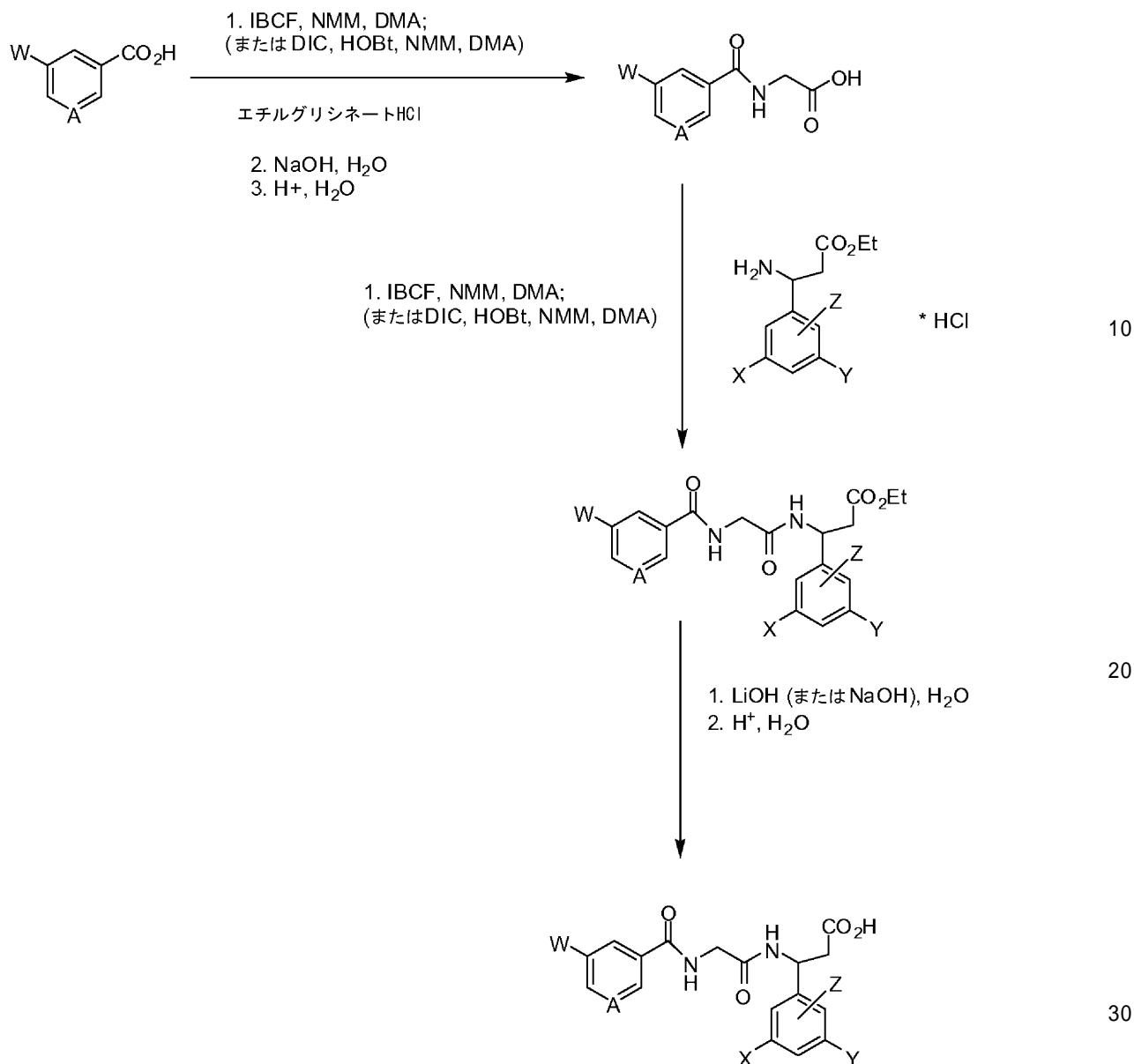
## 【 0 0 8 6 】

スキームXは、本発明の様々な化合物を調製するために有用な一般的方法論を示す。簡潔に言えば、3-ヒドロキシ-5-[(1,4,5,6-テトラヒドロ-5-ヒドロキシ-2-ピリミジニル)アミノ]安息香酸(例えばスキームIIに記載)を公知の方法を使用してカップリング用に活性化する。したがって、DMAなどの好適な溶媒に溶解させた後、1当量のNMMを加える。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを加える。混合無水物中間体にgly- -アミノ酸エステルおよびNMMを加える。反応の完了時点で生成物を分取HPLCで精製し、エステルを好適な溶媒(ジオキサン/水またはアセトニトリル/水)中のLiOHなどの塩基で処理することで酸に加水分解する。あるいは、TFAなどの好適な酸を使用してもよい。生成物の単離を分取HPLCによって、または双性イオンをpH 5~7で単離し、標準的手順で所望の塩に変換することによって行う(好ましい(S)-鏡像異性体は、上記のスキームに記載の(S)- -アミノ酸エステルを利用することで得られる)。

30

## 【 0 0 8 7 】

スキームXI



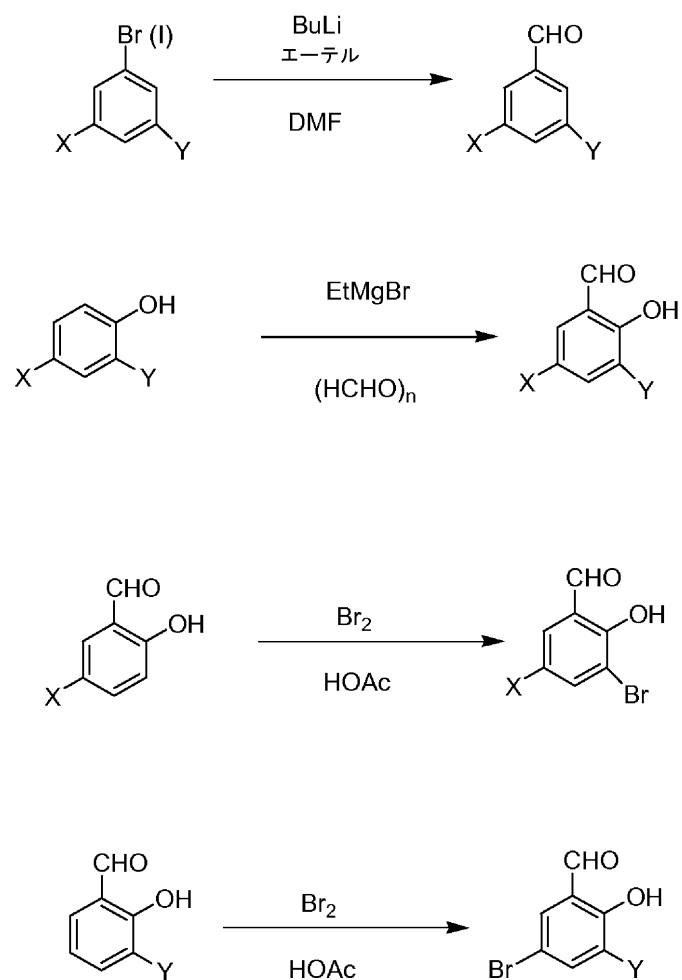
## 【 0 0 8 8 】

スキームXIは、本発明の様々な化合物を調製するために有用な一般的方法論を示す。簡潔に言えば、適切な左側芳香族酸(例えばスキームI、IA、IBおよびIIに記載)を公知の方法を使用してカップリング用に活性化する。したがって、DMAなどの好適な溶媒に溶解させた後、1当量のNMMを加える。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを加える。混合無水物中間体にエチルグリシネートHClおよびNMMを加える。反応の完了時点で生成物を分取HPLCで精製し、エステルを好適な溶媒(水、ジオキサン/水またはアセトニトリル/水)中のNaOHなどの塩基で処理することで酸に加水分解した後、酸性化する。次に、このgly付加体を公知の方法を使用してカップリング用に活性化する。したがって、DMAなどの好適な溶媒に溶解させた後、1当量のNMMを加える。反応混合物を氷浴温度に冷却し、IBCFを加える。混合無水物中間体に適切な  $\alpha$ -アミノ酸エステル塩(例えば上記スキームIII~VIに記載の)およびNMMを加える。反応の完了時点で生成物を分取HPLCで精製し、エステルを好適な溶媒(ジオキサン/水またはアセトニトリル/水)中のLiOHなどの塩基で処理することで酸に加水分解する。あるいは、TFAなどの好適な酸を使用してもよい。生成物の単離を分取HPLCによって、または双性イオンをpH 5~7で単離し、標準の手順で所望の塩に変換することによって行う(特定の(S)-鏡像異性体は、上記のスキームに記載の(S)- $\alpha$ -アミノ酸エステルを利用することで得られる)。

## 【 0 0 8 9 】



スキームXII



10

20

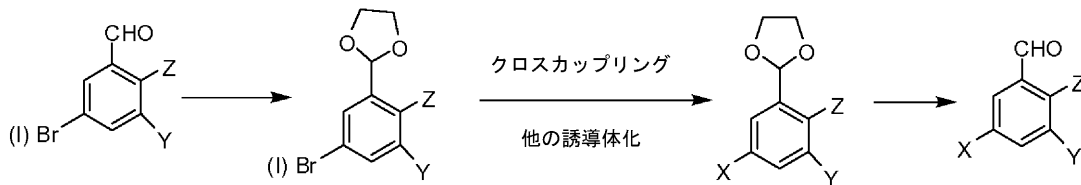
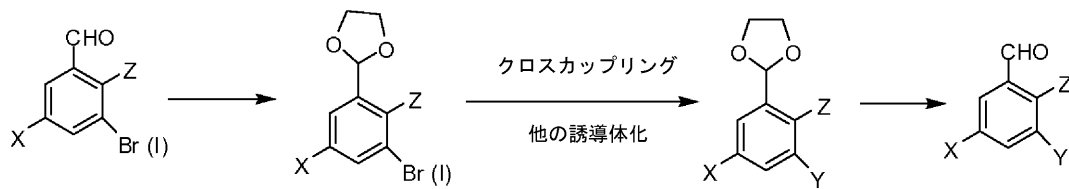
## 【0090】

スキームXIIは、商業的供給源から容易に入手可能ではないことがあり、上述のスキームに記載の本発明の様々な化合物を調製するために有用な、ベンズアルデヒド出発原料の一般的合成方法論を示す。上記の最後2つの例において、図示される臭素化反応を公知の芳香族塩素化方法で代用することで、対応する塩素置換ベンズアルデヒドを得ることができる。そのような方法は当技術分野において周知である。いずれも参照により本明細書に組み入れられる、補足情報の節におけるKurahashi et al. (2011); Nomura et al. (2007); およびMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)を参照。

30

## 【0091】

スキームXIII



10

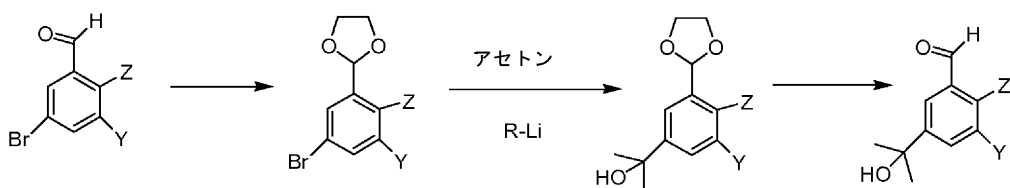
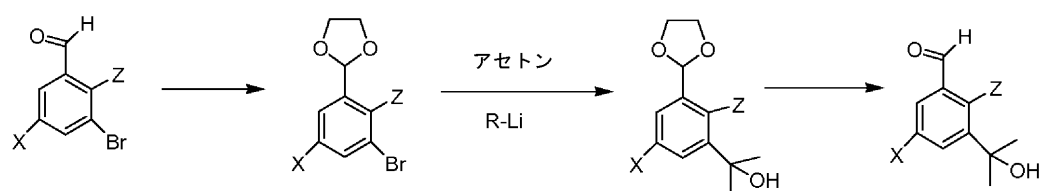
## 【0092】

スキームXIIIは、商業的供給源から容易に入手可能ではないことがあり、上述のスキームに記載の本発明の様々な化合物を調製するために有用な、ベンズアルデヒド出発原料の一般的合成方法論を示す。特に、クロスカップリング、または当業者に周知の芳香族BrもしくはIが促進する他の誘導体化を使用してBrもしくはIを置換可能である、適切なアルデヒド保護芳香族BrもしくはI試薬を利用し、かつ、以前のスキームに記載の本発明の様々な化合物を調製するために有用なベンズアルデヒド出発原料を生じさせる、ベンズアルデヒド類似体用の一般的方法論を示す。ZがOHである場合、ヒドロキシル基は、図示される合成手順を効率的に実行するために必要に応じて、当業者に公知の様々な保護基で保護することができる。続いて保護基を公知の脱保護試薬によって除去することができる。これらは、当業者に容易に知られかつ実践される一般的合成方法であるように意図されており、範囲が限定的であるようには意図されていない。

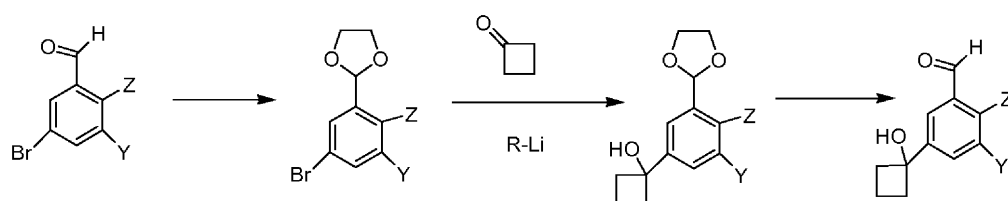
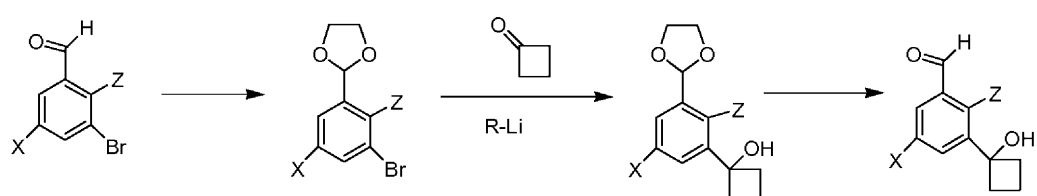
20

## 【0093】

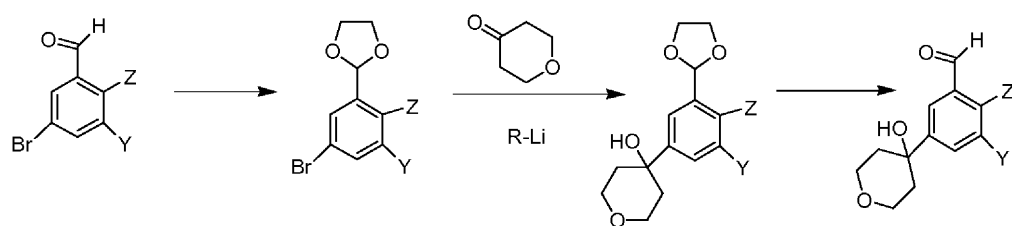
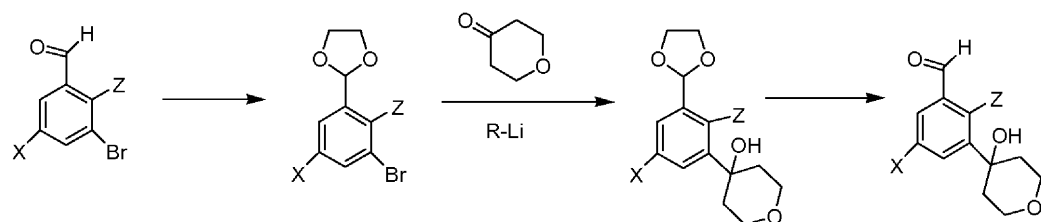
スキームXIIIA



10



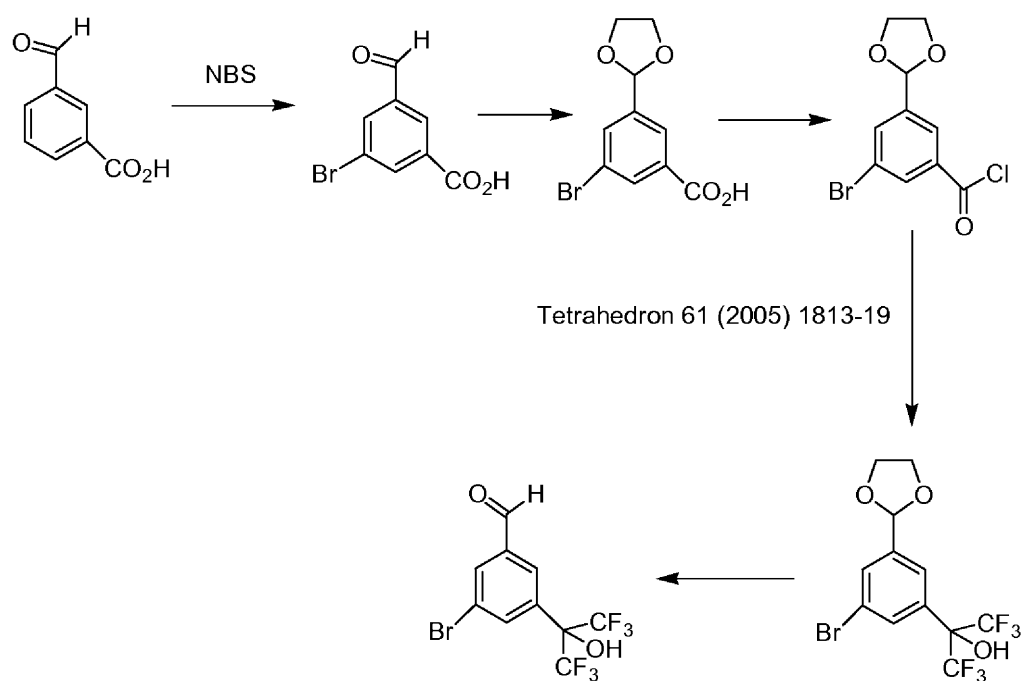
20



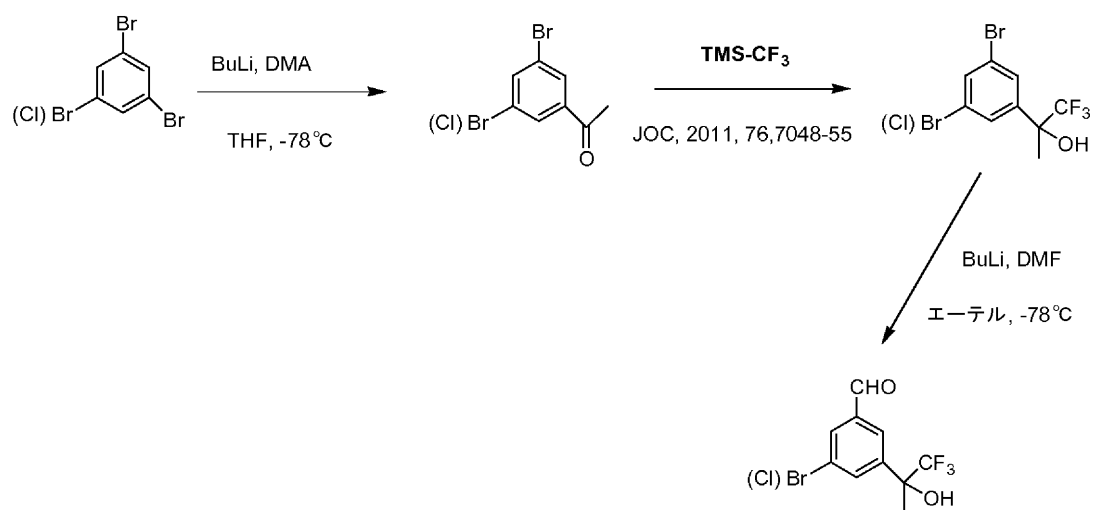
30



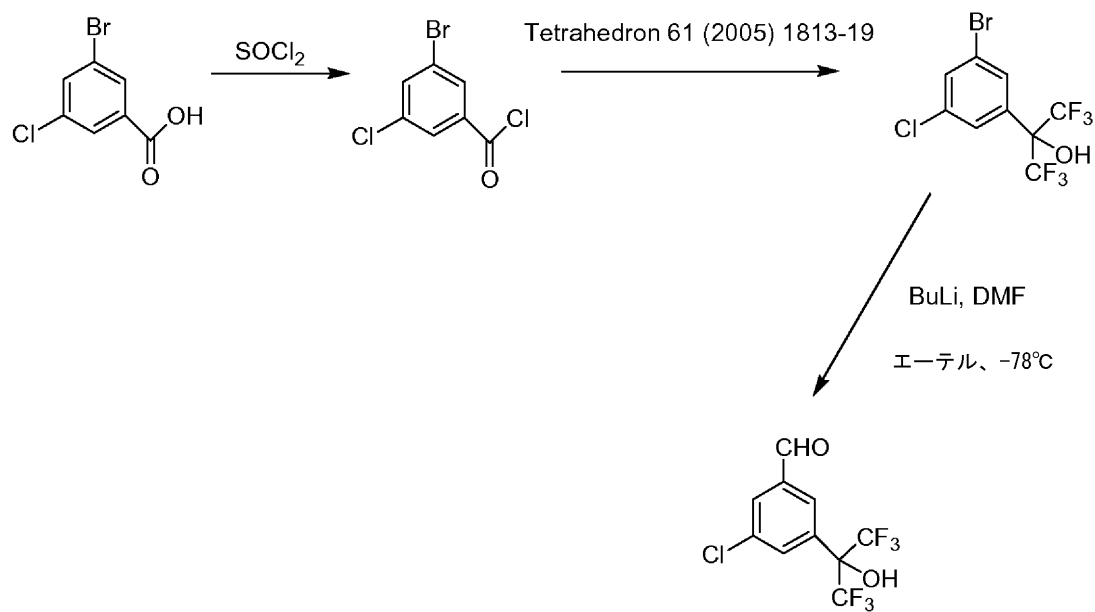
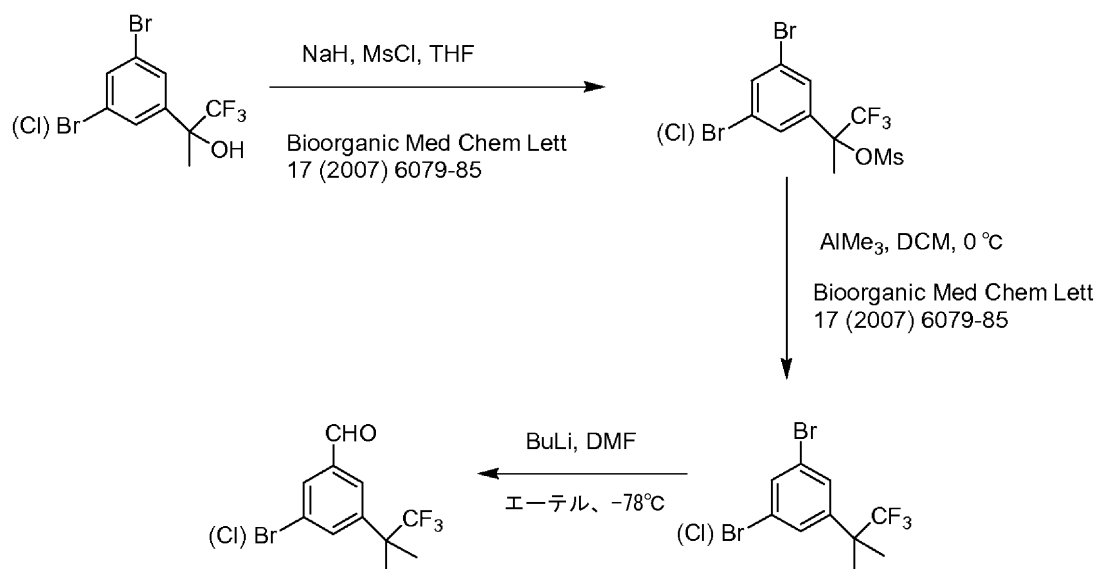
40

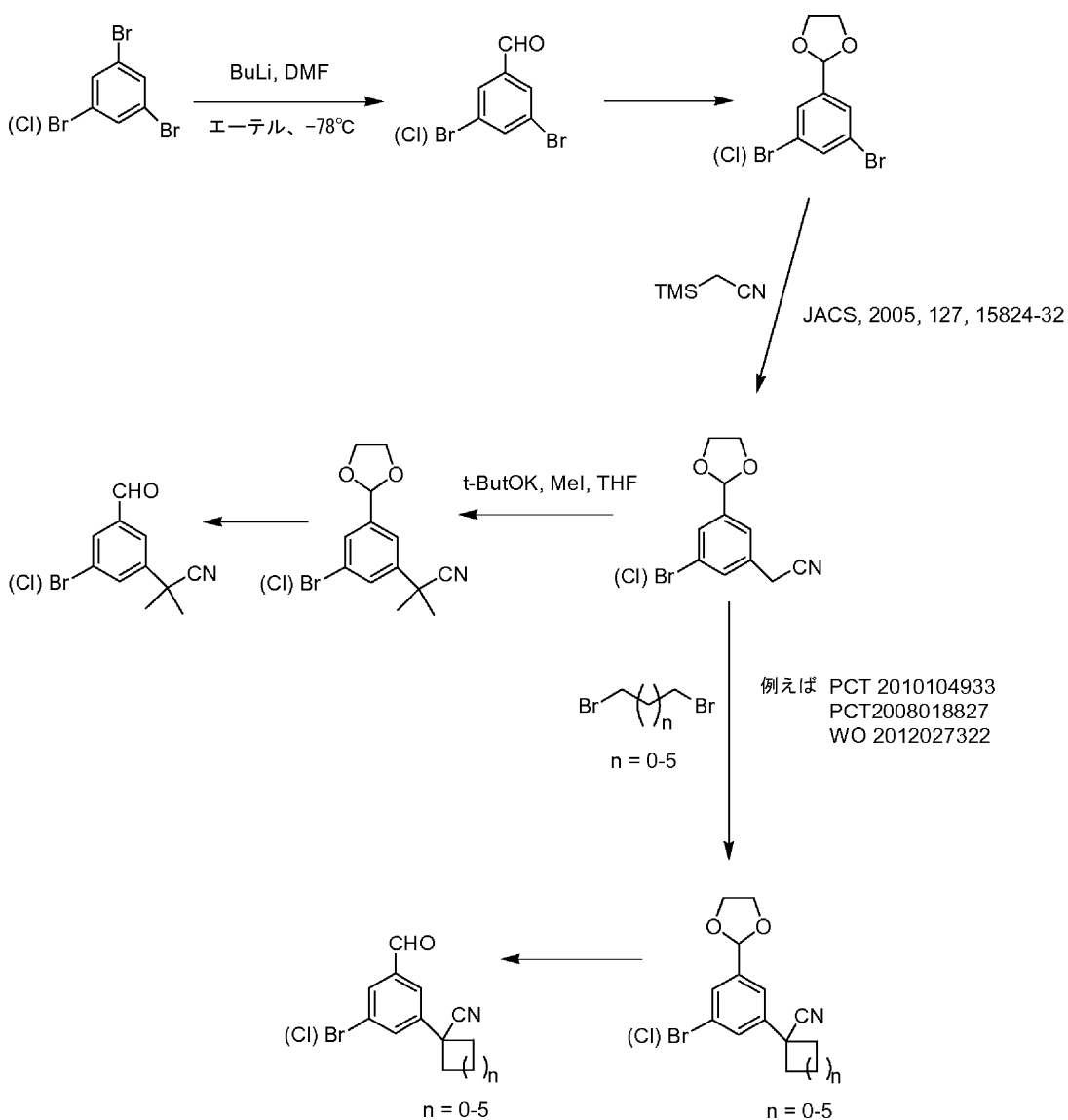
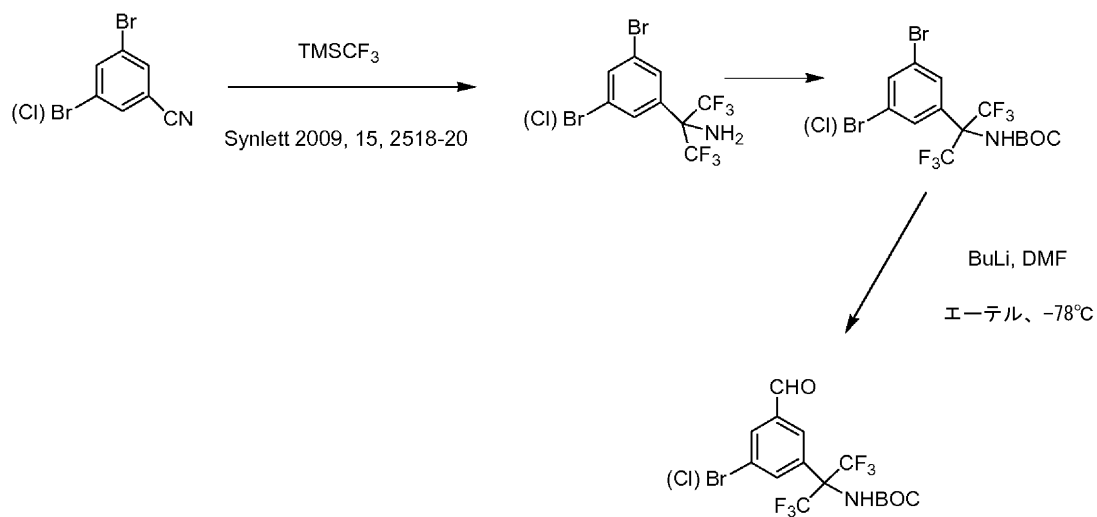


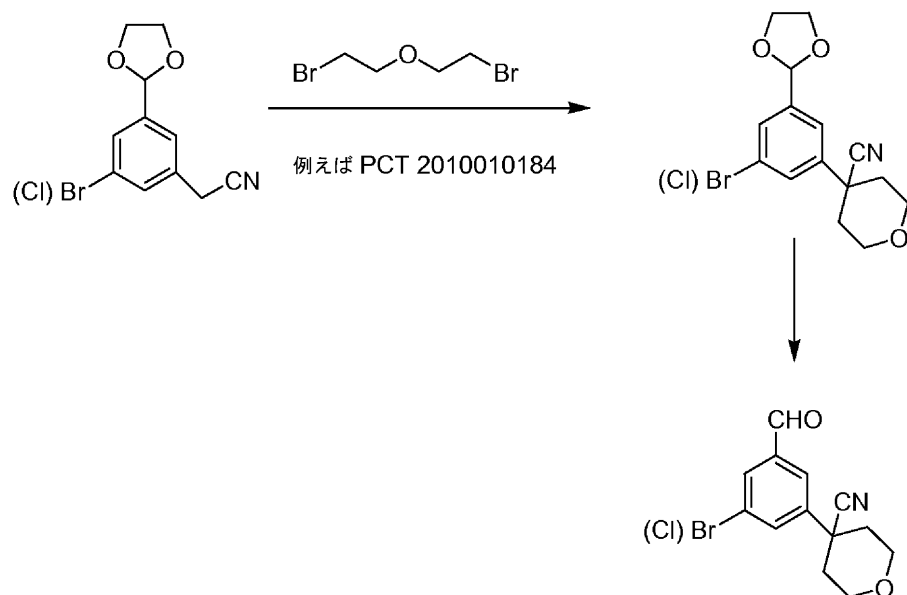
10



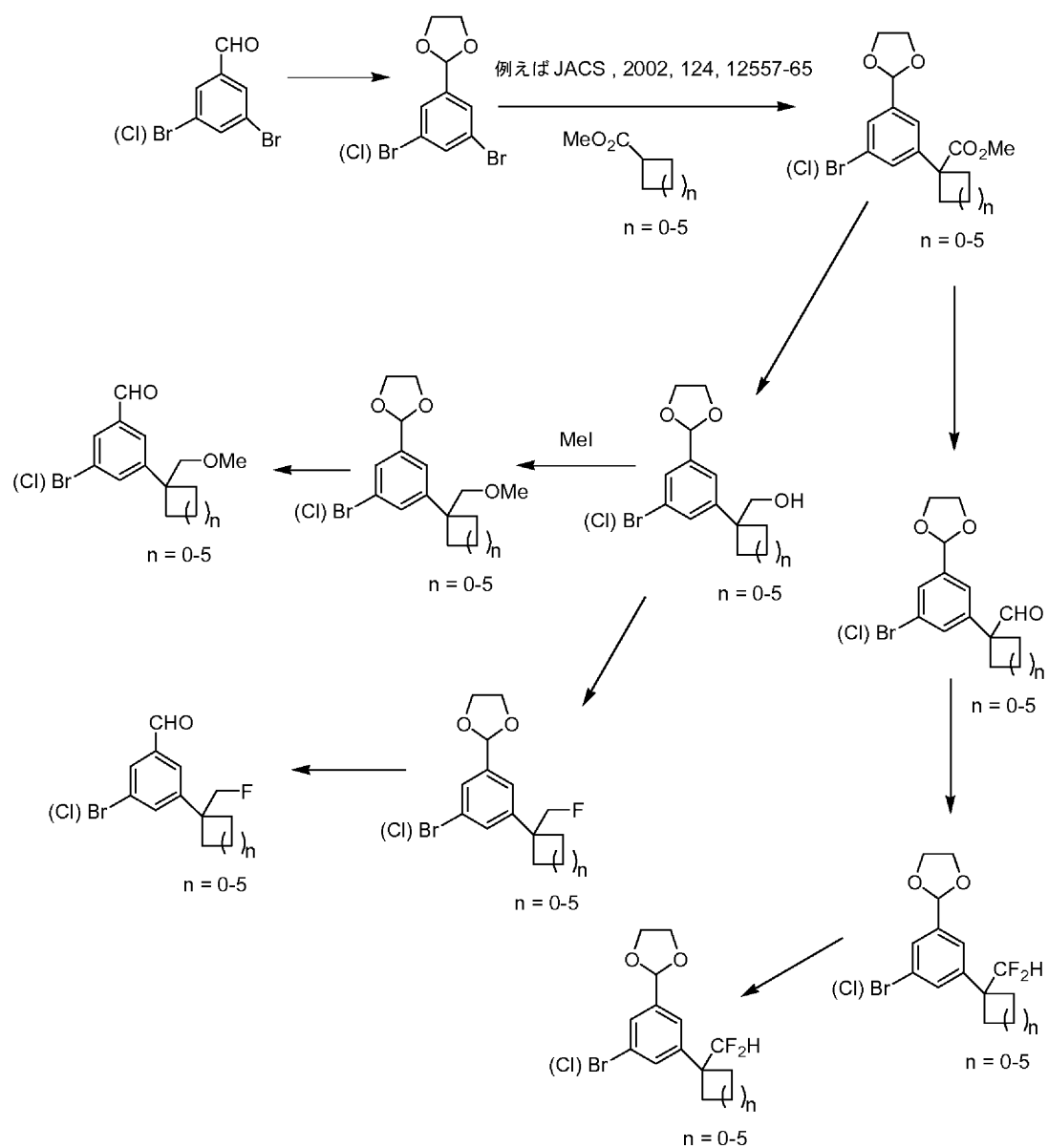
30









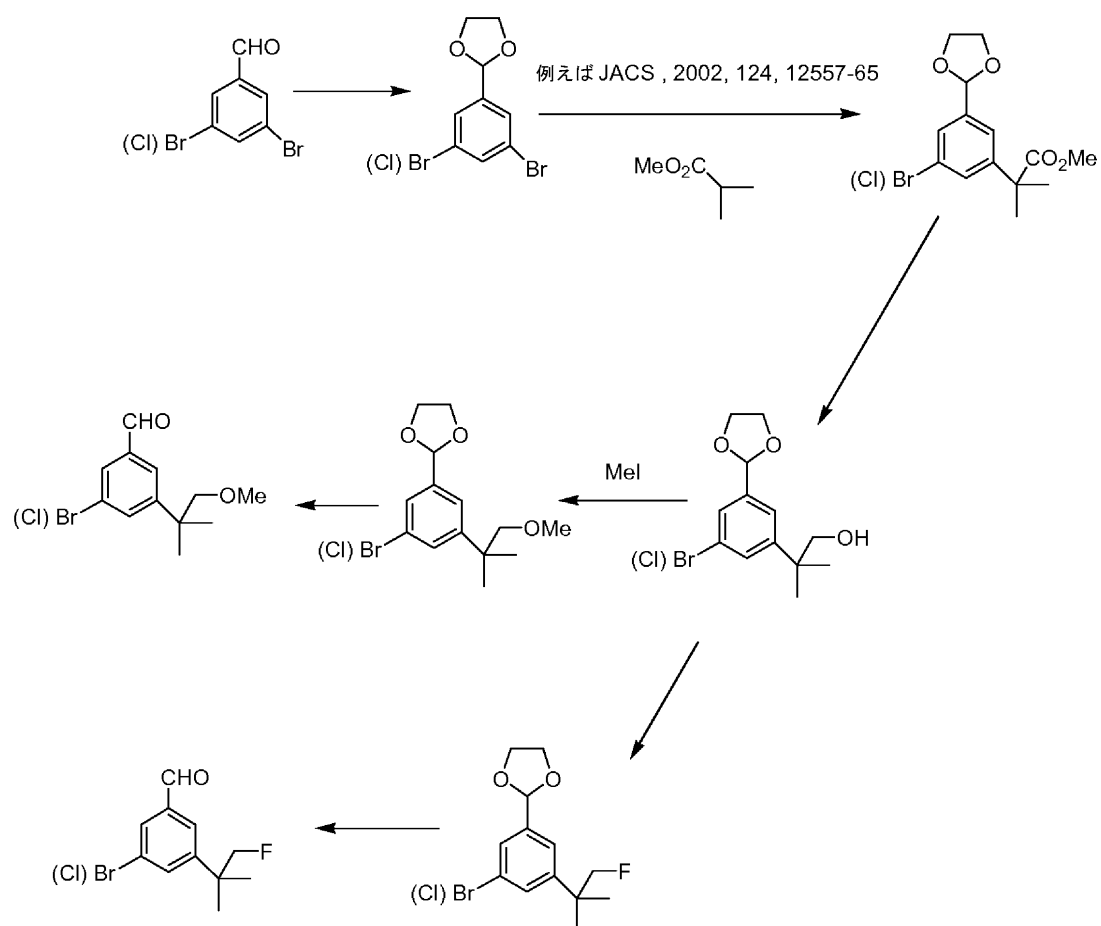


10

20

30

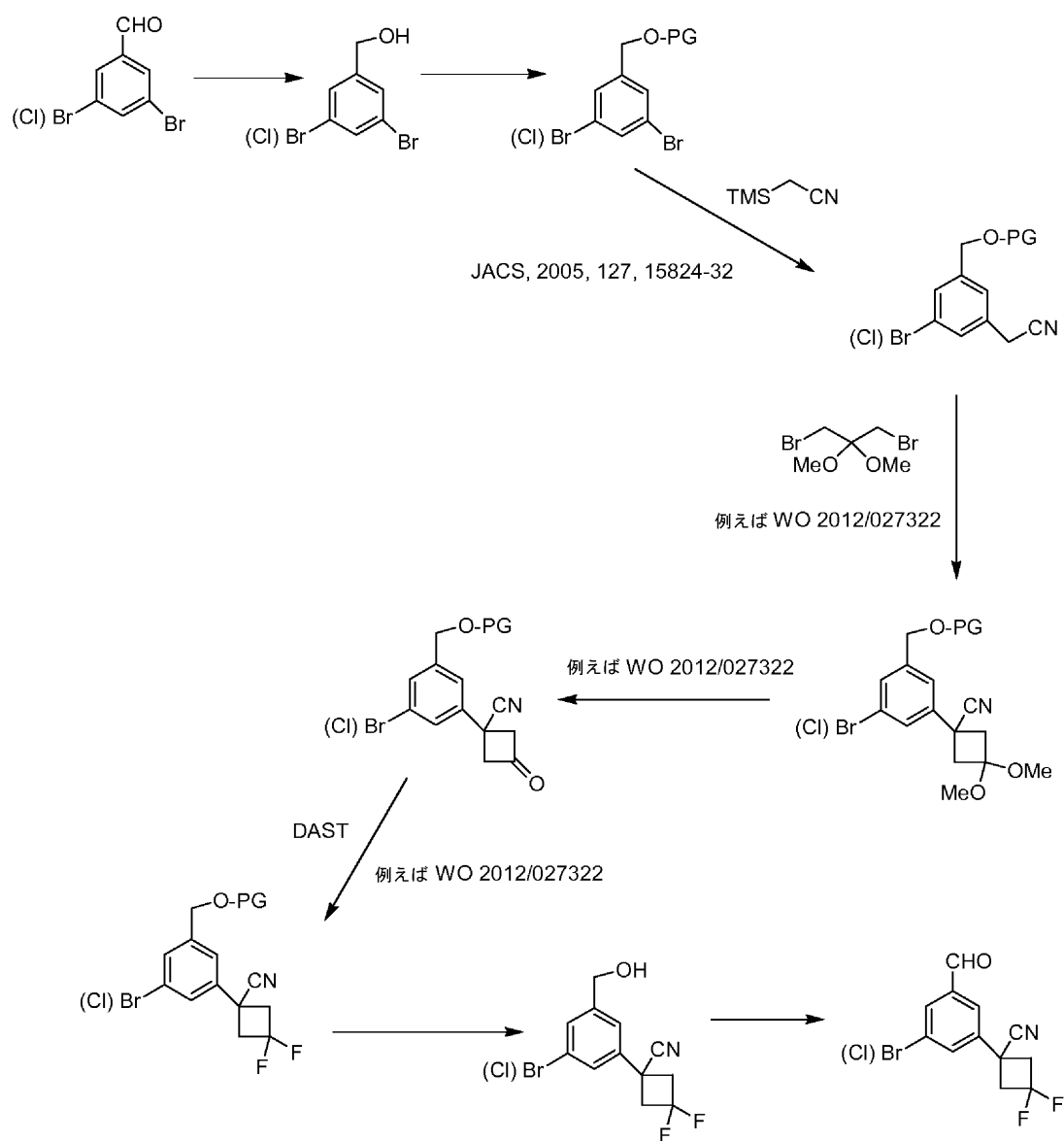




10

20

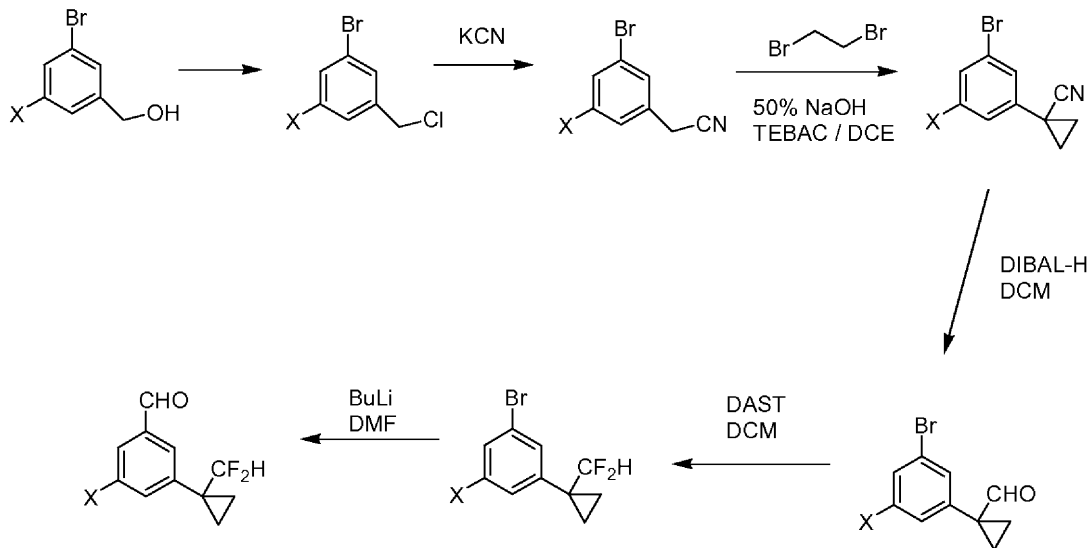
---



10

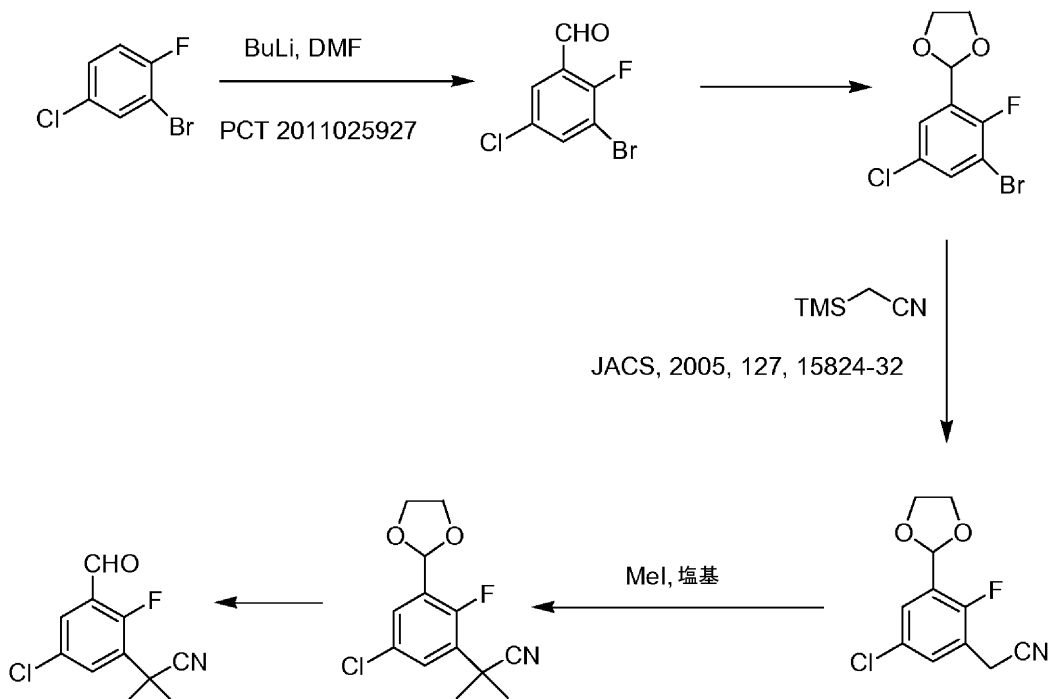
20

30



10

X = Br、Cl、CF<sub>3</sub>、他の定義されるX



20

30

#### 【0094】

スキームXIIIAに列挙されるすべての参考文献は参照により本明細書に組み入れられる。

40

#### 【0095】

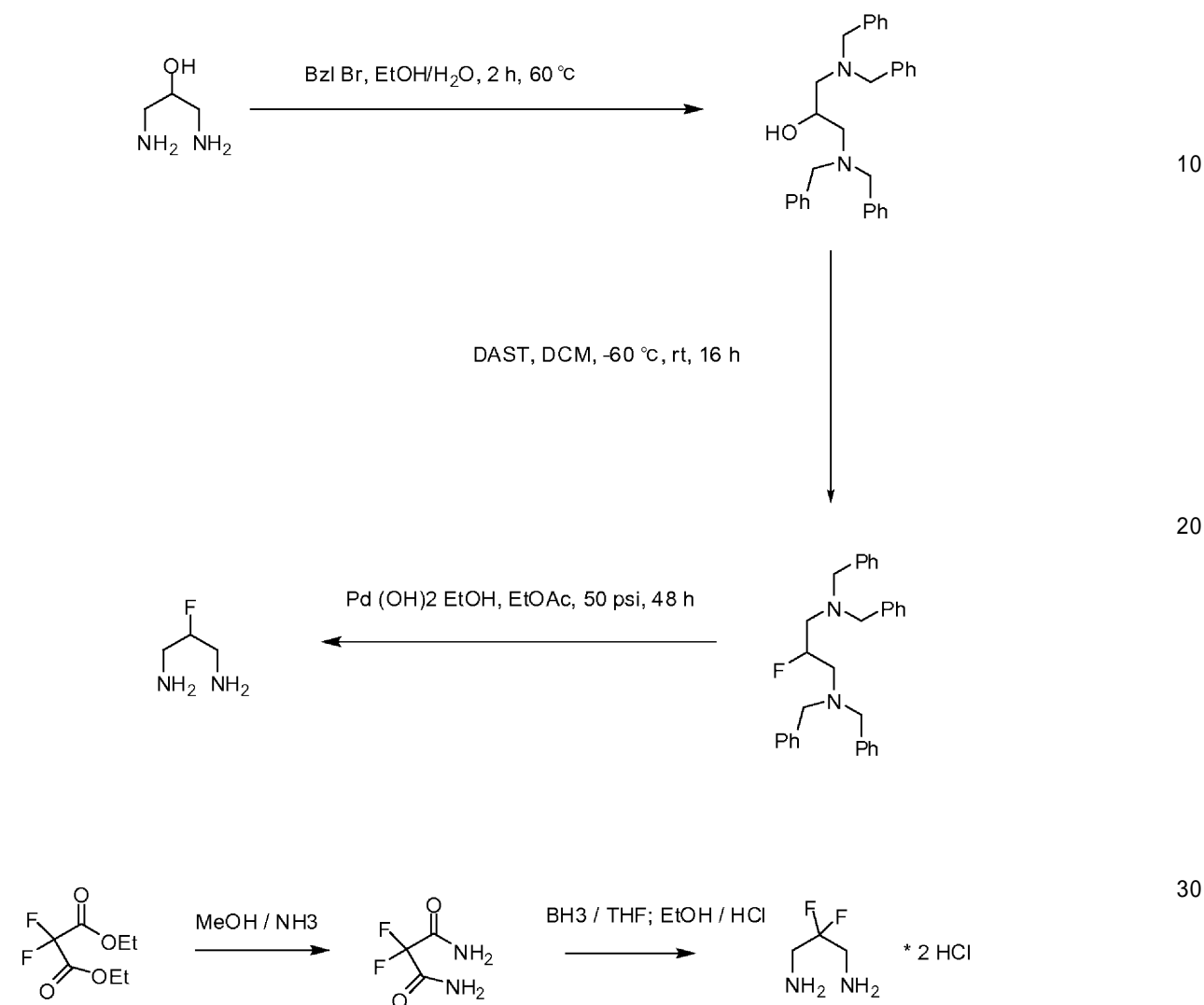
スキームXIIIAは、商業的供給源から容易に入手可能ではないことがあり、上述のスキームに記載の本発明の様々な化合物を調製するために有用な、ベンズアルデヒド出発原料の一般的合成方法論をさらに示す。ZがOHである場合、ヒドロキシル基は、図示される合成手順を効率的に実行するために必要に応じて、当業者に公知の様々な保護基で保護することができる。続いて保護基を公知の脱保護試薬によって除去することができる。例えば参照により本明細書に組み入れられるGreene & Wuts (1999)を参照。さらに、上記スキームにおいて(Cl)Br-として記述される置換基を、一般式中のXについて定義されるトリフルオロメチル基または他の反応性基で代用することができる。これらのスキームは、本明細書において特許請求される化合物を合成するために使用可能であるが市販されていない標

50

的ベンズアルデヒドを生じさせるための方法を示すように意図されている。それらは本質的に限定的であるようには意図されておらず、当業者に公知のやり方でさらに改変および修正することができる。

【 0 0 9 6 】

スキームXIV



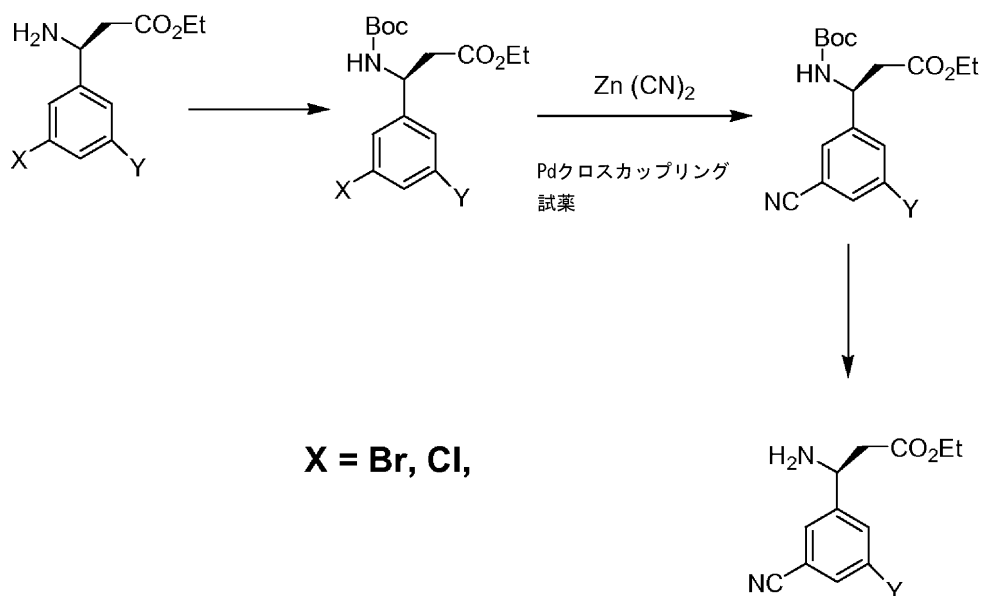
【 0 0 9 7 】

スキームXIVは、A = HおよびB = FであるかまたはAおよびBがいずれもFであるスキームIに記載の本発明の式Iのテトラヒドロピリミジノ安息香酸部分を調製するために有用なジアミン中間体の合成用の一般的合成方法論を示す。

【 0 0 9 8 】

スキームXV

40



10

## 【 0 0 9 9 】

スキームXVは、 $\alpha$ -アミノエステル試薬の合成におけるシアノ置換基の導入に好都合な合成方法を示し、この試薬において、Xは一般式中で定義されるようにシアノであり、Yは、一般式中で定義されかつ上記スキームおよび後続の実施例において特徴づけられるように複数の反応性置換基でありうる。このスキームは、Xがシアノである化合物を合成するための1つの方法を示すものであり、本質的に限定的であるようには意図されておらず、当業者に公知のやり方でさらに改変および修正することができる。

20

## 【 0 1 0 0 】

上記のこれらすべての方法は、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,013,651号および第6,028,223号において教示される原理および技術、ならびに当業者が適用する有機化学の原理および技術を使用してさらに修正および最適化することができる。例えば、そのような原理および技術は、参照により本明細書に組み入れられるMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)において教示されている。

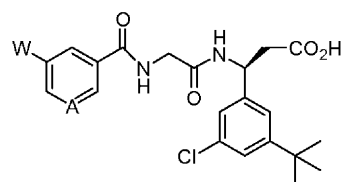
30

## 【 0 1 0 1 】

本明細書に記載の方法によって作製可能および該方法において使用可能な化合物の非限定的な例を表A(下記)に列挙する。

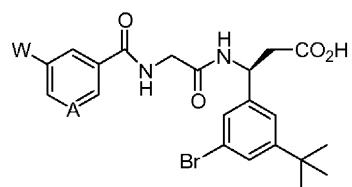
## 【 0 1 0 2 】

(表A)  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の例

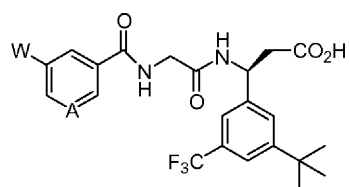


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

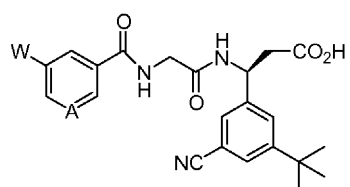




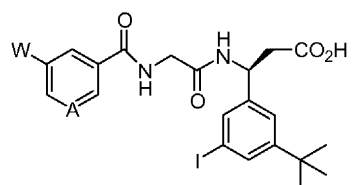
W	A	W	A	
	N		C-OH	10
	C-H		N	
	C-OH		C-H	20
	N		C-OH	
	C-H		N	30
			C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

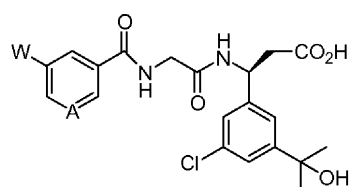


W	A	W	A
	N		C-OH
	C-H		N
	C-OH		C-H
	N		C-OH
	C-H		N
			C-H

10

20

30

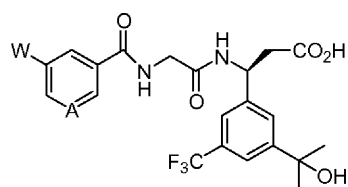


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

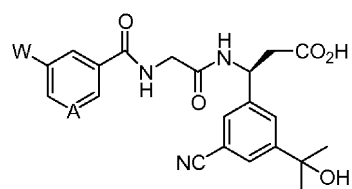


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

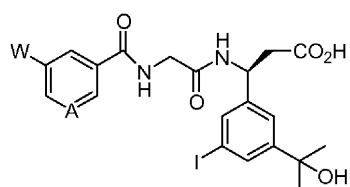
10

20

30

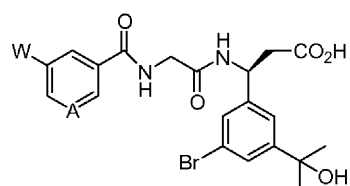


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

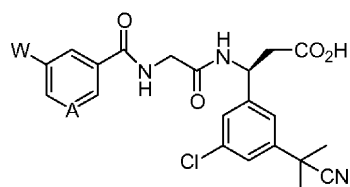


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

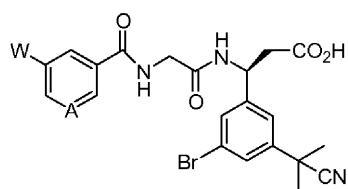




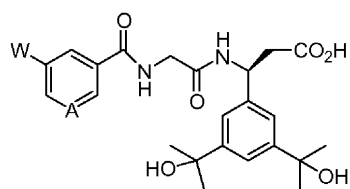
W	A	W	A	
	N		C-OH	10
	C-H		N	
	C-OH		C-H	20
	N		C-OH	
	C-H		N	30
			C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

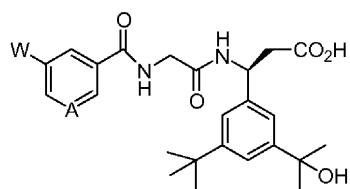


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

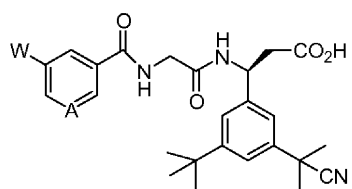
10

20

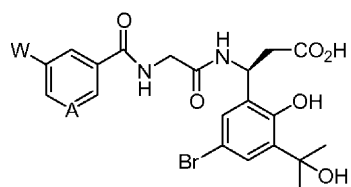
30



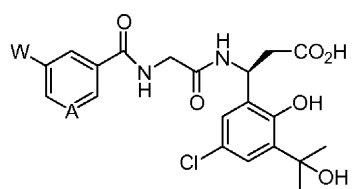
W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

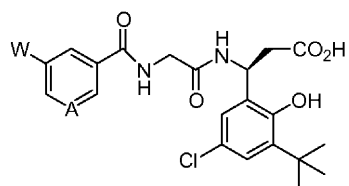


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

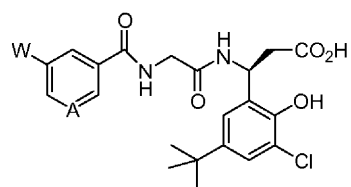


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

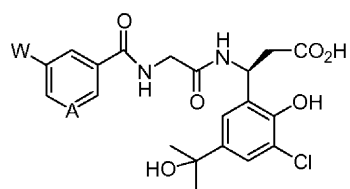




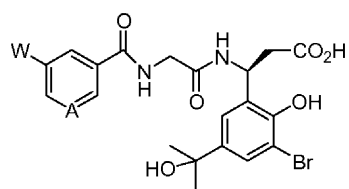
W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	

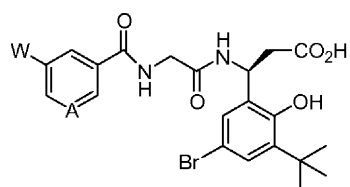


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

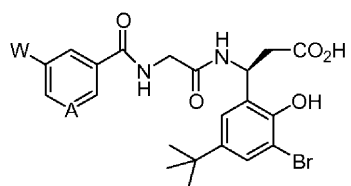
10

20

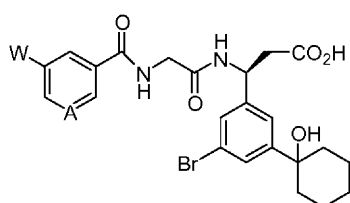
30



W	A	W	A	
	N		C-OH	10
	C-H		N	
	C-OH		C-H	20
	N		C-OH	
	C-H		N	30
			C-H	



W	A	W	A	
	N		C-OH	10
	C-H		N	
	C-OH		C-H	20
	N		C-OH	
	C-H		N	30
			C-H	

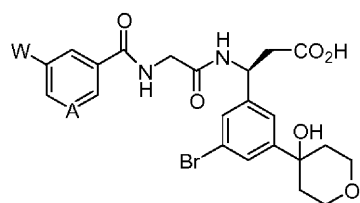


W	A	W	A
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>

10

20

30



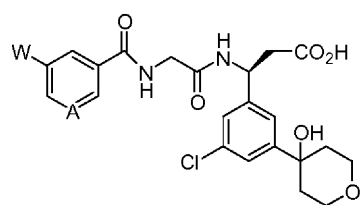
W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30



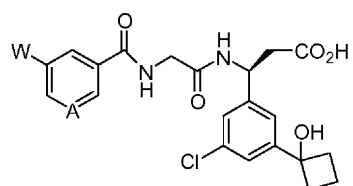


W	A	W	A
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>

10

20

30

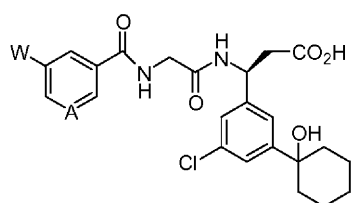


W	A	W	A
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>

10

20

30

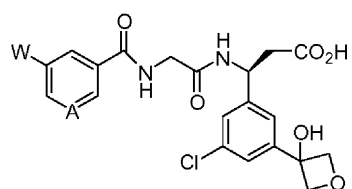


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

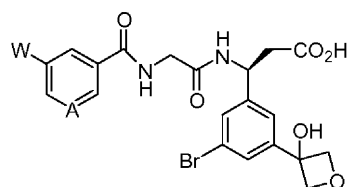


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

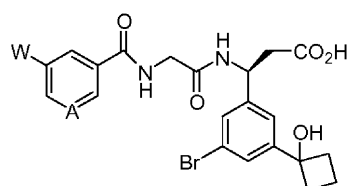


W	A	W	A
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>

10

20

30

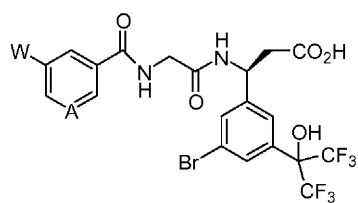


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

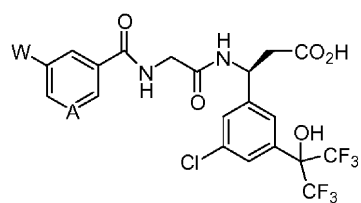


W	A	W	A
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>

10

20

30



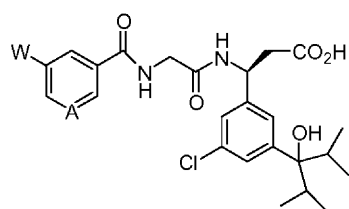
W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30



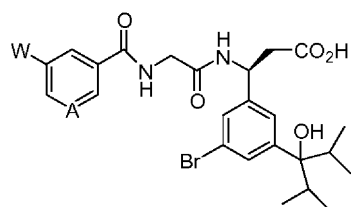


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

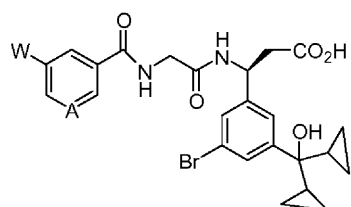


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

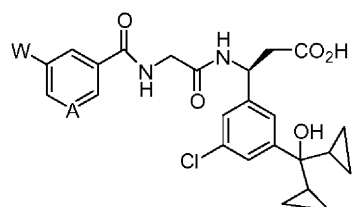


W	A	W	A
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>
	<b>C-OH</b>		<b>C-OH</b>
	<b>N</b>		<b>N</b>
	<b>C-H</b>		<b>C-H</b>

10

20

30

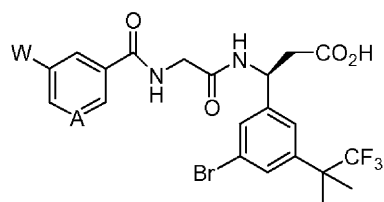
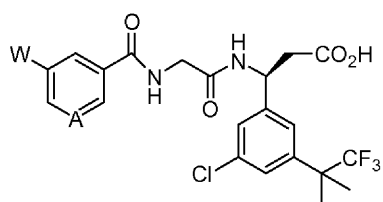


W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30



W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

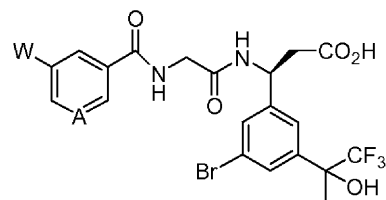
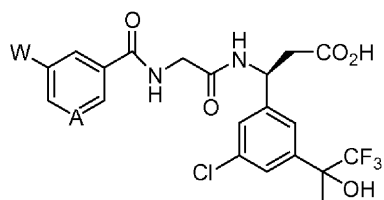
W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

10

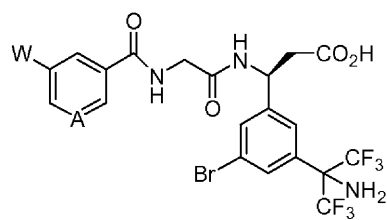
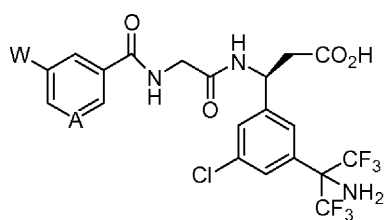
20

30

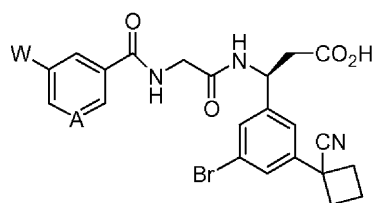
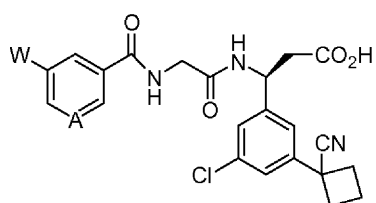
40



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	40

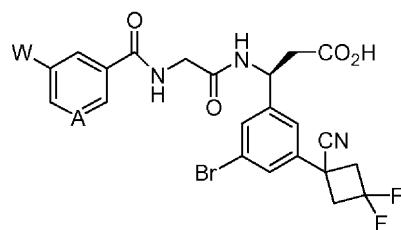
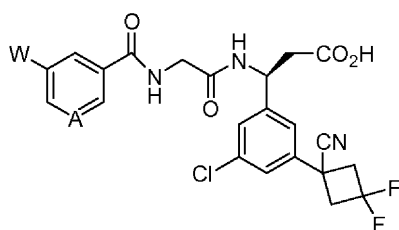


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	
	C-OH		C-OH	30
	N		N	
	C-H		C-H	40



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	
	C-OH		C-OH	30
	N		N	
	C-H		C-H	40





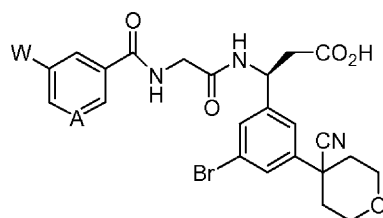
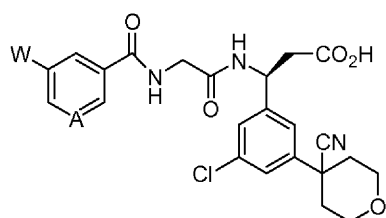
W	A	W	A
<p>Chemical structure of a 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-OH	<p>Chemical structure of a 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-OH
<p>Chemical structure of a 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	N	<p>Chemical structure of a 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	N
<p>Chemical structure of a 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-H	<p>Chemical structure of a 2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-H
<p>Chemical structure of a 2-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-OH	<p>Chemical structure of a 2-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-OH
<p>Chemical structure of a 2-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	N	<p>Chemical structure of a 2-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	N
<p>Chemical structure of a 2-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-H	<p>Chemical structure of a 2-fluoro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-amine derivative.</p>	C-H

10

20

30

40



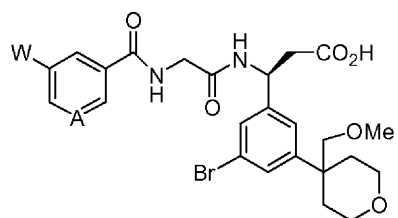
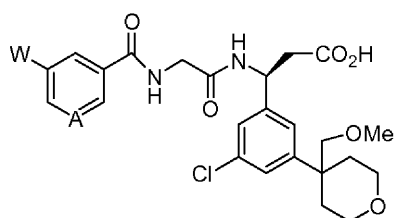
W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

40



W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

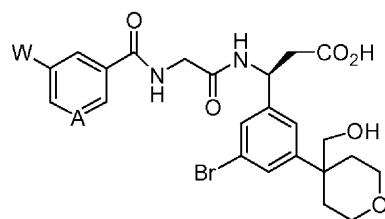
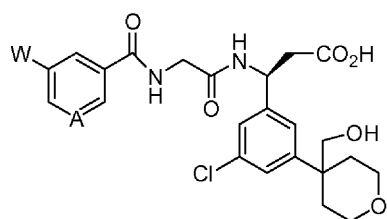
W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

10

20

30

40



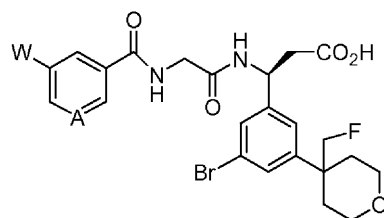
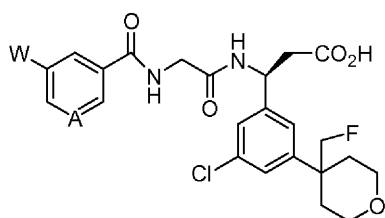
W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

20

30

40



W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

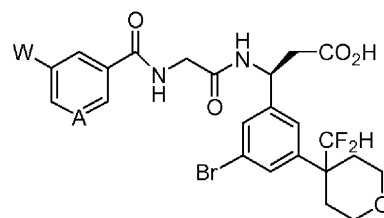
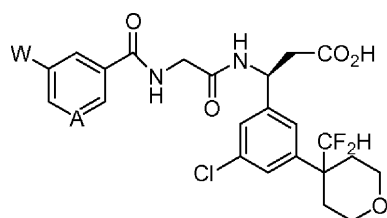
W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

10

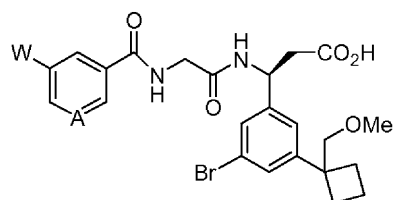
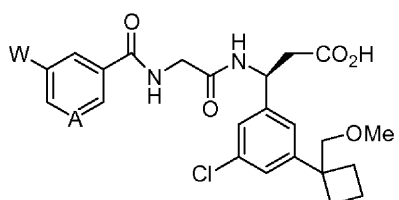
20

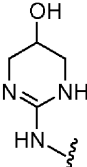
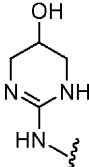
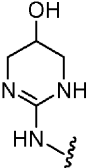
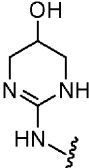
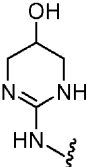
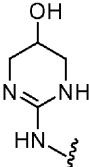
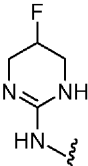
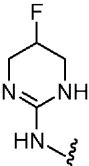
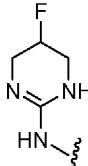
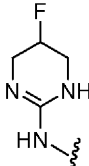
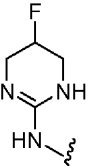
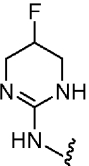
30

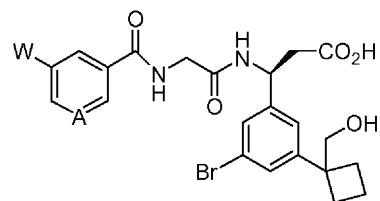
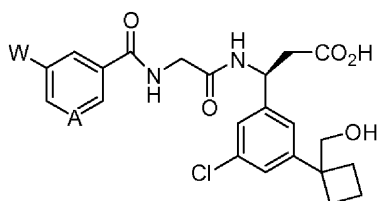
40

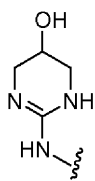
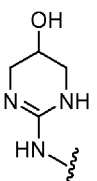
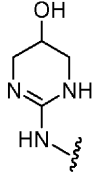
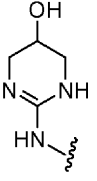
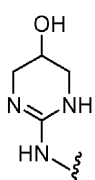
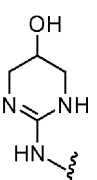
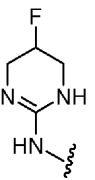
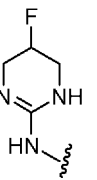
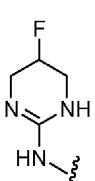
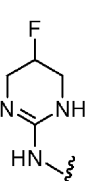
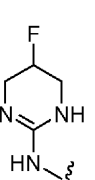
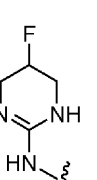


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	40



W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H



W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

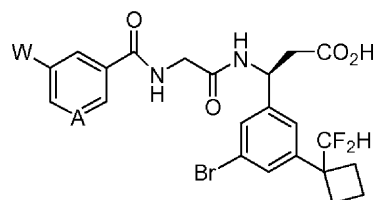
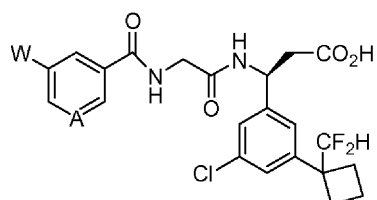
10

20

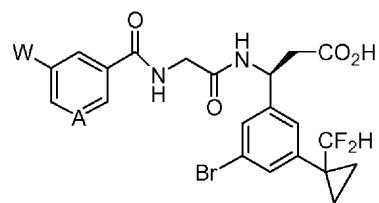
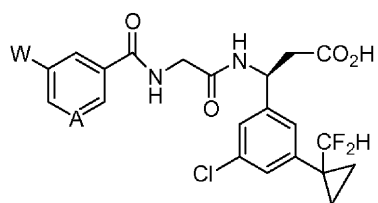
30

40





W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	30
	N		N	30
	C-H		C-H	40



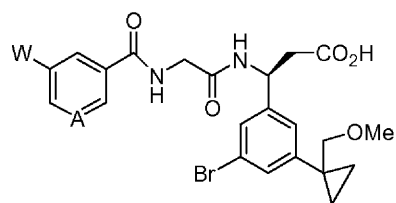
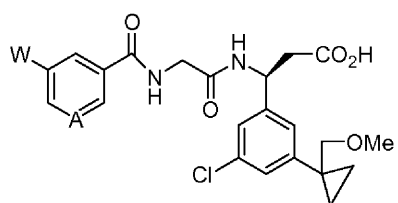
W	A	W	A
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H
	C-OH		C-OH
	N		N
	C-H		C-H

10

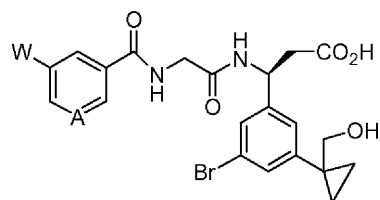
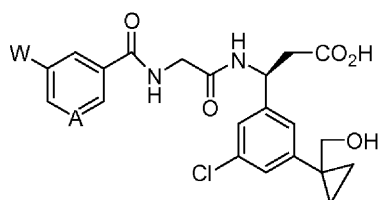
20

30

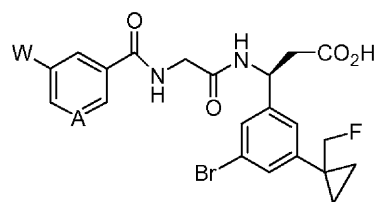
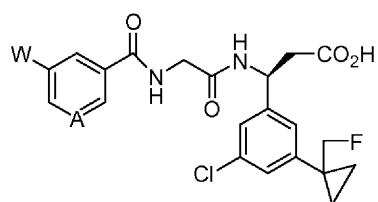
40



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	
	C-OH		C-OH	30
	N		N	40
	C-H		C-H	



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	20
	C-OH		C-OH	
	N		N	30
	C-H		C-H	40



W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

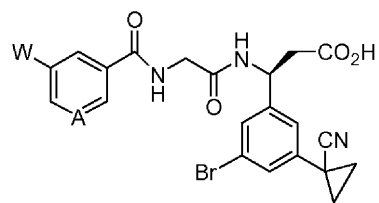
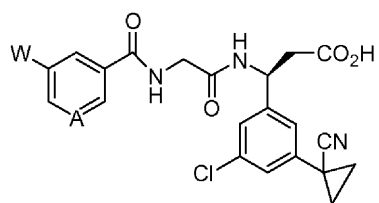
W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

10

20

30

40



W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

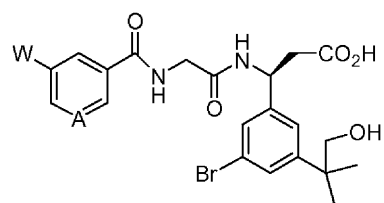
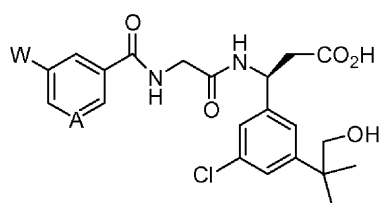
W	A
	C-OH
	N
	C-H
	C-OH
	N
	C-H

10

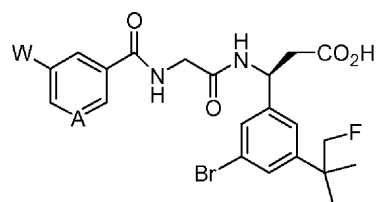
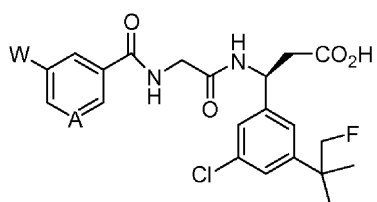
20

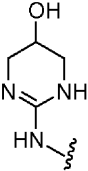
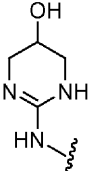
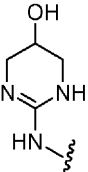
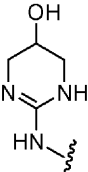
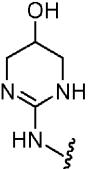
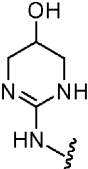
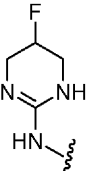
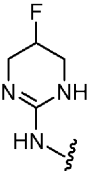
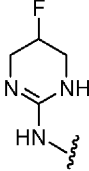
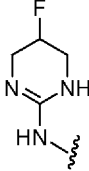
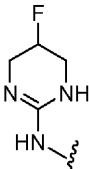
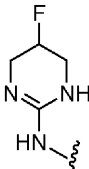
30

40

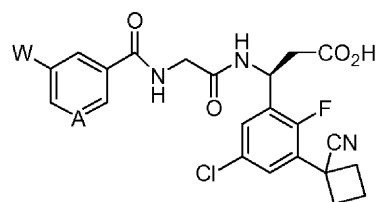
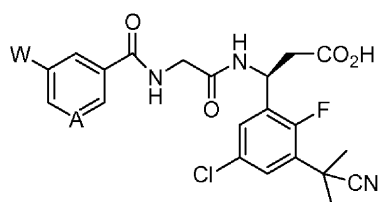


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	
	C-OH		C-OH	30
	N		N	
	C-H		C-H	40

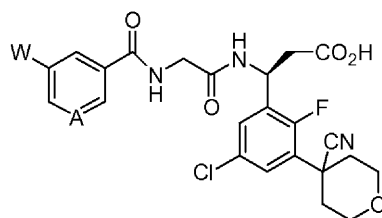
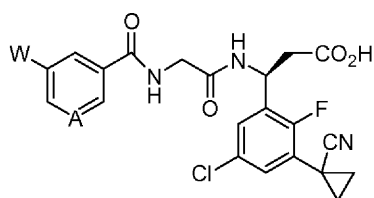


W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	
	C-H		C-H	30
	C-OH		C-OH	
	N		N	40
	C-H		C-H	





W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	
	C-OH		C-OH	30
	N		N	
	C-H		C-H	40



W	A	W	A	
	C-OH		C-OH	10
	N		N	20
	C-H		C-H	
	C-OH		C-OH	30
	N		N	
	C-H		C-H	40

## 【 0 1 0 3 】

本発明の方法において使用される化合物は、1個または複数の不斉置換炭素または窒素原子を含みうるものであり、光学活性体またはラセミ体として単離されうる。したがって、特定の立体化学配置または異性体が特に示されない限り、ある構造のすべてのキラル体、ジアステレオ異性体、ラセミ体、エピマー体、およびすべての幾何異性体が意図される。式Iの -アミノ酸部分の(S)-鏡像異性体が好ましい鏡像異性体である。化合物はラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じうる。いくつかの態様では、単一のジアステレオマーが得られる。本発明の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974年勧告が定義するS配置またはR配置を有しう

る。例えば、立体異性体の混合物は、以下の実施例の節において教示される技術、およびその修正を使用して分離することができる。互変異性体、ならびにそのような異性体および互変異性体の薬学的に許容される塩も含まれる。

#### 【0104】

本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本発明の化合物は、同位体修飾または同位体濃縮された1個または複数の原子を有する化合物、特に、薬学的に許容される同位体または薬学的研究に有用な同位体を有する化合物を含む。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としては重水素およびトリチウムが挙げられ、炭素の同位体としては $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ が挙げられる。同様に、本発明の化合物の1個または複数の炭素原子をケイ素原子で置き換えることができる。さらに、本発明の化合物の1個または複数の酸素原子を硫黄原子またはセレン原子で置き換えることができる。と想定される。

#### 【0105】

本発明の化合物はプロドラッグ形態でも存在しうる。プロドラッグが医薬の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、所望であれば、本発明のいくつかの方法において使用される化合物をプロドラッグ形態で送達してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、およびプロドラッグを送達する方法を想定する。本発明において使用される化合物のプロドラッグは、修飾が日常的な操作またはインビボのいずれかで開裂されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することで調製することができる。したがって、プロドラッグとしては例えば、プロドラッグが対象に投与される際に開裂してヒドロキシ、アミノまたはカルボン酸をそれぞれ形成する任意の基にヒドロキシ基、アミノ基またはカルボキシ基が結合した本明細書に記載の化合物が挙げられる。

#### 【0106】

本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理的に許容される限り重要ではないと認識すべきである。薬学的に許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例は、参照により本明細書に組み入れられるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されている。

#### 【0107】

本発明の化合物が、インビボで水素に変換可能な置換基を含むようにさらに修飾された化合物を含むとさらに認識すべきである。これは、加水分解および水素化分解を含むがそれに限定されない酵素学的または化学的手段によって水素原子に変換可能でありうる基を含む。例としてはアシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスフィニルなどの加水分解性基が挙げられる。アシル基の例としてはホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどが挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としてはエトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル( $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、Boc)、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、 $-(p\text{-トルエンシルホニル})$ エトキシカルボニルなどが挙げられる。好適なアミノ酸残基としてはGly(グリシン)、Ala(アラニン)、Arg(アルギニン)、Asn(アスパラギン)、Asp(アスパラギン酸)、Cys(システイン)、Glu(グルタミン酸)、His(ヒスチジン)、Ile(イソロイシン)、Leu(ロイシン)、Lys(リジン)、Met(メチオニン)、Phe(フェニルアラニン)、Pro(プロリン)、Ser(セリン)、Thr(スレオニン)、Trp(トリプトファン)、Tyr(チロシン)、Val(バリン)、Nva(ノルバリン)、Hse(ホモセリン)、4-Hyp(4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl(5-ヒドロキシリジン)、Orn(オルニチン)および  $-\text{Ala}$ の残基が挙げられるがそれに限定されない。好適なアミノ酸残基の例としては、保護基で保護されるアミノ酸残基も挙げられる。好適な保護基の例としては、アシル基(ホルミルおよびアセチルなどの)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよび*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル

などの)、tert-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Boc)などを含む、ペプチド合成に通常使用されるものが挙げられる。好適なペプチド残基としては2~5個のアミノ酸残基を含むペプチド残基が挙げられる。これらのアミノ酸またはペプチドの残基はD型、L型またはその混合物の立体化学配置で存在しうる。さらに、アミノ酸残基またはペプチド残基は不斉炭素原子を有しうる。不斉炭素原子を有する好適なアミノ酸残基の例としてはAla、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、ThrおよびTyrの残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基としては、不斉炭素原子を有する1個または複数の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が挙げられる。好適なアミノ酸保護基の例としては、アシル基(ホルミルおよびアセチルなどの)、アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびp-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの)、tert-ブトキシカルボニル基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)などを含む、ペプチド合成に通常使用されるものが挙げられる。「インビボで水素に変換可能な」置換基の他の例としては、還元的に排除可能である水素化分解性基が挙げられる。好適な還元的に排除可能である水素化分解性基の例としては、アリールスルホニル基(o-トルエンスルホニルなどの); フェニルまたはベンジルオキシで置換されているメチル基(ベンジル、トリチルおよびベンジルオキシメチルなどの); アリールメトキシカルボニル基(ベンジルオキシカルボニルおよびo-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル); ならびにハロエトキシカルボニル基(、-トリクロロエトキシカルボニルおよび-ヨードエトキシカルボニルなどの)が挙げられるがそれに限定されない。

#### 【0108】

また、本発明の化合物は、本明細書に記載の適応症において使用される場合であれ、他の場合であれ、先行技術において公知の化合物に比べて有効であり、毒性が低く、長時間作用し、強力であり、生じる副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/または良好な薬物動態プロファイル(例えば高い経口バイオアベイラビリティおよび/もしくは低いクリアランス)を示し、かつ/または他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的性質を示すことができるという利点を有しうる。

#### 【0109】

### III. 生物活性

本発明の別の目的は、上記の化合物を含む薬学的組成物を提供することにある。そのような化合物および組成物がインテグリンに対する阻害または拮抗において有用であることから、別の態様では、本発明は、特に  $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンに対する阻害または拮抗を行う、さらには  $\alpha v \beta 6$ および  $\alpha v \beta 8$ インテグリンに対する阻害または拮抗を行う方法に関する。そのような化合物および組成物は、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ および  $\alpha v \beta 1$ などのさらなるインテグリン(本明細書においては関連インテグリンとして定義される)に対する阻害または拮抗を行うために使用することができる。本発明はさらに、それに関連する病理状態、例えば、腫瘍血管新生を含む血管新生、肺線維症、腎線維症、心線維症および肝線維症などの線維症および線維性疾患、強皮症、網膜瘢痕化、角膜瘢痕化および皮膚瘢痕化などの瘢痕化、糖尿病性網膜症および黄斑変性を含む網膜症、未熟児網膜症(ROP)および家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR)を含む硝子体網膜症、骨粗鬆症、腫瘍随伴体液性高カルシウム血症、パジェット病、腫瘍転移、固形腫瘍増殖(異常増殖)、関節リウマチを含む関節炎、歯周病、乾癬、平滑筋細胞遊走および再狭窄の処置または阻害を、そのような処置を必要とする哺乳動物において行うことを包含する。さらに、そのような薬学的剤は抗ウイルス薬および抗菌薬として有用である。さらに、そのような薬学的剤は、標的化インテグリンに対する阻害または拮抗により生じるTGF- $\beta$ 活性化の阻害を介する免疫系モジュレーターとして有用である。そのような免疫調節は、制御性T細胞およびエフェクターT細胞の免疫活性および免疫機能に影響することから、多発性硬化症などの自己免疫疾患を含む免疫関連病理の処置、ならびに腫瘍および感染性病原体の処置において有用でありうる。

#### 【0110】

### IV. 治療方法

本発明は、薬学、医学および細胞生物学の分野に関する。より具体的には、インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$ のアンタゴニストとしての、さらにはインテグリン  $\alpha v \beta 6$ および  $\alpha v \beta 8$ の例外的アン

タゴニストとしての特に例外的な生物活性を有する、インテグリン受容体アンタゴニストとして有用な薬学的剤(化合物)に関する。したがって、これらの化合物は、そのようなインテグリンが媒介する状態をこれらのインテグリンに対する阻害または拮抗によって処置するための薬学的組成物および方法において有用である。

#### 【0111】

本発明の特定の化合物は 5 1拮抗作用と他のRGD結合性インテグリンに対する拮抗作用とを組み合わせることができる。そのような混合アンタゴニストは、1つを超えるインテグリンが異常血管新生を促進する疾患を処置または予防する上で特に有用でありうる。それらは、血管新生に対して共依存性または非依存性である第2の疾患過程が、血管新生抑制アンタゴニストによって同時に影響されうるRGDインテグリンによって媒介される場合にも有用でありうる。特に、腫瘍は、直径数ミリメートルを超えた増殖を持続させる上で、新たな血管の形成に決定的に依存している。網膜における異常血管新生は、滲出型加齢黄斑変性、硝子体網膜症、未熟児網膜症および糖尿病性網膜症などの多くの失明性障害に特徴的である。血管新生は、肺線維症および肝線維症の進行、ならびに関節リウマチにおける滑膜パニョスの増殖に関連している。

#### 【0112】

インテグリン  $\alpha$  3および  $\alpha$  5が血管新生の促進に関係していることから(Avraamides et al., 2008)、 5 1に加えてそれらにも拮抗する作用はこの過程の優れた遮断をもたらすと予測されうる。また、インテグリン  $\alpha$  3は腫瘍細胞転移において、ならびに骨粗鬆症およびいくつかのがんに関連する骨吸収の上昇において役割を果たすことが知られている。本発明のアンタゴニストは、インビトロで潜在型サイトカインTGF 複合体に結合することが報告された少なくとも5つのインテグリン、すなわち  $\alpha$  1、 $\alpha$  3、 $\alpha$  5、 $\alpha$  6および  $\alpha$  8に対する異なる活性を有する。参照により本明細書に組み入れられる(Asano et al., 2005; Mu et al., 2002; Munger et al., 1999; Wipff et al., 2007; およびMunger et al., 1998)を参照。TGF は血管新生サイトカインVEGFと共にしばしば発現され、その合成を誘導する(Ferrari et al., 2006)。TGF は、血管制御活性を有する以外に、肺、肝臓、腎臓および皮膚などの多くの組織における線維症の強力な誘導因子である(Nishimura, 2009)。潜伏関連ペプチド(LAP)を含む複合体中の細胞からは実質的にすべてのTGF が分泌される。インテグリン  $\alpha$  3、 $\alpha$  5および  $\alpha$  6が、LAP内に含まれるRGDモチーフと相互作用することで、複合体の立体構造変化が生成され、この変化によりTGF は、線維症促進性経路を活性化する細胞受容体に結合する。また、インテグリン  $\alpha$  8はTGF をRGD依存的に活性化するが、他のインテグリンとは異なるプロテアーゼ依存性機構を利用する。

#### 【0113】

潜在型TGF は組織中に広範に存在し、空間的および時間的な制約の下でインテグリンによって活性化される。したがって、特発性肺線維症患者(Horan et al., 2008)または肝線維症患者(Popov et al., 2008)において観察されたように、肺または肝臓中での上皮インテグリン  $\alpha$  6の上方制御は局在的なコラーゲン沈着および瘢痕化を促進することがある。同様に、 $\alpha$  5、およびそれよりも少ない程度で  $\alpha$  3が間葉系細胞上に存在して、間葉系TGF を活性化する能力を示す(Wipff et al., 2007; Scotton et al., 2009)。インテグリン  $\alpha$  8は、上皮細胞型、神経系細胞型、免疫細胞型および間葉系細胞型のサブセット上で発現される。皮膚においては、創傷治癒過程に伴うTGF 活性化はマトリックス沈着を媒介し、瘢痕の形成を促進する。本発明の化合物は、TGF を活性化するいくつかのインテグリンを同時に阻害する能力のおかげで、より制約の大きい阻害プロファイルを有する既に記載された任意の化合物よりも大きな、線維症の処置における有効性を示す可能性を有する。さらに、例外的な 5 1効力を有するこれらの化合物は、異常血管新生および線維症の両方の病理を特徴とする疾患における利点を示す独自の可能性を有する。

#### 【0114】

TGF は、FoxP3<sup>+</sup>制御性T細胞(T<sub>reg</sub>)の形成の重要な誘導因子である(Yoshimura, 2011)。したがって、TGF の活性化を阻害する本発明の化合物は、単独または既存の治療薬と

10

20

30

40

50

の組み合わせで投与される際に、 $T_{reg}$  活性を減少させることができ、これにより、がんなどの疾患状態における免疫抑制を軽減することができる。また、そのような化合物による  $T_{reg}$  活性の軽減は、がんおよび感染性疾患を予防または処置するように意図されているワクチンの活性を増強する可能性を有する。TGF は IL-6 の存在下でナイーブ T 細胞から TH17 細胞への変換を促進する (Yoshimura, 2011)。これらの細胞は種々の自己免疫疾患を促進する。樹状細胞上でのすべての  $v_8$  発現を欠くマウスが、多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳炎からのほぼ完全な保護を示すことが報告されている (Melton et al., 2010)。したがって、TGF の活性化を阻害する本発明の化合物は、単独または既存の治療薬との組み合わせで投与される際に、Th17 活性を減少させることができ、自己免疫疾患を予防または処置する上で有用でありうる。

10

## 【0115】

インテグリン  $\text{IIb}_3$  (フィブリノーゲン受容体としても知られる) に対する拮抗作用は、血液凝固過程の一部としての血小板凝集を遮断することが知られている。したがって、インテグリン  $\alpha_5$  および他のインテグリンが媒介する状態または疾患状態を処置する際の出血増大を回避するには、 $\text{IIb}_3$  を選択的に残存させる化合物を利用することが有益であろう。網膜の正常な維持における  $v_5$  の役割も記載されている (Nandrot et al., 2006)。したがって、化合物のいくつかの用途においては、 $v_5$  阻害を免除することが望ましいことがある。

## 【0116】

上記で説明したように、インテグリンは、他の細胞および細胞外マトリックス (ECM) との細胞相互作用を媒介する細胞膜内在性タンパク質のファミリーである。インテグリンは細胞シグナル伝達においても役割を果たし、それにより細胞形状、細胞運動性および細胞周期を制御する。インテグリンは、受容体に特有の「アウトサイドイン」シグナル伝達を行うだけでなく、「インサイドアウト」モードも運用する。したがって、インテグリンは、ECM からの情報を細胞に伝達し、かつ細胞の状態を外側に明らかにすることで、例えば血小板による血液凝固を可能にするための、環境の変化に対する速やかで柔軟な応答を可能にする。

20

## 【0117】

多くの種類のインテグリンが存在し、多くの細胞はその表面上に多くの種類を有する。インテグリンは、すべての動物の生命維持に重要であり、海綿動物から哺乳動物までの調査したすべての動物に見られた。したがって、インテグリンを標的化する化合物は、ペット動物、家畜動物、動物園用動物および野生動物を含む異なる動物において数多くの用途を見出した。インテグリンはヒトにおいて大規模に研究されてきた。インテグリンは、細胞-細胞および細胞-マトリックスの相互作用および伝達を媒介するために、カドヘリン、免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子、セレクチンおよびシンデカンなどの他のタンパク質と共に機能する。インテグリンは、細胞表面、ならびにフィブロネクチン、ビトロネクチン、コラーゲンおよびラミニンなどの ECM 成分に結合する。

30

## 【0118】

新たに合成されたインテグリン二量体は、細胞膜中に放出される際に、上記の構造研究が明らかにしたものと同一「屈曲した」立体構造に見出されると推測される。1つの学派は、この屈曲形態によってインテグリン二量体がそれらのリガンドと相互作用することが妨げられると主張するが、屈曲形態は、ECM リガンドに結合したインテグリンの高分解能 EM 構造において優勢でありうる。したがって、インテグリン二量体を刺激して ECM に結合させる上で、それらが見かけ上「屈曲していない」ことはないに違いない。細胞中では、プライミングはタリンと命名されたタンパク質によって達成され、タリンはインテグリン二量体の C-末端に結合してその立体構造を変化させる。さらに、タリンタンパク質は、二量体化が可能であり、したがって、インテグリン二量体のクラスター形成に干渉することで接着点の形成を導くと考えられる。最近、Kindlin-1 および Kindlin-2 タンパク質もインテグリンと相互作用してそれを活性化することがわかった。

40

## 【0119】

50

各インテグリンは、細胞接着、細胞遊走、細胞増殖、細胞分化および細胞生存などの異なる生物活性をもたらす組み合わせである。-および-糖タンパク質サブユニットの非共有結合性ヘテロ二量体化により形成される。現在、18個の-サブユニットおよび8個の-サブユニットの対形成により形成される、哺乳動物における24個のインテグリンが記載されている。

#### 【 0 1 2 0 】

(表1) インテグリン

遺伝子	タンパク質	異名	種類
ITGA1	CD49a	VLA1	$\alpha$
ITGA2	CD49b	VLA2	$\alpha$
ITGA3	CD49c	VLA3	$\alpha$
ITGA4	CD49d	VLA4	$\alpha$
ITGA5	CD49e	VLA5	$\alpha$
ITGA6	CD49f	VLA6	$\alpha$
ITGA7	ITGA7	FLJ25220	$\alpha$
ITGA8	ITGA8		$\alpha$
ITGA9	ITGA9	RLC	$\alpha$
ITGA10	ITGA10		$\alpha$
ITGA11	ITGA11	HsT18964	$\alpha$
ITGAD	CD11D	FLJ39841	$\alpha$
ITGAE	CD103	HUMINAE	$\alpha$
ITGAL	CD11a	LFA1A	$\alpha$
ITGAM	CD11b	MAC-1	$\alpha$
ITGAV	CD51	VNRA, MSK8	$\alpha$
ITGAW	ITGAW		$\alpha$
ITGAX	CD11c		$\alpha$
ITGB1	CD29	FNRB, MSK12, MDF2	$\beta$
ITGB2	CD18	LFA-1, MAC-1, MF17	$\beta$
ITGB3	CD61	GP3A, GPIIIa	$\beta$
ITGB4	CD104		$\beta$
ITGB5	ITGB5	FLJ26658	$\beta$
ITGB6	ITGB6		$\beta$
ITGB7	ITGB7		$\beta$
ITGB8	ITGB8		$\beta$

#### 【 0 1 2 1 】

さらに、サブユニットのいくつかに関して変異体が生ずる。例えば、-1サブユニットの4つの変異体が存在する。これら-および-サブユニットの異なる組み合わせを通じて約24個の独自のインテグリンが発生するが、この数は異なる研究に応じて変動する。

#### 【 0 1 2 2 】

インテグリンサブユニットは細胞膜を貫通するものであり、一般に約40～70アミノ酸の非常に短い細胞質ドメインを有する。例外は-4サブユニットであり、これは、任意の膜タンパク質の最大の公知の細胞質ドメインの1つである1088アミノ酸の細胞質ドメインを有する。細胞膜外には鎖および鎖が長さ約23nmにわたって近接して存在し、各鎖のN-

10

20

30

40

50

末端側の最終5nmは細胞外マトリックス(ECM)のリガンド結合領域を形成する。

【0123】

インテグリンサブユニットの分子質量は90kDaから160kDaまで変動しうる。 -サブユニットは4つのシステインリッチな反復配列を有する。 -および -サブユニットはいずれもいくつかの二価カチオンに結合する。 -サブユニットにおける二価カチオンの役割は不明であるが、タンパク質の折り畳みを安定化することができる。 -サブユニット中のカチオンはより興味深いものであり、インテグリンが結合する少なくともいくつかのリガンドを配位させることに直接関与する。

【0124】

インテグリンを分類する様々なやり方が存在する。例えば、鎖のサブセットは、N-末端に向かって挿入されるさらなる構造要素(または「ドメイン」)である -Aドメインを有する(そう呼ばれるのは、タンパク質であるフォンビルブランド因子に見られるA-ドメインに類似した構造を有するためであり、 -Iドメインとも呼ばれる)。このドメインを保有するインテグリンは、コラーゲンに結合するか(例えばインテグリン 1 1および 2 1)、または細胞-細胞接着分子として作用する( 2ファミリーのインテグリン)。この -Iドメインは、そのようなインテグリンのリガンドの結合部位である。この挿入されたドメインを保有しないインテグリンもリガンド結合部位内にA-ドメインを有するが、このA-ドメインは -サブユニット上に見られる。

【0125】

いずれの場合でも、A-ドメインは最大3つの二価カチオン結合部位を保有する。1つは生理的濃度の二価カチオンによって永久的に占められており、血中の主要な二価カチオンであるカルシウムイオンまたはマグネシウムイオンを濃度中央値1.4mM(カルシウム)および0.8mM(マグネシウム)で保有している。他の2つの部位は、リガンドが結合する際に、少なくとも相互作用部位中に酸性アミノ酸を包含するリガンドが結合する際に、カチオンによって占められる。酸性アミノ酸は、多くのECMタンパク質のインテグリン相互作用部位において、例えばアミノ酸配列アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(「RGD」)の一部として重要な役割を果たす。

【0126】

本発明はまた、特に 5 1インテグリン、ならびに v 6および v 8ならびに関連インテグリンに対する阻害または拮抗を行う方法に関する。より具体的には、それに関連する病理状態、例えば、腫瘍血管新生を含む血管新生、肺線維症、腎線維症、心線維症および肝線維症などの線維症および線維性疾患、網膜瘢痕化、角膜瘢痕化および皮膚瘢痕化などの瘢痕化、糖尿病性網膜症および黄斑変性を含む網膜症、未熟児網膜症(ROP)および家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR)を含む硝子体網膜症、骨粗鬆症、腫瘍随伴体液性高カルシウム血症、パジェット病、腫瘍転移、固形腫瘍増殖(異常増殖)、関節リウマチを含む関節炎、歯周病、乾癬、平滑筋細胞遊走および再狭窄、多発性硬化症などの自己免疫疾患、ならびに感染性病原体の阻害を、そのような阻害を実現するために治療上有効な量の上記の化合物を薬学的に許容される担体と共に投与することで行う方法に関する。

【0127】

5b1、avb6、avb8および関連インテグリンに対する選択的な阻害または拮抗作用に関して、本発明の化合物を、通常の薬学的に許容される担体、補助剤および媒体を含有する単位投与製剤として経口投与、非経口投与もしくは吸入スプレー投与、または局所投与することができる。本明細書において使用される非経口という用語は、例えば皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、注入技術、または腹腔内を含む。

【0128】

本発明の化合物は、任意の好適な経路で、そのような経路に適応した薬学的組成物の形態で、かつ所期の処置に有効な用量で投与される。医学的状態の進行を予防するかもしくは停止させるために、または医学的状態を処置するために必要な本化合物の治療有効量は、医学分野において周知の前臨床および臨床アプローチを使用することで当業者が容易に確定する。

10

20

30

40

50



## 【 0 1 2 9 】

したがって、本発明は、5b1、avb6、avb8および関連する細胞表面インテグリン受容体に対する阻害または拮抗によって媒介される状態を処置する方法であって、治療有効量の上記の化合物のクラスより選択される化合物を投与する段階を含み、1つもしくは複数の化合物が1つもしくは複数の無毒の薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または補助剤(本明細書においてはまとめて「担体」材料と呼ぶ)、ならびに所望であれば他の有効成分と共同して投与される、方法を提供する。より具体的には、本発明は、5b1、avb6、avb8および関連する細胞表面インテグリン受容体の阻害のための方法を提供する。最も好ましくは、本発明は、腫瘍血管新生を含む血管新生を阻害し、肺線維症および肝線維症などの線維症および線維性疾患を阻害および処置し、網膜瘢痕化、角膜瘢痕化および皮膚瘢痕化などの瘢痕化を阻害および処置し、糖尿病性網膜症および黄斑変性を含む網膜症を阻害および処置し、未熟児網膜症(ROP)および家族性滲出性硝子体網膜症(FEVR)を含む硝子体網膜症を阻害および処置し、骨吸収を阻害し、骨粗鬆症を処置し、腫瘍随伴体液性高カルシウム血症を処置し、パジェット病を処置し、腫瘍転移を阻害し、固形腫瘍増殖(異常増殖)を阻害し、関節リウマチを含む関節炎を処置し、歯周病を処置し、乾癬を処置し、平滑筋細胞遊走および再狭窄を阻害し、多発性硬化症などの自己免疫疾患を処置し、かつ感染性病原体を阻害および処置するための方法を提供する。

10

## 【 0 1 3 0 】

当業者に周知かつ十分に認識されている研究室での標準的な実験技術および実験手順、ならびに公知の有用性を有する化合物との比較に基づいて、上記の化合物を上記病理状態に罹患する患者の処置において使用することができる。当業者は、本発明の最も適切な化合物の選択が、当業者の能力の範囲内であって、標準的なアッセイおよび動物モデルにおいて得られる結果の評価を含む種々の要因に依存することを認識するであろう。

20

## 【 0 1 3 1 】

既述のように、本発明の化合物は種々の生物学的分野、予防分野または治療分野において使用することができる。5b1、avb6、avb8および関連インテグリンが役割を果たす任意の疾患状態もしくは状態の予防または処置においてこれらの化合物が有用であることが想定される。

## 【 0 1 3 2 】

## V. 薬学的製剤および投与経路

30

そのような処置を必要とする動物、特に哺乳動物への投与では、通常、治療有効量の本化合物と所期の投与経路に適した1つまたは複数の賦形剤とを組み合わせる。本発明の化合物は、獣医学患者およびヒト患者の処置に合わせて調剤されることが想定される。いくつかの態様では、獣医学患者はペット動物、家畜動物、動物園用動物および野生動物でありうる。本化合物を乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸セルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ならびに/またはポリビニルアルコールと混合し、好都合な投与用に錠剤化またはカプセル化することができる。あるいは、本化合物を水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウムおよび/または様々な緩衝液に溶解させることもできる。他の賦形剤および投与様式は薬学分野において広範に周知であり、処置される動物の種類に適応させることができる。

40

## 【 0 1 3 3 】

本発明において有用な薬学的組成物は、滅菌などの通常の薬学的操作に供することができる、かつ/または、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの通常の薬学的担体および賦形剤を含有しうる。

## 【 0 1 3 4 】

本開示の化合物を種々の方法で、例えば経口的にまたは注射(例えば皮下、静脈内、腹腔内など)で投与することができる。投与経路に応じて、活性化化合物を材料中にコーティ

50

ングすることで、該化合物を不活性化しうる酸の作用および他の自然条件から該化合物を保護することができる。疾患または創傷部位に対する持続灌流/点滴によりそれらを投与することもできる。

【0135】

非経口投与以外で治療用化合物を投与するには、該化合物をその不活性化を防ぐ材料でコーティングするかまたは該化合物をそれと同時に投与することが必要なことがある。例えば、治療用化合物を適切な担体、例えばリポソーム、または希釈剤中で患者に投与することがある。薬学的に許容される希釈剤としては食塩水および緩衝水溶液が挙げられる。リポソームとしては水中油中水型CGF乳濁液および通常のリポソームが挙げられる。

【0136】

治療用化合物を非経口投与、腹腔内投与、脊髄内投与または脳内投与することもできる。分散液をグリセリン、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中、ならびに油中で調製することができる。普通の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防ぐための保存料を含有しうる。

【0137】

注射用に好適でありうる薬学的組成物としては、滅菌水溶液剤(水溶性の場合)または水性分散液剤、および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、組成物は滅菌されていなければならない、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。それは製造条件および貯蔵条件下で安定でなければならない、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなどの)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えば含有する溶媒または分散媒でありうる。例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液剤の場合に必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどで実現することができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含むことでもたらすことができる。

【0138】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の治療用化合物を適切な溶媒中に先に列挙した成分の1つまたは組み合わせを必要に応じて組み入れた後、濾過滅菌を行うことで調製することができる。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および先に列挙した必要な他の成分を含有する滅菌担体に治療用化合物を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、好ましい調製方法は、有効成分(すなわち治療用化合物)と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0139】

治療用化合物を、例えば不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与することができる。治療用化合物および他の成分を硬もしくは軟シェルゼラチンカプセルに封入するか、錠剤に圧縮するか、または対象の食事に直接組み入れることもできる。治療用経口投与では、治療用化合物を賦形剤と共に組み入れて、経口摂取用錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、オブラート剤などの形態で使用するすることができる。組成物および製剤中の治療用化合物の割合は当然変動しうる。そのような治療上有用な組成物中の治療用化合物の量は、好適な投与量が得られる量である。

【0140】

投与を容易にしかつ投与量を均一にするために、単位剤形で非経口組成物を調剤することが特に有利である。本明細書において使用される単位剤形とは、処置される対象用の単

10

20

30

40

50

位投与量として適した物理的に別々の単位を意味し、各単位は、所要の薬学担体と共同して所望の治療効果を生成するように計算される所定量の治療用化合物を含む。本発明の単位剤形の規格は(a) 治療用化合物の独自の特性、および実現すべき特定の治療効果、ならびに(b) 患者における選択される状態の処置用にそのような治療用化合物を調合する分野に内在的な限界により決定づけられかつそれに直接依存する。

【0141】

治療用化合物を皮膚、眼または粘膜に局所投与することもできる。あるいは、肺に対する局部送達が見込まれる場合、乾燥散剤またはエアロゾル製剤での吸入により治療用化合物を投与することもできる。

【0142】

10

患者において状態に関連する状態を処置するために十分な治療有効投与量で、活性化化合物を投与する。例えば、実施例および図面に示すモデル系などの、ヒトまたは別の動物において疾患を処置する上での有効性を予測可能な動物モデル系において、化合物の有効性を評価することができる。

【0143】

治療薬の有効量範囲は、種々の異なる動物に関する動物試験において決定される有効量から外挿することができる。一般に、mg/kg単位のヒト等価用量(HED)を下記式に従って計算することができる(例えば、参照により本明細書に組み入れられるReagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008を参照)。

$$\text{HED(mg/kg)} = \text{動物用量(mg/kg)} \times (\text{動物}K_m / \text{ヒト}K_m)$$

20

【0144】

変換において $K_m$ 値を使用することで、体重のみよりもむしろ体表面積(BSA)に基づいた、より正確なHED値が得られる。ヒトおよび様々な動物の $K_m$ 値は周知である。例えば、平均60kgのヒト(BSA 1.6m<sup>2</sup>を有する)の $K_m$ は37であり、一方、20kgの子供(BSA 0.8m<sup>2</sup>)は $K_m$  25を有するであろう。いくつかの関連性のある動物モデルの $K_m$ も周知であり、マウスの $K_m$  3(体重0.02kgおよびBSA 0.007とする)、ハムスターの $K_m$  5(体重0.08kgおよびBSA 0.02とする)、ラットの $K_m$  6(体重0.15kgおよびBSA 0.025とする)、ならびにサルの $K_m$  12(体重3kgおよびBSA 0.24とする)が含まれる。

【0145】

治療用組成物の正確な量は開業医の判断に依存しており、各個人に特有のものである。にもかかわらず、HED用量の計算値は一般的な指針を示す。用量に影響する他の要因としては、患者の身体的および臨床的状态、投与経路、所期の処置目標、ならびに特定の治療用製剤の効力、安定性および毒性が挙げられる。

30

【0146】

対象に投与される本開示の化合物または本開示の化合物を含む組成物の実際の投与量は、処置される動物の種類、年齢、性別、体重、状態の重症度、処置される疾患の種類、以前のまたは同時の治療介入、対象の特異性、および投与経路などの身体的および生理的要因により決定することができる。これらの要因は当業者が決定可能である。通常、投与を担う開業医は、組成物中の有効成分の濃度、および個々の対象に適切な用量を決定する。任意の合併症に際しては、個々の医師が投与量を調整することができる。

40

【0147】

通常、有効量は、毎日、1日間または数日間の1回または複数回の用量投与において、約0.001mg/kg～約1000mg/kg、約0.01mg/kg～約750mg/kg、約100mg/kg～約500mg/kg、約1.0mg/kg～約250mg/kg、約10.0mg/kg～約150mg/kgで変動する(当然、投与様式および先に論じた要因に依存する)。他の好適な用量範囲としては1日当たり1mg～10000mg、1日当たり100mg～10000mg、1日当たり500mg～10000mg、および1日当たり500mg～1000mgが挙げられる。いくつかの特定の態様では、量は1日当たり10,000mg未満、1日当たり750mg～9000mgの範囲である。

【0148】

有効量は1mg/kg/日未満、500mg/kg/日未満、250mg/kg/日未満、100mg/kg/日未満、50mg

50

/kg/日未満、25mg/kg/日未満または10mg/kg/日未満でありうる。あるいは、1mg/kg/日～200mg/kg/日の範囲でありうる。例えば、糖尿病患者の処置に関して、単位投与量は、未処置対象に比べて血糖を少なくとも40%減少させる量でありうる。別の態様では、単位投与量は、非糖尿病対象の血糖値の±10%であるレベルまで血糖を減少させる量である。

【0149】

他の非限定的な例では、用量は、投与1回当たり約1マイクログラム/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重、約10マイクログラム/kg/体重、約50マイクログラム/kg/体重、約100マイクログラム/kg/体重、約200マイクログラム/kg/体重、約350マイクログラム/kg/体重、約500マイクログラム/kg/体重、約1ミリグラム/kg/体重、約5ミリグラム/kg/体重、約10ミリグラム/kg/体重、約50ミリグラム/kg/体重、約100ミリグラム/kg/体重、約200ミリグラム/kg/体重、約350ミリグラム/kg/体重、約500ミリグラム/kg/体重～約1000mg/kg/体重以上、およびその中の導出可能な任意の範囲も含みうる。ここで列挙した数字から導出可能な範囲の非限定的な例では、約5mg/kg/体重～約100mg/kg/体重、約5マイクログラム/kg/体重～約500ミリグラム/kg/体重などの範囲を、先に記載の数字に基づいて投与することができる。

10

【0150】

特定の態様では、本開示の薬学的組成物は、例えば少なくとも約0.1%の本開示の化合物を含みうる。他の態様では、本開示の化合物は、例えば単位の重量の約2%～約75%、または約25%～約60%、およびその中の導出可能な任意の範囲を占めることができる。

【0151】

20

単一用量または複数用量の薬剤が想定される。複数用量の送達用の所望の時間間隔は、日常的にすぎない実験法を使用する当業者が決定することができる。一例として、約12時間の間隔で2用量を毎日対象に投与することができる。いくつかの態様では、薬剤を1日1回投与する。

【0152】

薬剤を日常的スケジュールで投与することができる。本明細書において使用される日常的スケジュールとは、所定の指定された期間を意味する。日常的スケジュールは、そのスケジュールが所定のものである限り、長さが同一である期間または異なる期間を包含しうる。例えば、日常的スケジュールは、1日2回、毎日、2日毎、3日毎、4日毎、5日毎、6日毎、毎週、毎月、またはその中で設定される任意の数の日もしくは週毎の投与を包含しうる。あるいは、所定の日常的スケジュールは、最初の1週間は毎日2回、続いて数ヶ月は毎日1回の投与などを包含しうる。他の態様では、本発明は、薬剤を経口摂取可能な日常的スケジュール、およびそのタイミングが食物摂取に依存するかまたは依存しない日常的スケジュールを提供する。したがって、例えば、対象が摂食したかまたはこれから摂食するかにかかわらず、薬剤を毎朝および/または毎晩摂取することができる。

30

【0153】

VI. 併用療法

本発明の化合物は、単剤療法としての使用以外に、併用療法においても用途を見出さる。有効な併用療法は、両薬剤を含む単一の組成物もしくは薬理学的製剤により、または一方の組成物が本発明の化合物を含み、他方が第2の薬剤を含む、同時投与される2つの別個の組成物もしくは製剤により、実現することができる。あるいは、この療法は、数分～数ヶ月の範囲の間隔で、他の薬剤処置に先行または後続する。

40

【0154】

そのような併用療法の非限定的な例としては、本発明の1つまたは複数の化合物と別の抗炎症薬、化学療法薬、放射線療法、抗うつ薬、統合失調症治療薬、抗痙攣薬、気分安定薬、抗感染症薬、降圧薬、コレステロール低下薬または他の血液脂質モジュレーター、体重減少を促進するための薬剤、抗血栓薬、心筋梗塞または脳卒中などの心血管事象を処置または予防するための薬剤、抗糖尿病薬、移植拒絶反応または移植片対宿主病を減少させるための薬剤、抗関節炎薬、鎮痛薬、抗喘息薬または他の呼吸器疾患処置薬、あるいは皮膚障害の処置または予防のための薬剤との組み合わせが挙げられる。本発明の化合物と、

50

がんワクチンを含む(但しそれに限定されない)、がんに対する患者の免疫応答を向上させるように設計された薬剤とを組み合わせることができる。

【実施例】

【0155】

VII. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい態様を示すために含まれる。当業者は、以下の実施例において開示される技術が、本発明の実行において十分に機能することを本発明者が発見した技術を代表するものであり、したがってその実行の好ましい様式を構成すると考えられうることを認識すべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、本発明の真意および範囲を逸脱することなく、開示されている具体的な態様に多くの変更を行い、なお類似または同様の結果を得ることができることを認識すべきである。

10

【0156】

機器構成および一般的方法

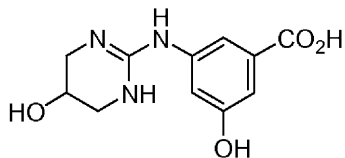
分析用HPLCでの分析をAgilent 1100システム上で行い、LC-MS分析をAgilent 1100シリーズLC/MSDシステム上で行った。化学イオン化質量スペクトル(CI)を、イオン化電圧70eVにて、Agilent Tech 12m x 0.2mm x 0.33 μm DB-1(架橋メチルシリコン)カラムを備えたHewlett-Packard 6890ガスクロマトグラフに接続されたHewlett-Packard 5973 CI四重極質量分析計上で記録した。NMRスペクトルを、ブロードバンドNMRプローブを備えたBruker Avance-III/400MHz分光計上で記録した。重水素化溶媒の信号を内部基準として使用した。

20

【0157】

実施例A

3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸の調製



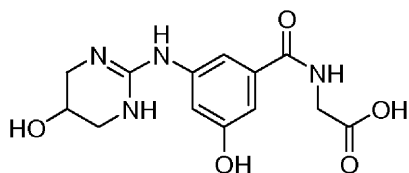
3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸を文献の手順に従って合成した(参照により本明細書に組み入れられるOrganic Process Research & Development, 8:571-575, 2004を参照)。

30

【0158】

実施例B

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸の調製

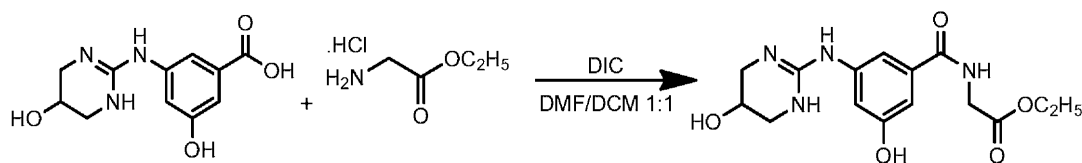


40

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸を以下の手順に従って調製した。

【0159】

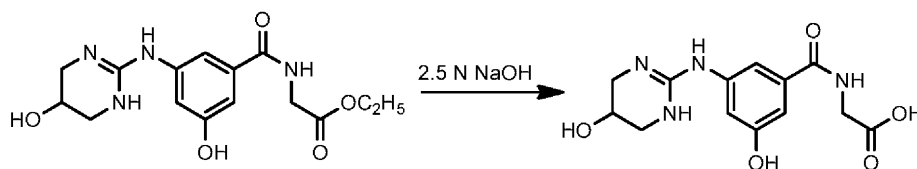
3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸とグリシンエチルエステルとのカップリング



3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ安息香酸(9.013g、35.87mmol)のDMF(50.0mL)およびDCM(50.0mL)の1:1混合物中懸濁液にグリシンエチルエステル塩塩(5.02g、35.95mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。未希釈N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(6.75mL、43.60mmol)を上記反応混合物に加え、混合物を室温で終夜攪拌して無色懸濁液を得た。粗反応混合物を上記エステルの加水分解にそのまま使用した。

10

【0160】



上記粗反応混合物を10 に冷却し(氷浴)、2.5N NaOH溶液(90.0mL)を攪拌下でゆっくりと加え、溶液温度を20 未満に維持して淡黄色溶液/懸濁液を得た。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を攪拌下で5N HClによってpH 5に酸性化して無色析出物を得て、混合物を室温でさらに15分間攪拌し、濾過して無色固体を得た。固体を水(1x25mL)で、次にアセトニトリル(1x25mL)で洗浄した。固体を減圧乾燥させて無色粉末(9.686g、収率88%)を得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.37 (dd,  $J = 12.7$  and  $3.1$  Hz, 2H), 3.50 (dd,  $J = 12.7$  and  $2.8$  Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 6.97 (t,  $J = 2.01$  Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H)

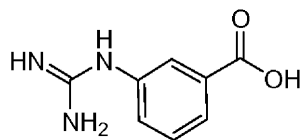
試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0161】

実施例C

30

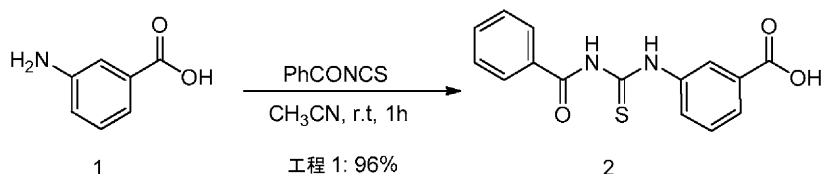
5-グアニジノ安息香酸の調製



5-グアニジノ安息香酸を以下の手順に従って調製した。

【0162】

工程1



40

化合物1(50g、0.36mol)およびベンゾイルイソチオシアネート(65.5g、0.40mol)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (1.0L)中混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは出発原料の残留を示さなかった。析出物を濾過し、 $\text{CH}_3\text{CN}$ で洗浄し、乾燥させて化合物2(104g、96%)を明黄色固体として得た。

TLC情報: (DCM/MeOH=10/1)

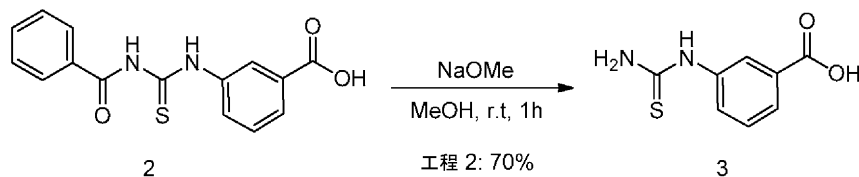
原料:  $R_f = 0.1$

生成物:  $R_f = 0.2$

<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.63 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00-7.98 (d, J=7.06Hz, 2H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H)

【 0 1 6 3 】

工程2



10

化合物2(83g、0.28mol)の無水CH<sub>3</sub>OH(500ml)中攪拌溶液中にNaOMe(16.44g、0.30mol)を室温でゆっくりと加えた。透明溶液が10分で得られ、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をt-BuOMeでトリチュレートして明黄色粉末を得た。粉末をH<sub>2</sub>Oで希釈し、pH=2~3に酸性化した。形成された黄色固体を濾過し、乾燥させて化合物3(38g、70%)を得た。

TLC情報: (DCM/CH<sub>3</sub>OH=20/1 + CH<sub>3</sub>COOH)

原料: R<sub>f</sub> = 0.5

生成物: R<sub>f</sub> = 0.3

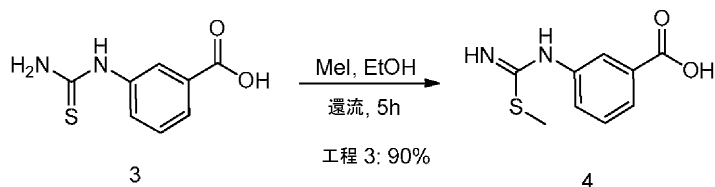
<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO

δ 12.98 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H)

20

【 0 1 6 4 】

工程3



化合物3(15g、0.076mol)のEtOH(80ml)中攪拌溶液中にCH<sub>3</sub>I(11.4g、0.08mol)を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を還流温度に加熱し、5時間攪拌した。TLCは出発原料の残留を示さなかった。溶媒を除去して化合物4(14.5g、90%)を黄色油状物として得た。

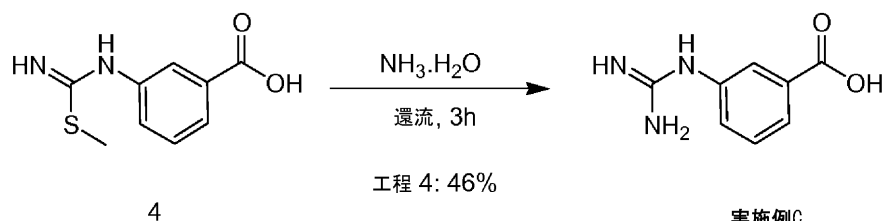
TLC情報: (DCM/CH<sub>3</sub>OH=20/1 + CH<sub>3</sub>COOH)

原料: R<sub>f</sub> = 0.3

生成物: R<sub>f</sub> = 0.2

【 0 1 6 5 】

工程4



40

化合物4(14.5g、0.069mol)のNH<sub>4</sub>OH(100ml)中混合物を還流温度に加熱し、3時間攪拌した。形成された固体を濾過し、乾燥させた。5-グアニジノ安息香酸(実施例C)(5.68g、46%)を白色固体として得た。

LC/MS(M+H = 180.1)は所望の生成物と一致している。

<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz DMSO δ 12.71-12.67 (m, 1H), 8.16 (s, 3H), 7.74-7.72 (m, 2H),

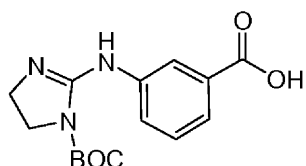
7.40-7.31 (m, 2H)

50

## 【 0 1 6 6 】

## 実施例D

## 3-[(4,5-ジヒドロ-Boc-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-安息香酸の調製

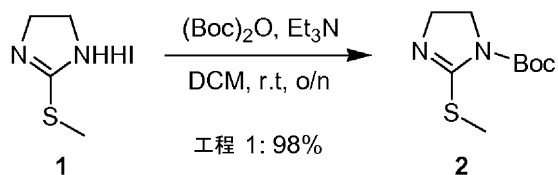


3-[(4,5-ジヒドロ-Boc-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-安息香酸を以下の手順に従って調製した。

10

## 【 0 1 6 7 】

## 工程1



化合物1(23.0g、0.094mol)および $\text{Et}_3\text{N}$ (20.0g、0.198mol)の攪拌溶液中に $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20.5g、0.0942mol)を室温で加え、反応混合物を終夜攪拌した。溶媒を除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)で精製して化合物2(20g、98%)を無色油状物として得た。

20

TLC情報: (PE/EA=5/1)

原料:  $R_f = 0.1$

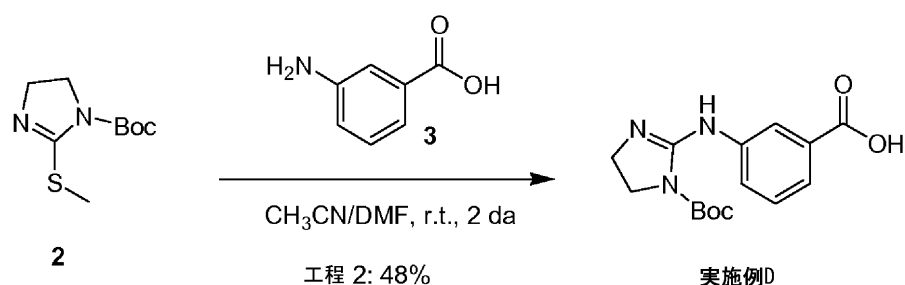
生成物:  $R_f = 0.4$

$^1\text{H NMR}$ : WH00398-025-1A 400 MHz  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  3.84-3.82 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

## 【 0 1 6 8 】

## 工程2



30

化合物2(11.6g、0.054mol)および化合物3(7.0g、0.05mol)の $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}$ (50ml/20ml)溶液を室温で2日間攪拌した。形成された固体を濾過し、乾燥させた。実施例D(7.28g、48%)を白色固体として得た。

40

LC/MS( $M+H = 306$ )は所望の生成物と一致している。

$^1\text{H NMR}$ : WH00398-037-1A 400 MHz  $\text{CH}_3\text{OD}$

$\delta$  7.94-7.87 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 1.61

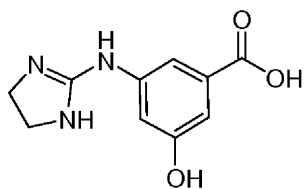
(s, 9H)

## 【 0 1 6 9 】

## 実施例E

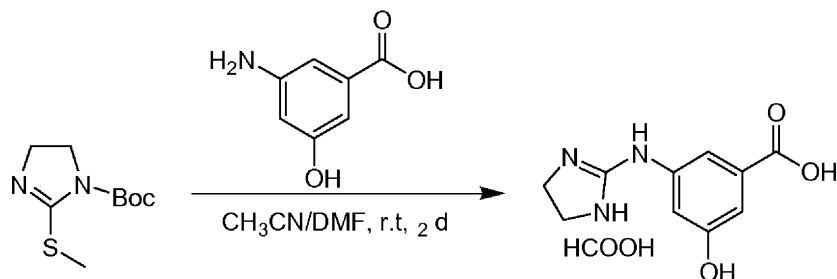
## 3-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸の調製





3-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸を以下の手順に従って調製した。

【0170】



(実施例Dの化合物2)

実施例E

実施例Dの化合物2(15.5g、0.072mol)および3-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(10g、0.065mol)のCH<sub>3</sub>CN/DMF(50ml/20ml)溶液を室温で2日間攪拌した。形成された固体を濾過し、乾燥させた。次に固体を分取HPLCで精製して実施例E(2.1g、10%)を白色固体として得た。LC/MS(M+H = 222)は所望の生成物と一致している。

<sup>1</sup>H NMR: A000018723 WH00292-035-SLU-DMF-1J DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz

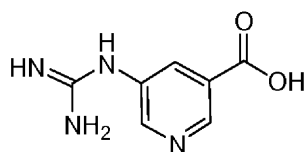
δ13.089 (s, 1H), 10.726 (s, 1H), 10.251 (s, 1H), 8.540 (s, 1H), 7.248-7.227 (m, 2H),

7.687-6.876 (m, 1H), 3.677 (s, 4H)

【0171】

実施例F

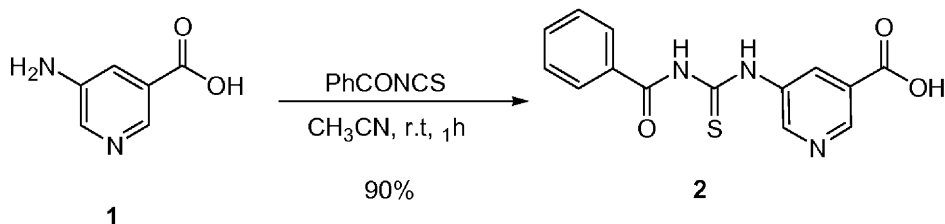
5-グアニジノニコチン酸の調製



5-グアニジノニコチン酸を以下の手順に従って調製した。

【0172】

工程1



化合物1(40g、0.3mol)およびベンゾイルイソチオシアネート(95g、0.58mol)のCH<sub>3</sub>CN(2.0L)中混合物を室温で12時間攪拌した。TLCは出発原料の残留を示さなかった。析出物を濾過し、CH<sub>3</sub>CNで洗浄し、乾燥させて化合物2(80g、90%)を明黄色固体として得た。

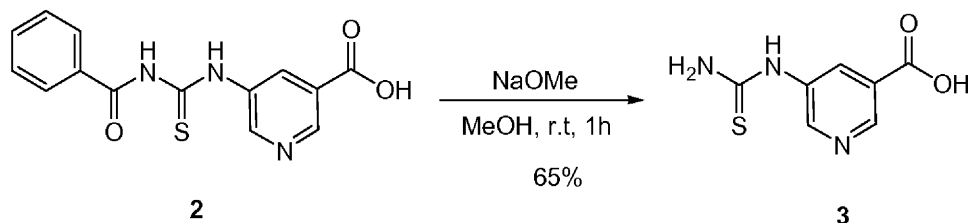
TLC情報: (DCM/MeOH=10/1)

原料: R<sub>f</sub> = 0.1

生成物: R<sub>f</sub> = 0.2

## 【 0 1 7 3 】

## 工程2



化合物2(80g、0.27mol)の無水CH<sub>3</sub>OH(500ml)中攪拌溶液中にNaOMe(28.5g、0.53mol)を室温でゆっくりと加えた。透明溶液が20分で得られ、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をt-BuOMeでトリチュレートして明黄色粉末を得た。粉末をH<sub>2</sub>Oで希釈し、pH=2~3に酸性化した。形成された黄色固体を濾過し、乾燥させて化合物3(33.7g、65%)を得た。

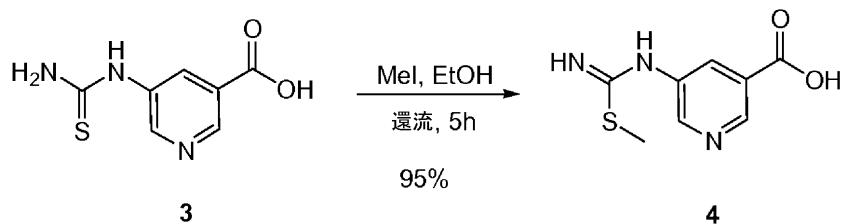
TLC情報：(DCM/CH<sub>3</sub>OH=20/1 + CH<sub>3</sub>COOH)

原料：R<sub>f</sub> = 0.5

生成物：R<sub>f</sub> = 0.3

## 【 0 1 7 4 】

## 工程3



化合物3(33.7g、0.17mol)のDMF(200ml)中攪拌溶液中にCH<sub>3</sub>I(24.3g、0.17mol)を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。TLCは出発原料の残留を示さなかった。溶媒を除去して化合物4(34.3g、95%)を黄色油状物として得た。

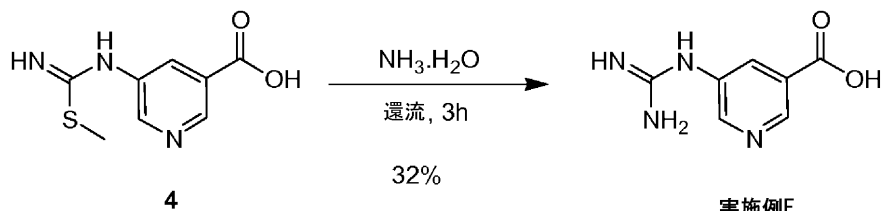
TLC情報：(DCM/CH<sub>3</sub>OH=20/1 + CH<sub>3</sub>COOH)

原料：R<sub>f</sub> = 0.3

生成物：R<sub>f</sub> = 0.2

## 【 0 1 7 5 】

## 工程4



化合物4(18.8g、0.089mol)のNH<sub>4</sub>OH(100ml)中混合物を還流温度に加熱し、5時間攪拌した。形成された固体を濾過し、乾燥させた。実施例F(5.14g、32%)を白色固体として得た。

LC/MS(M+H = 181)は所望の生成物と一致している。

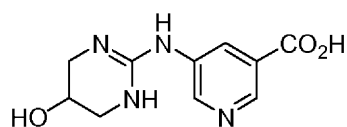
<sup>1</sup>H NMR: A000017761 WH00398-043-1 DMSO-*d*<sub>6</sub> 400MHz

δ 12.602 (s, 1H), 8.851 (s, 1H), 8.597 (s, 1H), 8.322 (s, 3H), 7.978 (s, 1H)

## 【 0 1 7 6 】

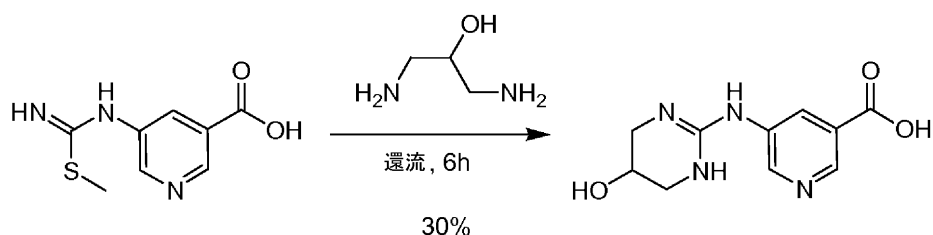
## 実施例G

5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノニコチン酸の調製



5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチン酸を以下の手順に従って調製した。

【0177】



(実施例Fの化合物4)

実施例G

実施例Fの化合物4(15.5g、0.074mol)およびヒドロキシジアミノプロパン(20g、0.22mol)のDMF(100ml)中混合物を還流温度に加熱し、5時間攪拌した。形成された固体を濾過し、乾燥させた。実施例G(5.2g、30%)を白色固体として得た。

LC/MS(M+H = 237)は所望の生成物と一致している。

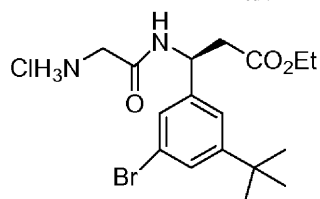
<sup>1</sup>H NMR: B000004008 wh00398-050-1C DMSO-d<sub>6</sub> 400MHz

δ 13.053 (s, 1H), 9.881 (s, 2H), 8.783 (s, 1H), 8.630 (s, 1H), 7.897 (s, 1H), 5.492 (s, 1H), 4.112 (s, 1H), 3.410 (s, 2H), 3.228-3.190 (m, 2H)

【0178】

実施例H

(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製

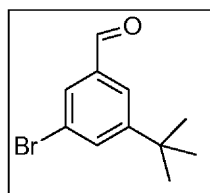


(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩を以下の手順に従って調製した。

【0179】

工程1:

3-ブromo-5-tert-ブチル-ベンズアルデヒドの調製



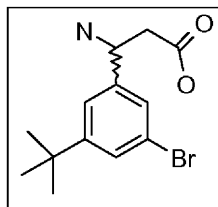
窒素下、乾燥フラスコ中で1,3-ジブromo-5-tert-ブチルベンゼン(50g、0.17mol)を無水エーテル(200mL)に溶解させた。反応混合物を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。n-BuLiのヘキサン中2.46M溶液(171.2mL、0.171mol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。-78℃で30分攪拌後、反応混合物を-30℃に昇温させた。上記反応混合物を-20℃未満に維持しながら、DMF(16mL、0.2mol)を反応混合物に滴下した。DMFの添加後、反応混合物を0℃にゆっくりと(30分)昇温させた後、攪拌を

終夜続けて黄橙色溶液を得た。反応混合物を冷却10% HCl水溶液400mLに注ぎ、混合物を15分間攪拌した。エーテル層を分離し、水(2x250mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧乾燥させて生成物を淡黄色粘稠液体として得た。この粗生成物をジクロロメタン(250mL)に溶解させ、小さなシリカゲルパッド(250g)に通した。溶媒の減圧蒸発により生成物を淡黄色粘稠液体(41.2g)として得た。

【0180】

工程2:

3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸の調製



10

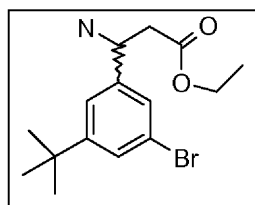
3-ブロモ-5-tert-ブチルベンズアルデヒド(41.5g、0.17mol)、マロン酸(21.5g、0.20mol)および酢酸アンモニウム(26.6g、0.34mol)のイソプロパノール(350mL)懸濁液を窒素下、還流温度で14時間加熱して濃厚無色固体を得た。固体を熱濾過し、熱イソプロパノール(2x100mL)で洗浄し、減圧乾燥させて所望のラセミ生成物を無色固体(37.8g)として得た。

【0181】

工程3:

20

3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製



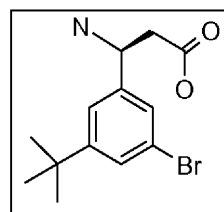
無水エタノール(300ml、無水HClガスで飽和)を3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチルフェニル)-プロピオン酸(35g、0.12mol)に加え、反応混合物を還流温度に1.5時間加熱して淡黄色溶液を得た。溶媒を減圧除去して無色固体を得た。固体をジエチルエーテルおよびヘキサン(2x100mL)で洗浄した。溶媒層をデカント除去した後、残渣を減圧乾燥させてラセミのアミノエステル塩酸塩を淡黄色固体(30g)として得た。

30

【0182】

工程4:

(S)-3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸の調製



40

エチル 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチルフェニル)-プロピオネート塩酸塩(125g、0.38mol)の水(500mL)懸濁液を2.5N NaOH(pH約12)の滴下により塩基性にして淡黄色油状残渣を得た。水層のpHを50mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液の添加によりpH = 8.2に調整した。アマノリパーゼPS(75g)を上記反応混合物に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄して、分割された(S)-酸の無色固体(37g)を得た。

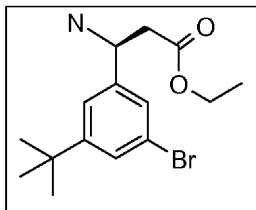
【0183】

工程5:

(S)-3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステルの調

50

製



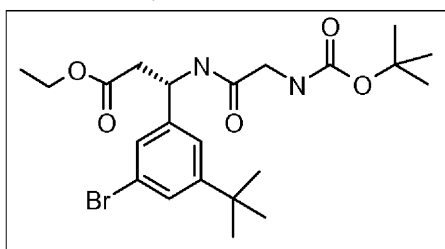
無水エタノール(500mL、無水HClガスで飽和)を(S)-3-アミノ-3-(3-ブromo-5-tert-ブチルフェニル)-プロピオン酸(37g、0.12mol)に加え、反応混合物を還流温度で2時間加熱して無色溶液を得た。溶媒を減圧除去して淡黄色泡状固体を得た。固体をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄した後、乾燥させて黄色泡状固体(41g)を得た。

10

【0184】

工程6:

(S)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル-フェニル)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオン酸エチルエステルの調製



20

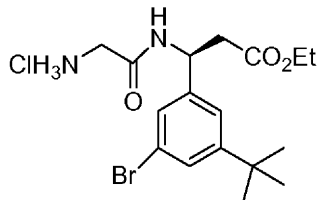
EDCl·HCl(50g、0.25mol)およびHOBt(67.5g、0.5mol)の無水DMF(100ml)懸濁液にBoc-Gly(32.8グラム、0.18mol)およびアミノエステル(41g、0.12mol)を窒素下0℃で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応をTLCでモニタリングし、反応の完了後に混合物を氷で反応停止させ、酢酸エチル(3x250ml)で抽出した。有機層を水およびブラインで順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物を得た。次に粗生成物を、塩基性アルミナを使用するフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中50%酢酸エチルで溶離)で精製して、純粋な生成物(28g、46%)を淡橙色粘着性液体として得た。

【0185】

30

工程7:

(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製



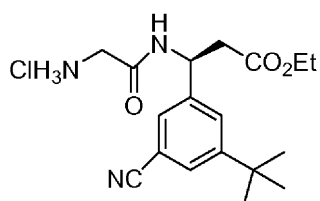
Boc-エステル(28g、0.25mmol)の無水ジオキサン(100ml)中氷冷溶液に無水HClガスを30分間通した。次に反応混合物を4時間還流させた。反応をTLCでモニタリングし、反応の完了後、混合物を減圧濃縮して純粋な生成物(24g、98.6%)をオフホワイトの固体として得た。

40

【0186】

実施例I

(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-3-(3-シアノ-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製



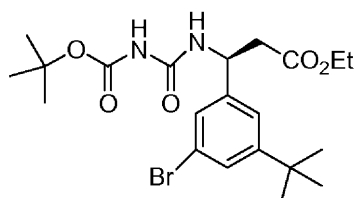
(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-3-(3-シアノ-5-tert-ブチル-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩を以下の手順に従って調製した。

【0187】

工程1:

10

(S)-3-(3-ブロモ-5-tert-ブチル-フェニル)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオン酸エチルエステルの調製



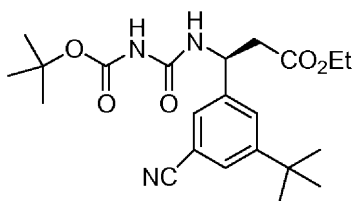
実施例Hの生成物(2グラム、5.204mmol)の1,4-ジオキサン(20ml)溶液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2.5ml)を加え、室温で5分間攪拌した。次にBoc無水物(1.36ml、6.245mmol)をそこに0で加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc(60ml)に溶解させ、水(60ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗製物を得て、これを10% EtOAcで溶離するシリカゲル(100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーで精製して所望の化合物(1.7g)を無色液体として得た。

20

【0188】

工程2:

(S)-3-(3-シアノ-5-tert-ブチル-フェニル)-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-プロピオン酸エチルエステルの調製



30

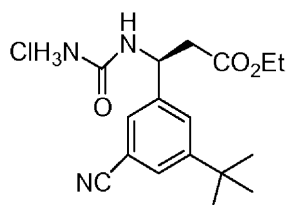
工程1の生成物(250mg、0.515mmol)およびZn(6.7mg、0.103mmol)をDMF(5ml)中に取り込み、得られた懸濁液をアルゴンで10分間脱気した。Zn(CN)<sub>2</sub>(60.4mg、0.515mmol)、続いてPd(OAc)<sub>2</sub>(11.56mg、0.052mmol)およびジ-ter-ブチル-ホスフィノ-1,1-ビナフチル(20.52mg、0.052mmol)をそこに加え、アルゴンで15分間さらに脱気した。110で3時間攪拌後、反応塊を室温に冷却し、2N NH<sub>4</sub>OH溶液(20mL)をそこに加えた。得られた混合物をEtOAc(50mlx2)で抽出した。一緒にした有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して所望の化合物(100mg)を得た。

40

【0189】

工程3:

(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-3-(3-tert-ブチル-5-シアノ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製



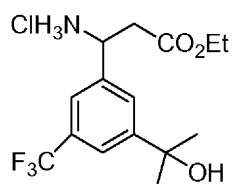
工程2の生成物(100mg、0.232mmol)を4Nジオキサン-HCl(2mL)によって0 で2時間処理した。反応混合物を濃縮し、残渣をペンタン(2x5mL)でトリチュレートしてHCl塩としての所望の化合物(150mg)をオフホワイトの粘着性固体として得た。

【0190】

10

実施例J

3-アミノ-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製



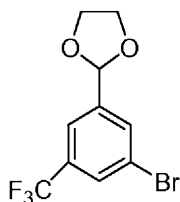
3-アミノ-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩を以下の手順に従って調製した。

20

【0191】

工程1:

2-(3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,3]ジオキサランの調製



3-ブロモ-5-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(10グラム、39.523mmol)、エチレングリコール(6.63ml、118.568mmol)およびPTSA・H<sub>2</sub>O(150mg、0.79mmol)の無水トルエン(60ml)中混合物をディーン-スターク条件下で還流温度に6時間加熱した。反応混合物をEtOAc(100ml)で希釈し、水(150ml)およびブライン溶液(150ml)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて粗製物11gを無色液体として得て、これを、ヘキサン中5% EtOAcで溶離するカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲルメッシュ)で精製して所望の化合物(10g)を無色液体として得た。

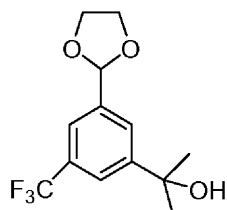
30

【0192】

工程2:

2-(3-トリフルオロメチル-5-[1,3]ジオキサラン-2-イル-フェニル)-プロパン-2-オール調製

40



工程1の化合物(5グラム、16.831mmol)の乾燥ジエチルエーテル(70mL)溶液にn-BuLi(2.17M、16.8mL、48.81mmol)を-78 で滴下して黄色懸濁液を得た。反応混合物を-78 で50分間攪拌した。アセトン(3.9mL、67.324mmol)を-78 で滴下し、攪拌を1時間続けた。反応の完了後、混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(100mL)で反応停止させた。反応混合物をジエチルエー

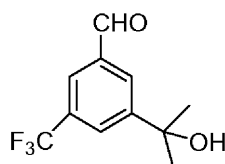
50

テル(50mL)で希釈し、有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗淡黄色液体(7グラム)を得た。粗化合物を、ヘキサン中15% EtOAcで溶離するシリカゲル(100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーで精製し、収集した画分を減圧濃縮して所望の化合物(4グラム)を無色液体として得た。

【0193】

工程3:

3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドの調製



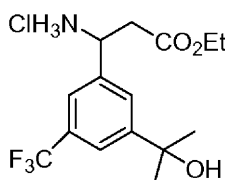
10

工程2の化合物(1g、3.62mmol)のアセトン(10mL)溶液にPTSA・ $\text{H}_2\text{O}$ (275mg、1.448mmol)を加え、反応混合物を25℃で4時間攪拌して橙赤色溶液を得た。反応の完了後、混合物を濃縮し、EtOAc(30mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(30mL)で洗浄した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗化合物900mgを得て、これを、ヘキサン中10% EtOAcで溶離するシリカゲル(100~200メッシュ)カラムクロマトグラフィーで精製して所望の化合物(450mg)を淡黄色粘着性固体として得た。

【0194】

工程4:

3-アミノ-3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の調製



20

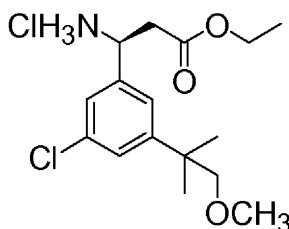
工程3の化合物(2.2g、11.891mmol)、マロン酸モノエチル(3.1mL、26.278mmol)および酸アンモニウム(3.9g、61.95mmol)のエタノール(20mL)中混合物を50℃で4時間加熱した。反応の完了後、混合物をDCM(75mL)に溶解させ、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗製物(2.5g)を淡黄色液体として得た。得られた粗製物を4Nジオキサン-HCl(10mL)によって0℃で10分間処理した。得られた混合物を濃縮し、50%  $\text{Et}_2\text{O}$ /ペンタンでトリチュレートし、こうして得られた粗製塩を水(50mL)に溶解させ、 $\text{Et}_2\text{O}$ (20mLx2)で洗浄し、水性部分を固体 $\text{NaHCO}_3$ で塩基性にし、EtOAc(50mLx2)で抽出した。一緒にした有機部分を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて遊離アミノエステル(970mg)を無色液体として得た。この化合物を4Nジオキサン-HCl(5mL)によって0℃で15分間さらに処理した。得られた混合物を蒸発させ、50%  $\text{Et}_2\text{O}$ /ペンタンでトリチュレートし、減圧乾燥させてラセミ混合物としての所望の化合物(950mg)を粘着性固体として得た。

30

【0195】

実施例K

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



40

(S)-エチル-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル

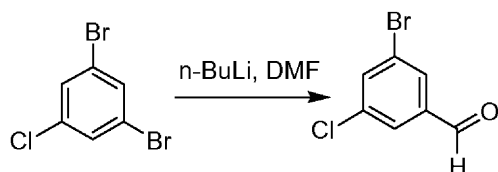
50



)プロパノエート塩酸塩を以下の手順に従って調製した。

【0196】

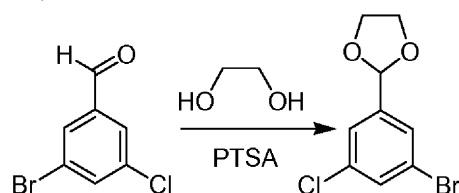
工程1



窒素下、乾燥フラスコ中で3,5-ジ-ブromo-クロロベンゼン(27g、100mmol)を無水イソプロピルエーテル(300.0mL)に溶解させた。反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。 $n\text{-BuLi}$ のヘキサン中2.6M溶液(40mL、100mmol)を上記溶液に滴下し、 $n\text{-BuLi}$ の添加完了後に反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ で30分間攪拌した。 $-78^\circ\text{C}$ で30分攪拌後、上記反応混合物を $-78^\circ\text{C}$ 未満に維持しながらDMF(7.5g、100mmol)を反応混合物に滴下した。反応混合物に $\text{NH}_4\text{Cl}$  80mLを加え、反応混合物を15分間攪拌した。エーテル層を分離し、水(2x250mL)で洗浄し、無水 $\text{NaSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(16g、67%)を得た。

【0197】

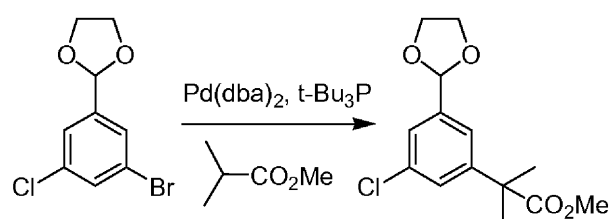
工程2



窒素下、乾燥フラスコ中で工程1の生成物(10g、46mmol)およびエタン-1,2-ジオール(8.5g、137mmol)、 $\text{PTSA}$ (0.18g、0.92mmol)の混合物を無水トルエン(200.0mL)に溶解させた。次に還流させ、TLC追跡し、TLCは反応が完了したことを示した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(100mL)を加えた後、トルエン層を分離し、無水 $\text{NaSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて所望の生成物(14g、定量)を黄色油状物として得た。

【0198】

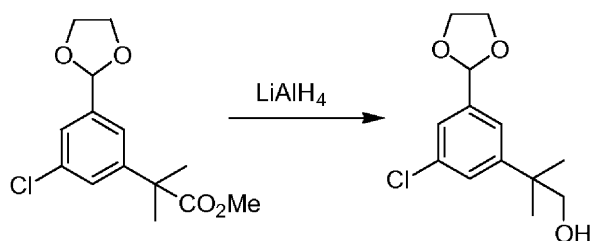
工程3



ジシクロヘキシルアミン(8mL、15mmol)のトルエン溶液にアルゴン下、 $-20^\circ\text{C}$ で $n\text{BuLi}$ のヘキサン中2.5N溶液(6mL、15mmol)を滴下する。15分後に $0^\circ\text{C}$ でイソ酪酸メチル(2.1g、13mmol)を反応混合物に滴下し、これを $25^\circ\text{C}$ に昇温させ、 $25^\circ\text{C}$ で5分間攪拌する。次に、工程2の生成物(3g、11mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.20g、0.22mmol)および $\text{P}(\text{tBu})_3$ (0.083g、0.22mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌する。反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ 中1N  $\text{HCl}$ で反応停止させて $\text{HCl}$ 塩としてのジシクロヘキシルアミンを析出させる。反応混合物を濾過し、濃縮する。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に所望の化合物を得ることで所望の生成物(2.3g、70%)を得る。

【0199】

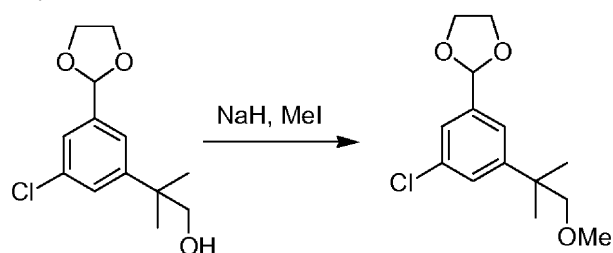
工程4



LiAlH<sub>4</sub> (0.4g、8.8mmol) の THF (10mL) 溶液に、THF (30mL) に溶解した工程3の生成物 (2.3g、8mmol) の溶液を滴下する。反応混合物を 25℃ で 30 分間攪拌する。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で反応停止させ、セライトパッドを通じて濾過する。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮する。所望の粗生成物 (2.1g、粗製) を次の反応においてそのまま使用する。

【 0 2 0 0 】

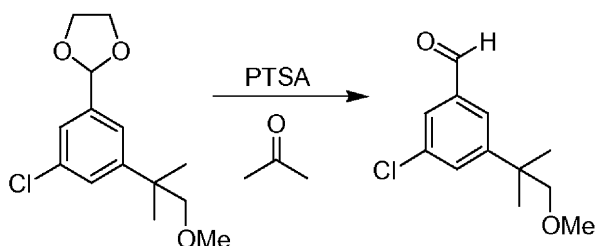
工程5



工程4の粗生成物 (2.1g、8mmol) の THF (20mL) 溶液にアルゴン下 25℃ で NaH (0.64g、16mmol) を加えた。25℃ で 10 分間攪拌後、MeI (2.5g、16mmol) を加え、溶液を 80℃ で 1 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O 20mL を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮する。所望の粗生成物 (2.2g、粗製) を次の反応においてそのまま使用する。

【 0 2 0 1 】

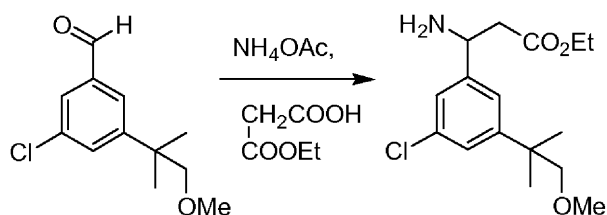
工程6



窒素下、乾燥フラスコ中で工程5の生成物 (2.2g、8mmol) およびPTS (0.3g、1.6mmol) を無水アセトン (100.0mL) に溶解させた。次に室温で攪拌し、TLC 追跡し、TLC は反応が完了したことを示した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10mL) を加え、EtOAc (100mLx2) で抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させることで所望の粗生成物 (1.7g、粗製) を得た。粗生成物を次の工程においてそのまま使用した。

【 0 2 0 2 】

工程7



無水エタノール (50.0mL) 中の工程6の粗生成物 (2.2g、8mmol)、マロン酸モノエチル (5.2g、40mmol) および酢酸アンモニウム (5.6g、80mmol) を還流温度で 7 時間加熱して淡黄色溶

10

20

30

40

50

液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(0.4g、15%)をラセミ体として得た。

<sup>1</sup>H NMR: WH00420-070-01 400 Hz CDCl<sub>3</sub>

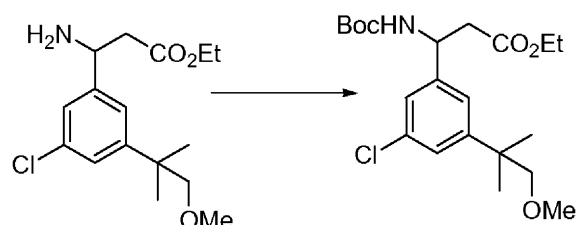
δ 7.20-7.30 (m, 3 H), 4.35-4.40(m, 1H), 4.23-4.30 (q, 2 H), 3.37 (s, 1H), 3.31 (s, 1H),

2.26-2.64 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.25-1.27 (t, 3H)

【 0 2 0 3 】

工程8

10



工程7の生成物(0.2g、0.59mol)の溶液にDCM(10mL)中2,6-ジメチルピリジン(62.7mg、0.59mmol)およびBoc<sub>2</sub>O(0.2g、0.59mol)を加えた。混合物を室温で10時間攪拌した。反応混合物に1M HCl(15mL)を加え、水層をDCM(10mLx3)で抽出し、有機層をブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のBOC保護生成物(0.25g、96%)を黄色固体として得た。

20

【 0 2 0 4 】

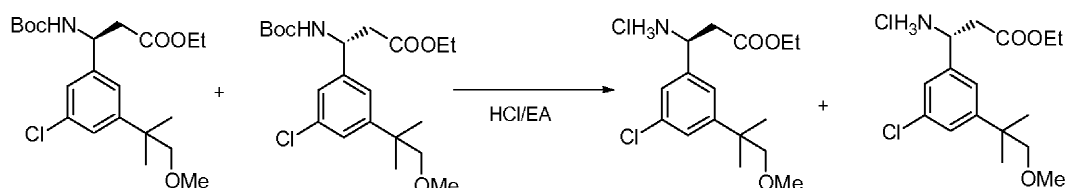
工程9

工程8のラセミBOC保護生成物をSFCにより分離して個々の(S)-および(R)-BOC鏡像異性体を得た。

【 0 2 0 5 】

工程10

工程1~9を繰り返してさらなる量の所望の各BOC鏡像異性体を得た後、



30

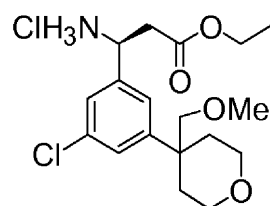
分離された上記の各BOC鏡像異性体(各1.7g)の酢酸エチル溶液にHCl/EA(10mL)を加えた。1時間後、TLCは反応が完了したことを示した。溶媒を減圧蒸発させて所望の各鏡像異性体1グラムを得た。所望の(S)-鏡像異性体をアマノリパーゼPSによる(S)-選択的酵素分割((S)-鏡像異性体の選択的加水分解)によって分析的に同定した。

【 0 2 0 6 】

実施例L

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

40

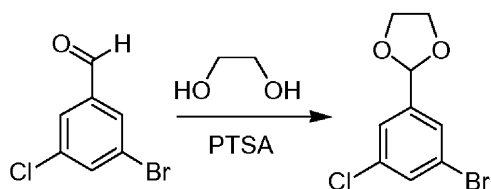


(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩を以下の手順に従って調製した。

【 0 2 0 7 】

50

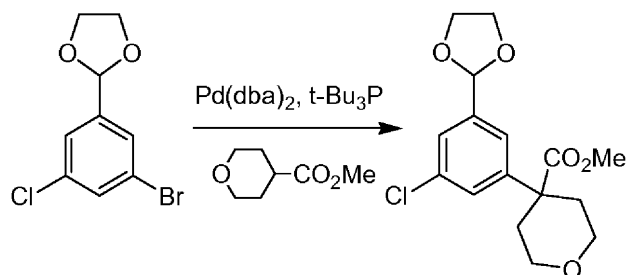
## 工程1



窒素下、乾燥フラスコ中で3-ブromo-5-クロロベンズアルデヒド(10g、46mmol)およびエタン-1,2-ジオール(8.5g、137mmol)、PTS(0.18g、0.92mmol)の混合物を無水トルエン(200.0mL)に溶解させた。次に還流させ、TLC追跡し、TLCは反応が完了したことを示した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(100mL)を加えた。トルエン層を分離し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて所望の生成物(14g、定量)を黄色油状物として得た。

【0208】

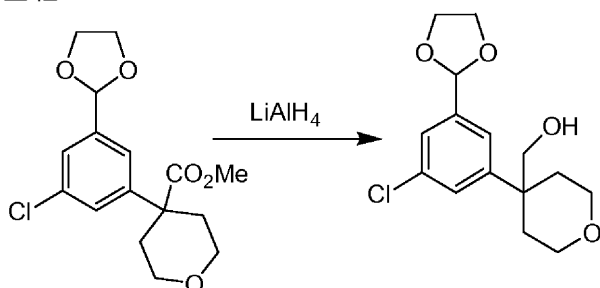
## 工程2



ジシクロヘキシルアミン(8mL、15mmol)のトルエン溶液にアルゴン下、 $-20^\circ\text{C}$ で $n\text{-BuLi}$ のヘキサン中2.5N溶液(6mL、15mmol)を滴下する。15分後に $0^\circ\text{C}$ でメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(1.8g、13mmol)を反応混合物に滴下し、これを $25^\circ\text{C}$ に昇温させ、 $25^\circ\text{C}$ で5分間攪拌する。次に、工程1の生成物(3g、11mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.20g、0.22mmol)および $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0.083g、0.22mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌する。反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ 中1N HClで反応停止させてHCl塩としてのジシクロヘキシルアミンを析出させた。反応混合物を濾過し、濃縮する。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に所望の化合物を得ることで所望の生成物(2.3g、70%)を得る。

【0209】

## 工程3



$\text{LiAlH}_4$ (0.4g、8.8mmol)のTHF(5mL)溶液に、THF(20mL)に溶解した工程3の生成物(2.6g、8mmol)の溶液を滴下する。反応混合物を $25^\circ\text{C}$ で30分間攪拌する。反応混合物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で反応停止させ、セライトパッドを通じて濾過する。有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。所望の粗生成物(3g、粗製)を次の反応においてそのまま使用する。

【0210】

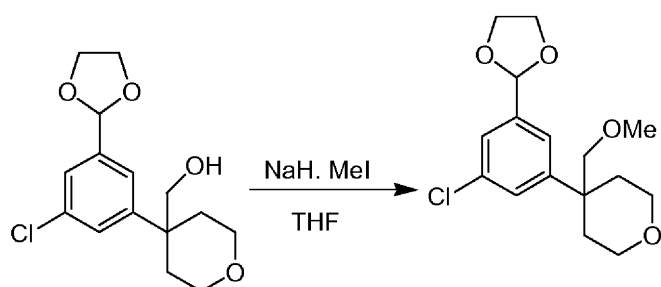
## 工程4

10

20

30

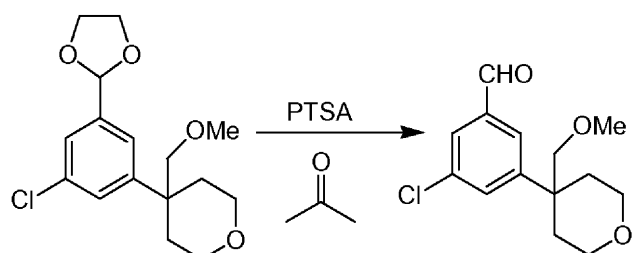
40



工程3の粗生成物(19g、63mmol)のTHF(10mL)溶液にアルゴン下25℃でNaHを加える。25℃で10分攪拌後、MeIを加え、溶液を80℃で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで抽出する。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮する。所望の粗生成物(20g、粗製)を次の反応においてそのまま使用する。

【0211】

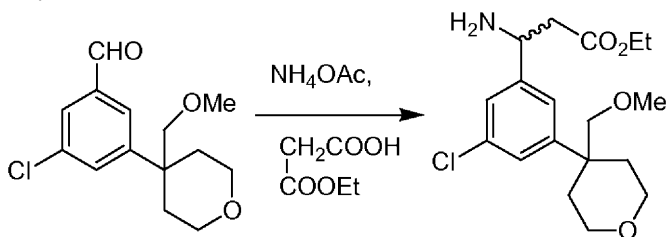
工程5



窒素下、乾燥フラスコ中で工程4の粗生成物(20g、63mmol)およびPTS(2.3g、12mmol)を無水アセトン(200.0mL)に溶解させ、室温で数時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50mL)を加え、混合物をEtOAc(200mLx2)で抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて所望の生成物(17g、定量)を得た。

【0212】

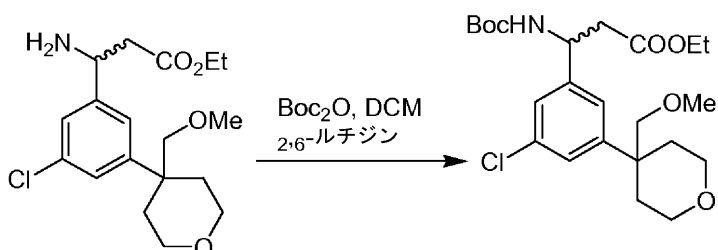
工程6



無水エタノール(50.0mL)中の工程5の生成物(17g、63mmol)、マロン酸モノエチル(16g、126mmol)および酢酸アンモニウム(24g、315mmol)を還流温度で7時間加熱して淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配した。有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(3.5g、17%)をラセミ体として得た。

【0213】

工程7



工程6のラセミ体生成物(3.5g、10mmol)のDCM(10mL)溶液に2,6-ジメチルピリジン(0.7g

10

20

30

40

50

、10mmol)およびBoc<sub>2</sub>O(1.95g、10mol)を加えた。混合物を室温で10時間攪拌した。反応混合物に1M HCl(15mL)を加え、水層をDCM(10mLx3)で抽出し、有機層をブラインで洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のBOC保護ラセミ生成物(4.3g、96%)を黄色固体として得た。

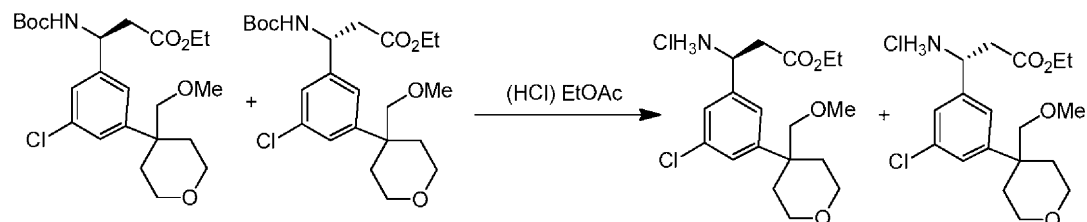
【0214】

#### 工程8

工程7のラセミBOC保護生成物をSFCにより分離して個々の(S)-および(R)-BOC鏡像異性体を得た(各鏡像異性体が約1グラム)。

【0215】

#### 工程9

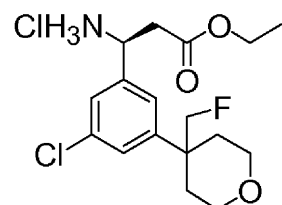


工程8の各BOC保護鏡像異性体1gの酢酸エチル溶液にHCl/EA(10mL)を加えた。1時間後、TLCは反応が完了したことを示した。溶媒を減圧蒸発させて所望の各鏡像異性体約800mgを得た。所望の(S)-鏡像異性体をアマノリパーゼPSによる(S)-選択的酵素分割((S)-鏡像異性体の選択的加水分解)によって分析的に同定した。

【0216】

#### 実施例M

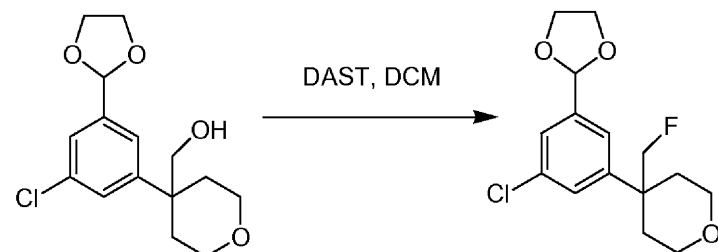
(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩を以下の手順に従って調製した。

【0217】

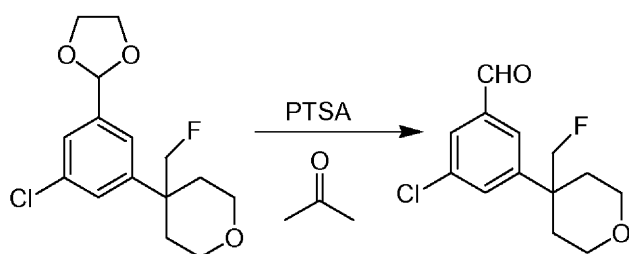
#### 工程1



実施例L、工程3の生成物(15g、mmol)のDCM(300mL)溶液にアルゴン下、-60 でDAST(24g、150mmol)を加える。-60 で1時間攪拌後、水を加え、溶液を20 で1時間攪拌する。反応混合物をDCMで抽出する。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。所望の粗生成物(12g、粗製)を次の反応においてそのまま使用する。

【0218】

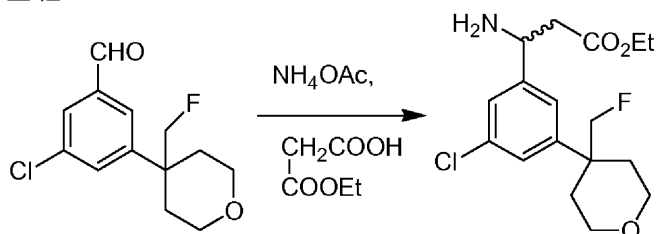
#### 工程2



窒素下、乾燥フラスコ中で工程1の生成物(12g、40mmol)およびPTS(2.3g、12mmol)を無水アセトン(120.0mL)に溶解させ、室温で数時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液50mLを加え、混合物をEtOAc(200mL $\times$ 2)で抽出し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて所望の粗生成物(2.3g、収率18.7%)を得た。

【0219】

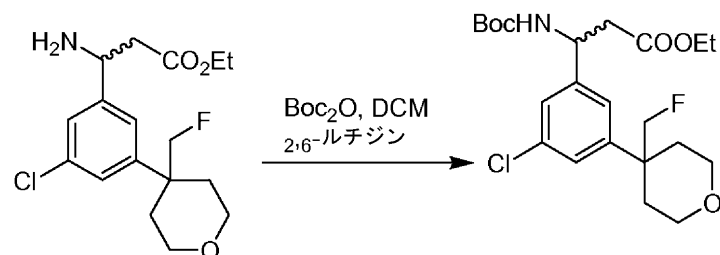
工程3



無水エタノール(50.0mL)中の工程2の生成物(2.3g、8.9mmol)、マロン酸モノエチル(5.2g、40mmol)および酢酸アンモニウム(5.6g、80mmol)を還流温度で7時間加熱して淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配した。有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(0.7g)を得た。

【0220】

工程4



工程3の生成物(0.7g、2mmol)、2,6-ジメチルピリジン(0.3g、3mmol)および $\text{Boc}_2\text{O}$ (0.65g、3mmol)のDCM(10mL)溶液を室温で10時間攪拌した。反応混合物に1M HCl(15mL)を加え、水層をDCM(10mL $\times$ 3)で抽出し、有機層をブラインで洗浄した後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮した。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望のBOC保護ラセミ生成物(0.3g、33%)を黄色固体として得た。

【0221】

工程5

工程4のラセミBOC保護生成物をSFCにより分離して個々の(S)-および(R)-BOC鏡像異性体を得た(各鏡像異性体が約110mg)。

【0222】

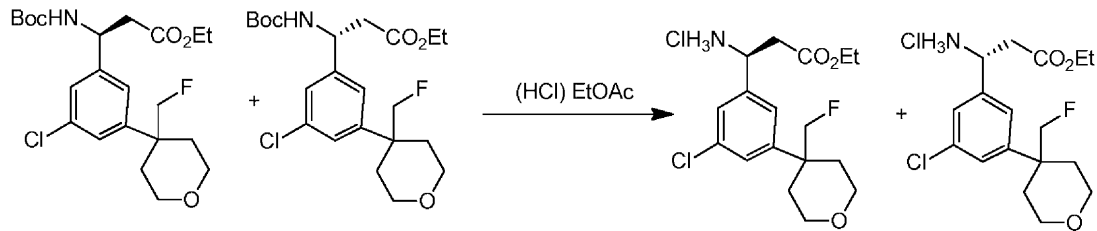
工程6

10

20

30

40



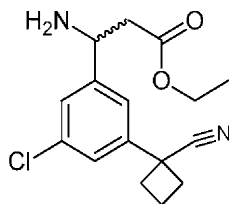
工程5の各BOC保護鏡像異性体110mgの酢酸エチル溶液にHCl/酢酸エチル(10mL)を加えた。1時間後、TLCは反応が完了したことを示した。溶媒を減圧蒸発させて所望の各鏡像異性体約75mg(76%)を得た。所望の(S)-鏡像異性体をアマノリパーゼPSによる(S)-選択的酵素分割((S)-鏡像異性体の選択的加水分解)によって分析的に同定した。

10

## 【0223】

## 実施例N

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエートの調製

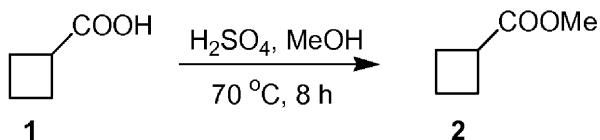


20

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエートを以下の手順に従って調製した。

## 【0224】

## 工程1

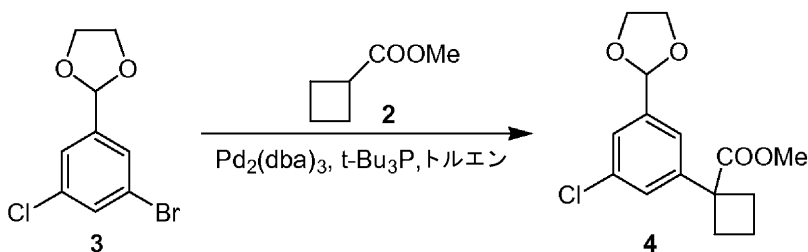


化合物1(100g、1mol)のMeOH(300mL)溶液に20 で濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (6mL)を滴下した。混合物を70 で8時間攪拌した。混合物を30 で減圧濃縮した後、水を加え、DCMで抽出し、30 で減圧濃縮して油状物を得た。油状物を蒸留して生成物である化合物2(48g、42%)を得た。

30

## 【0225】

## 工程2



40

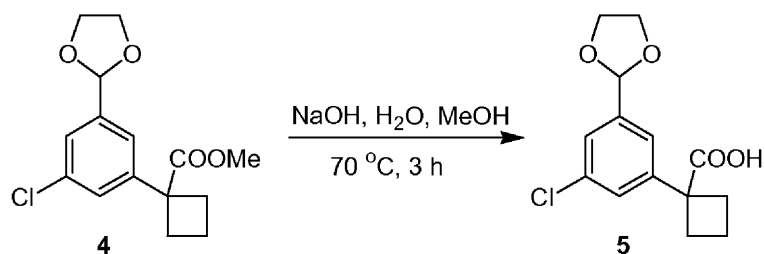
ジシクロヘキシルアミン(8mL、15mmol)のトルエン溶液にアルゴン下、-20 でn-BuLiのヘキサン中2.5N溶液(6mL、15mmol)を滴下する。15分後に0 で化合物2(1.5g、13mmol)を反応混合物に滴下し、これを25 に昇温させ、25 で15時間攪拌する。次に化合物3(実施例K、工程2参照)(3g、11mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.20g、0.22mmol)および $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0.083g、0.22mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌する。反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ 中1N HClで反応停止させてHCl塩としてのジシクロヘキシルアミンを析出させた。反応混合物を濾過し、濃縮する。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に標記化合物を得ることで生成物である化合物4(2g、53%)を得る。

## 【0226】

50



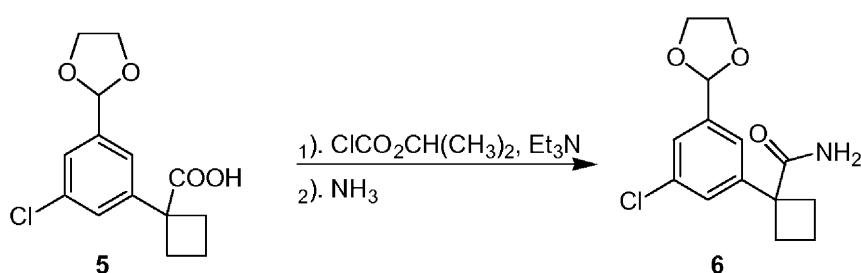
## 工程3



化合物4(2g、6mmol)のMeOH(20mL)溶液にNaOH水溶液(1N、30mL)を加え、混合物を80 で3時間攪拌した。溶液を濃縮した。次に酢酸エチルおよびH<sub>2</sub>Oを加え、水相を分離した。1N HClを加えてpH 2~4に調整した。酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して生成物である化合物5(1.2g、70%)を得た。

【 0 2 2 7 】

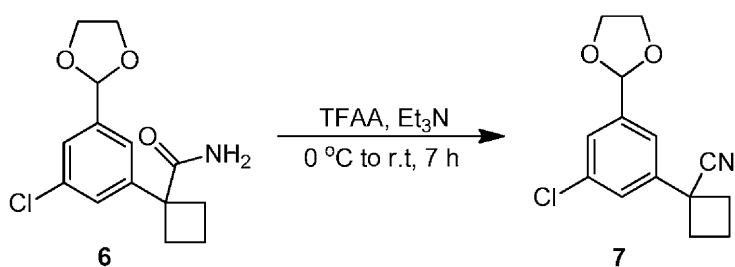
## 工程4



化合物5(1.2g、4.2mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.76g、7.6mmol)を無水THF(20mL)に溶解させた。窒素下、乾燥フラスコ中でClCOOt-Bu(0.78g、5.8mmol)を0 で滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。次にNH<sub>3</sub>/THF(100mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して生成物である化合物6(1.8g、定量)を得た。

【 0 2 2 8 】

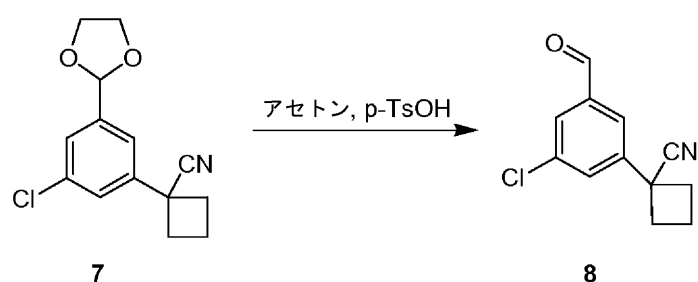
## 工程5



化合物6(1.2g、4.2mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.76g、7.6mmol)を無水DCM(20mL)に溶解させた。窒素下、乾燥フラスコ中でTFAA(1.6g、7.6mmol)を0 で滴下した。次に混合物を室温で4時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を1N HCl(30mLx2)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物7(1.2g、定量)を得た。

【 0 2 2 9 】

## 工程6

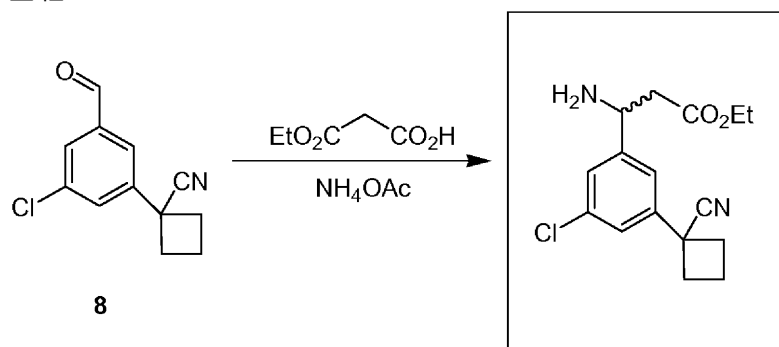


窒素下、乾燥フラスコ中で化合物7(1.2g、4.5mmol)およびPTSA(0.2g、1mmol)を無水ア

セトン(20mL)に溶解させ、室温で14時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ (50mL)を加え、混合物を $\text{EtOAc}$ (200mLx2)で抽出し、無水 $\text{NaSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて生成物を得た。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に標記化合物を得ることで生成物である化合物8(0.6g、61%)を得る。

【0230】

工程7



10

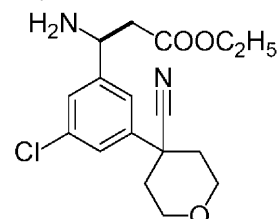
無水エタノール(100.0mL)中の化合物8(7g、32mmol)、マロン酸モノエチル(6.9g、52mmol)および酢酸アンモニウム(10g、130mmol)を80℃で7時間加熱して淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(2.1g、22%)を得た。

20

【0231】

実施例0

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエートの調製

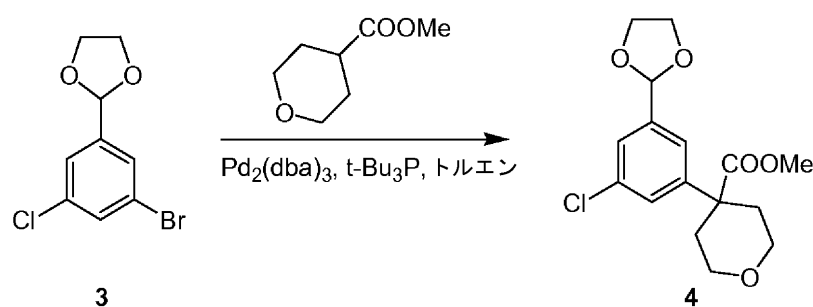


30

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエートを以下の手順に従って調製した。

【0232】

工程1



40

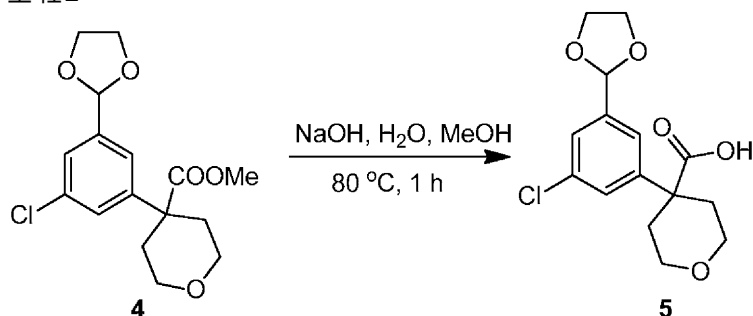
ジシクロヘキシルアミン(8mL、15mmol)のトルエン溶液にアルゴン下、-20℃で $n\text{-BuLi}$ のヘキサン中2.5N溶液(6mL、15mmol)を滴下する。15分後に0℃でメチル テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(1.8g、13mmol)を反応混合物に滴下した後、これを25℃に昇温させ、次に25℃で5分間攪拌する。次に化合物3(実施例K、工程2参照)(3g、11mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.20g、0.22mmol)および $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0.083g、0.22mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌する。反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ 中1N  $\text{HCl}$ で反応停止させて $\text{HCl}$ 塩としてのジシクロヘキシ

50

ルアミンを析出させた。反応混合物を濾過し、濃縮する。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に所望の化合物を得ることで生成物である化合物4(2g、56%)を得る。

【 0 2 3 3 】

工程2

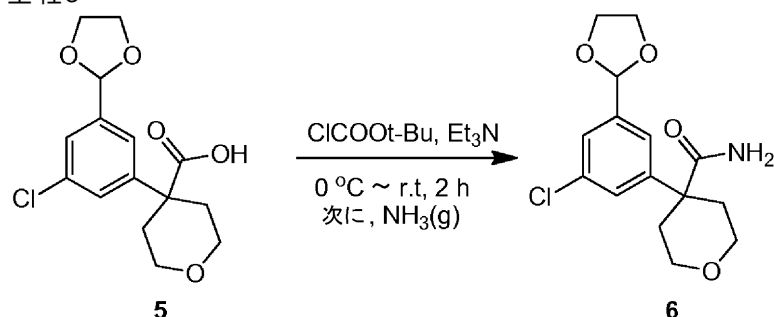


10

化合物4(2g、6mmol)のMeOH(20mL)溶液にNaOH水溶液(1N、30mL)を加えた。混合物を80で3時間攪拌した。溶液を濃縮した。次に酢酸エチルおよびH<sub>2</sub>Oを加え、水相を分離した。1N HClを加えてpH 2~4に調整した。酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して生成物である化合物5(1.2g、63%)を得た。

【 0 2 3 4 】

工程3

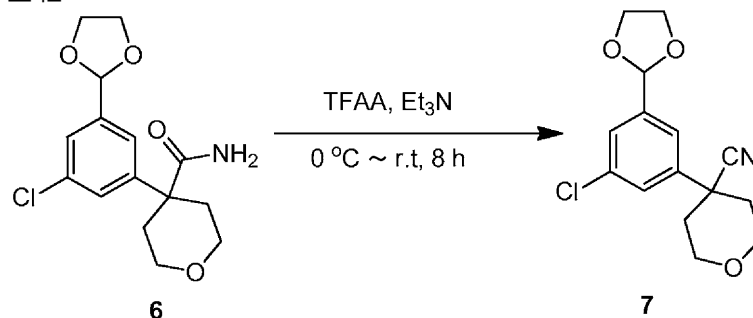


20

化合物5(1.2g、3.8 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.76g、7.6mmol)を無水THF(20mL)に溶解させた。窒素下、乾燥フラスコ中でClCOOt-Bu(0.78g、5.8mmol)を0 で滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。次にNH<sub>3</sub>/THF(100mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して生成物である化合物6(1.8g、定量)を得た。

【 0 2 3 5 】

工程4



30

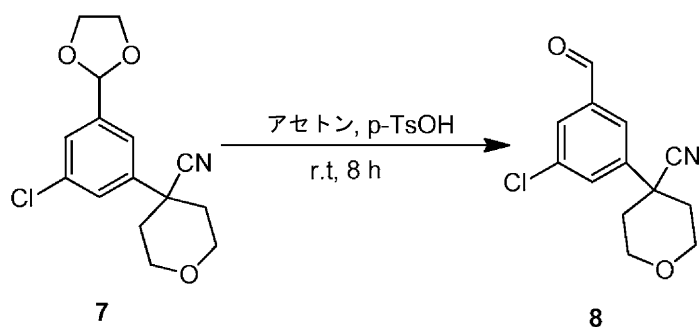
40

化合物6(1.2g、3.8mmol)およびEt<sub>3</sub>N(0.76g、7.6mmol)を無水DCM(20mL)に溶解させた。窒素下、乾燥フラスコ中でTFAA(1.6g、7.6mmol)を0 で滴下した。次に混合物を室温で4時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を1N HCl(30mLx2)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物7(1.2g、定量)を得た。

【 0 2 3 6 】

工程5

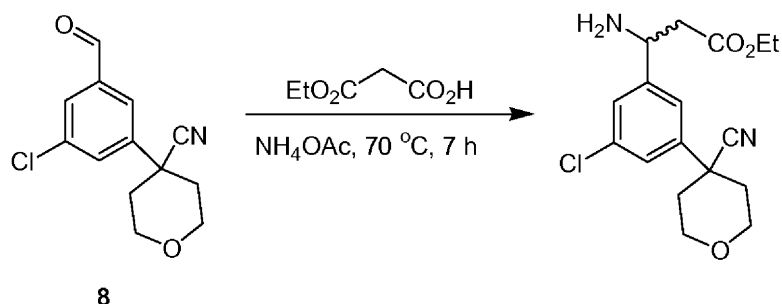
50



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物7(1.2g、4mmol)およびPTSA(0.2g、1mmol)を無水アセトン(20mL)に溶解させ、室温で14時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ (50mL)を加え、混合物をEtOAc(200mLx2)で抽出し、無水 $\text{NaSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて生成物を得た。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に標記化合物を得ることで生成物である化合物8(0.6g、61%)を得る。

【0237】

工程6

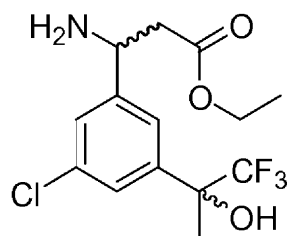


無水エタノール(100.0mL)中の化合物8(7g、28mmol)、マロン酸モノエチル(6.9g、52mmol)および酢酸アンモニウム(10g、130mmol)を80 で7時間加熱して淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(2.1g、22%)を得た。

【0238】

実施例P

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製



rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートを以下の手順に従って調製した。

【0239】

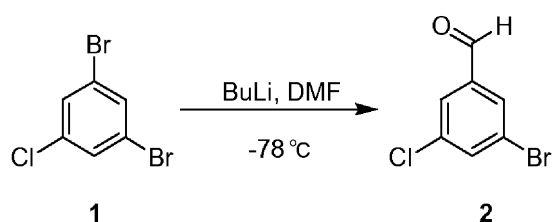
工程1

10

20

30

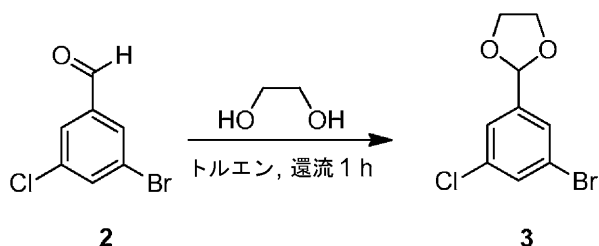
40



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物1(90g、0.333mol)を無水イソプロピルエーテル(500mL)に溶解させた。反応混合物を-78 に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。n-BuLiのヘキサン中2.5M溶液(133.3mL、0.333mol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78 で30分間攪拌した。-78 で30分攪拌後、上記反応混合物を-60 未満に維持しながら無水DMF(24.3g、0.333mol)を反応混合物に滴下した。無水DMFの添加が完了した後、反応混合物を-70 で30分間攪拌し、次に反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液400mLに注ぎ、反応混合物を15分間攪拌した。イソプロピルエーテルを分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物2(43g、58%)を白色固体として得た。

【0240】

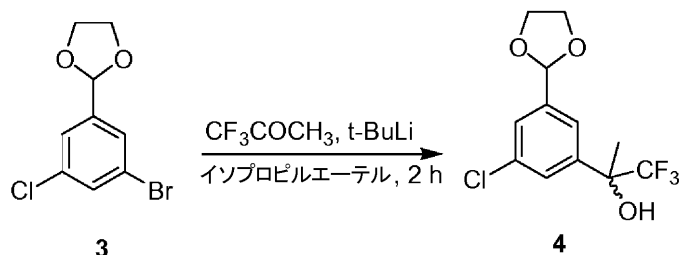
工程2



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物2(10g、46mmol)、エタン-1,2-ジオール(8.5g、137mmol)およびPTSA(0.18g、0.92mmol)を無水トルエン(200.0mL)に溶解させた。TLCが反応が完了したことを示すまで、反応液を還流温度で攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)を加え、トルエン層を分離し、無水NaSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて生成物である化合物3(14g、定量)を黄色油状物として得た。

【0241】

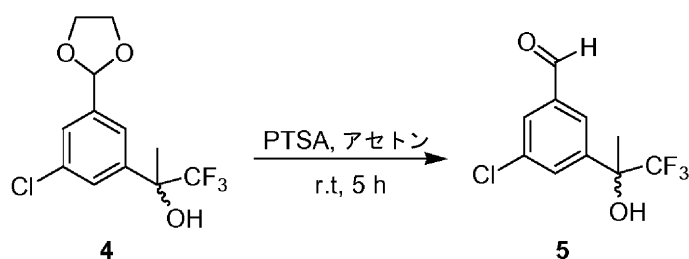
工程3



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物3(4.3g、16.2mmol)を無水イソプロピルエーテル(50.0mL)に溶解させた。反応混合物を-78 に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。t-BuLiのヘキサン中1.3M溶液(12.5mL、16.2mmol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78 で30分間攪拌した。-78 で30分攪拌後、反応混合物を-30 に昇温させた。上記反応混合物を-30 未満に維持しながら1,1,1-トリフルオロアセトン(2.2g、20.0mmol)を反応混合物に滴下した。添加が完了した後、反応混合物を-30 にゆっくりと(30分)昇温させ、次に室温で攪拌した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液40mLに注ぎ、反応混合物を15分間攪拌した。イソプロピルエーテルを分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物4(4.0g、粗製)を淡黄色粘稠液体として得た。

【0242】

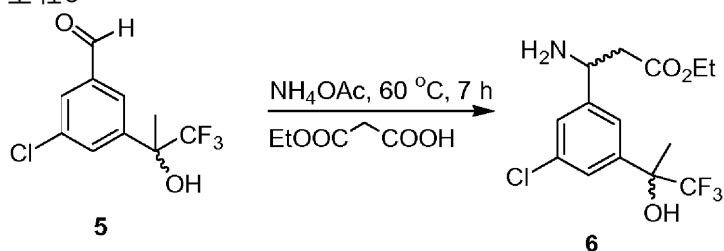
工程4



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物4(4.0g、14mmol)およびPTSA(0.5g、2.8mmol)を無水アセトン(100.0mL)に溶解させた。TLCが反応が完了したことを示すまで、反応液を室温で攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100mL)を加え、これを酢酸エチル(100mLx2)で抽出し、無水NaSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて生成物である化合物5(3.2g、粗製)を得た。

【 0 2 4 3 】

工程5

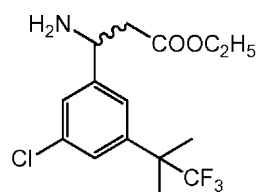


化合物5(22g、0.087mol)、マロン酸モノエチル(35.1g、0.266mmol)および酢酸アンモニウム(33.5g、0.435mol)のEtOH(50mL)溶液を窒素下、70 °Cで加熱した。TLCは反応が完了したことを示した。飽和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)を加え、酢酸エチル(100mLx2)で抽出し、無水NaSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物である化合物6(3.7g、12.5%)を得た。

【 0 2 4 4 】

実施例Q

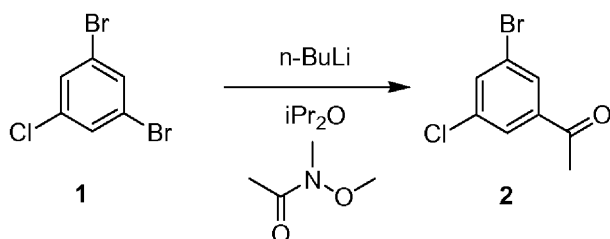
rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製



rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートを以下の手順に従って調製した。

【 0 2 4 5 】

工程1



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物1(30g、100mmol)を無水i-Pr<sub>2</sub>O(300.0mL)に溶解させた。反応混合物を-78 °Cに冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。n-BuLiのヘキサン中2.5M溶液(40mL、100mmol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78 °Cで30分間攪拌した。上記反応混合物を-78 °C以下に維持しながらN-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【 0 2 4 6 】

【 0 2 4 7 】

BrC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)O
 $\xrightarrow[\text{TEA}]{\text{MsCl}}$ 
BrC1=CC=C(C=C1C(F)(F)F)OS(=O)(=O)C

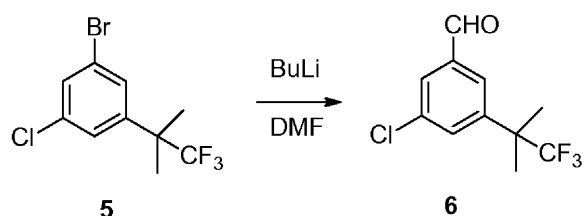
**3** **4**

【 0 2 4 8 】

**4** **5**

【 0 2 4 9 】

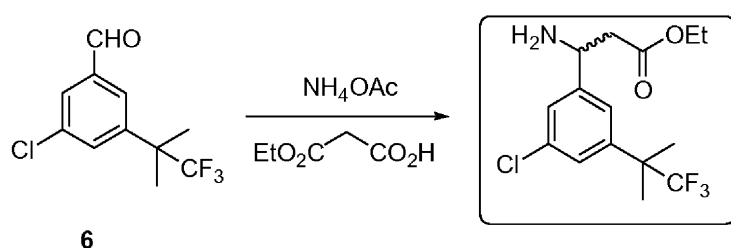
## 工程5



窒素下、乾燥フラスコ中で化合物5(10g、30mmol)を無水i-Pr<sub>2</sub>O(100.0mL)に溶解させた。反応混合物を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。n-BuLiのヘキサン中2.5M溶液(24mL、60mmol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。上記反応混合物を-78℃未満に維持しながらDMF(2.8g、36mmol)を反応混合物に加えた。DMFの添加が完了した後、反応混合物を室温に30分間ゆっくりと昇温させた。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液40mLに注ぎ、反応混合物を15分間攪拌した。有機相を分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物6(10g、粗製)を液体として得た。

【0250】

工程6

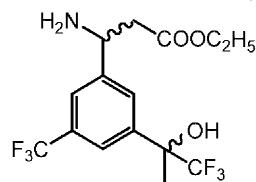


無水エタノール(200.0mL)中の化合物6(8g、32mmol)、マロン酸モノエチル(9.2g、70mmol)および酢酸アンモニウム(14g、181mmol)を80℃で7時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(1.4g、13%)を得た。

【0251】

実施例R

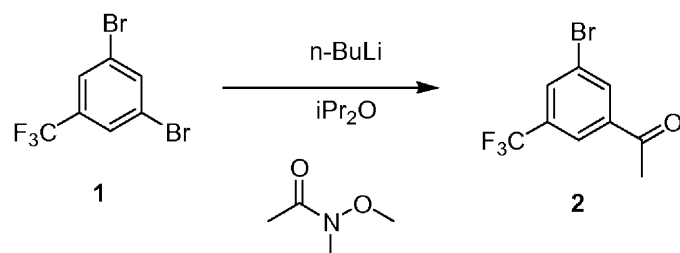
rac-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの調製



rac-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートを以下の手順に従って調製した。

【0252】

工程1



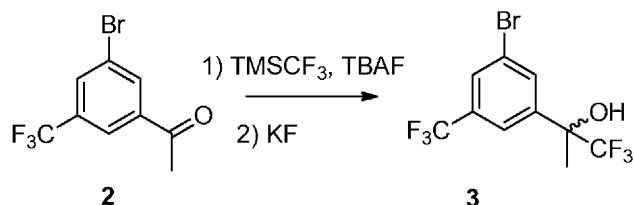
窒素下、乾燥フラスコ中で化合物1(30g、100mmol)を無水i-Pr<sub>2</sub>O(300.0mL)に溶解させた。反応混合物を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。n-BuLiのヘキサン中2.5M溶液(



40mL、100mmol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。上記反応混合物を-78℃以下に維持しながらN-メトキシ-N-メチルアセトアミド(12g、120.0mmol)を反応混合物に加えた。N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの添加が完了した後、反応混合物を室温に30分間ゆっくりと昇温させた。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液40mLに注ぎ、反応混合物を15分間攪拌した。有機相を分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物2(25g、粗製)を淡黄色粘稠液体として得た。

【0253】

#### 工程2

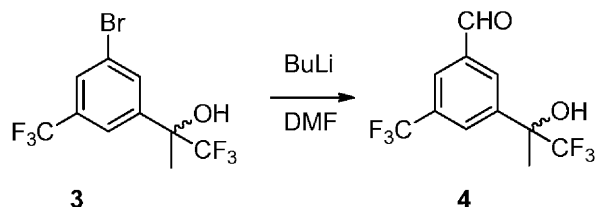


10

化合物2(25g、94mmol)およびTMSCF<sub>3</sub>(14.2g、100mmol)のTHF(200mL)中混合物にTBAF(0.25g、1mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。溶液を濃縮した。次にMeOH(200mL)およびKF(10g)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。酢酸エチルおよびH<sub>2</sub>Oを加えた。有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して生成物である化合物3(25g、粗製)を得た。

【0254】

#### 工程3

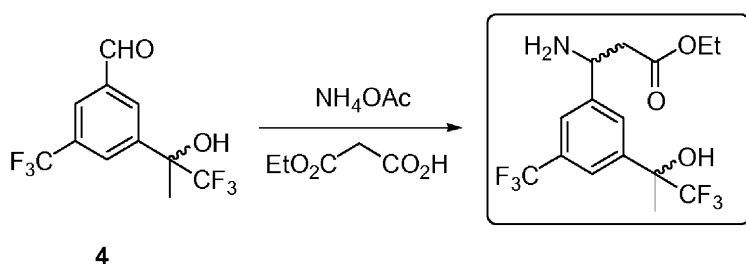


20

窒素下、乾燥フラスコ中で化合物3(10g、30mmol)を無水i-Pr<sub>2</sub>O(100.0mL)に溶解させた。反応混合物を-78℃に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。n-BuLiのヘキサン中2.5M溶液(24mL、60mmol)を上記溶液に滴下し、n-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。上記反応混合物を-78℃未満に維持しながらDMF(2.8g、36mmol)を反応混合物に加えた。DMFの添加が完了した後、反応混合物を室温に30分間ゆっくりと昇温させた。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液40mLに注ぎ、反応混合物を15分間攪拌した。有機相を分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて化合物4(10g、粗製)を液体として得た。

【0255】

#### 工程4



30

40

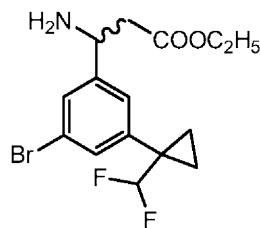
無水エタノール(200.0mL)中の化合物4(10g、35mmol)、マロン酸モノエチル(9.2g、70mmol)および酢酸アンモニウム(14g、181mmol)を80℃で7時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(2.8g、21%)を得た。

【0256】

50

## 実施例S

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-フェニル)プロパノエートの調製

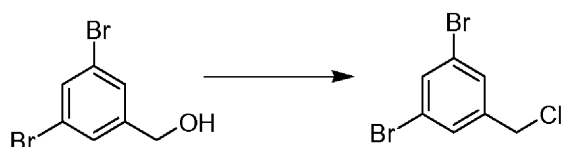


10

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエートを以下の手順に従って調製した。

【 0 2 5 7 】

## 工程1



1

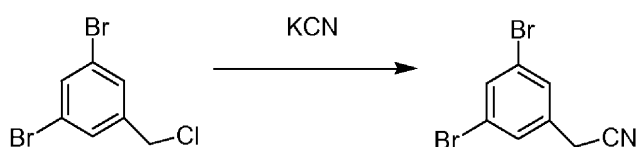
2

20

窒素下、乾燥フラスコ中で1,3-ジブromo-ベンジルアルコール(1)(20g、75.2mmol)を無水DCM(200mL)に溶解させた。反応混合物を0℃に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。DIPEA(25.8mL、150.4mmol)を上記溶液に滴下し、0℃で10分攪拌後、塩化メシル(8.7mL、112.8mmol)を上記反応混合物に滴下した。最後に、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水(100mL)、続いてNaHCO<sub>3</sub>溶液およびブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて粗生成物(2)21グラムを褐色液体として得て、これを次の工程にそのまま繰り越した。

【 0 2 5 8 】

## 工程2



2

3

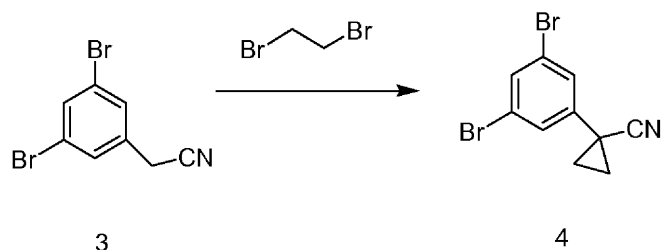
30

1,3-ジブromo-5-クロロメチル-ベンゼン(2)(21.0g、73.9mmol)、KCN(24.1g、369.7mmol)および18-クラウン-6(1.95g、7.40mmol)のアセトニトリル(250mL)懸濁液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を水中に取り込み、DCM(3x150mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗製物3 25グラムを得て、これをカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(100~200)および溶離液としての0.5%酢酸エチル/ヘキサン]で精製して化合物3 14.5グラムをオフホワイトの固体として得た。

【 0 2 5 9 】

## 工程3

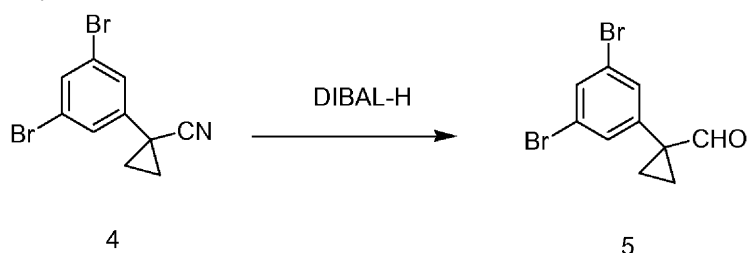
40



ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(TEBAC)(0.35グラム、1.55mmol)の50% NaOH(50mL)中攪拌溶液に(3,5-ジブromo-フェニル)-アセトニトリル(3)(8.5グラム、30.9mmol)の1,2-ジブromoエタン(7.9mL、91.5mmol)溶液を0 で加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物10グラムを得た。カラムクロマトグラフィー[シリカ(100~200メッシュ)および溶離液としての0.5%酢酸エチル/HA]により化合物4 6グラムをオフホワイトの固体として得た。

【0260】

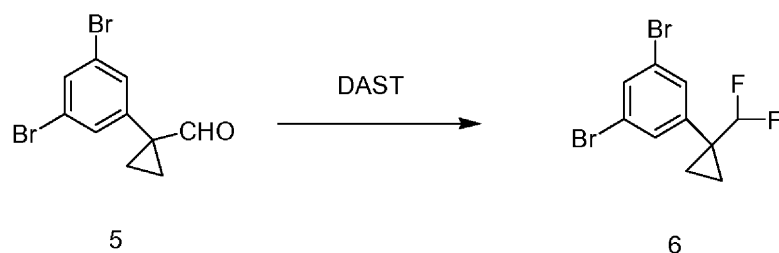
#### 工程4



1-(3,5-ジブromo-フェニル)-シクロプロパンカルボニトリル(4)(6.8グラム、22.6mmol)のDCM(250ml)中攪拌溶液にDiBAL-H(16.9ml、25.9mmol、トルエン中25%)を-78 で加えた。得られた混合物を-78 で1時間攪拌した。反応混合物を2N HClで反応停止させ、DCM(3x200mL)で抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、続いてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗化合物5 5.6グラムをオフホワイトの固体として得た。

【0261】

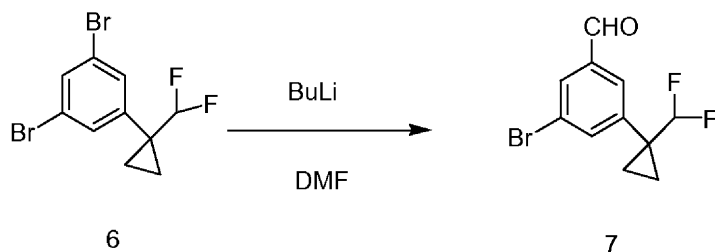
#### 工程5



1-(3,5-ジブromo-フェニル)-シクロプロパンカルボアルデヒド(5)(5.6グラム、18.4mmol)のDCM(80ml)中攪拌溶液にDAST(9.7mL、73.7mmol)を0 でゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCM(150mL)で希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物5.8グラムを得て、これをカラムクロマトグラフィー[シリカ(100~200メッシュ)および溶離液としてのヘキサン中0.5%酢酸エチル]で精製して化合物6 4.5グラムを白色固体として得た。

【0262】

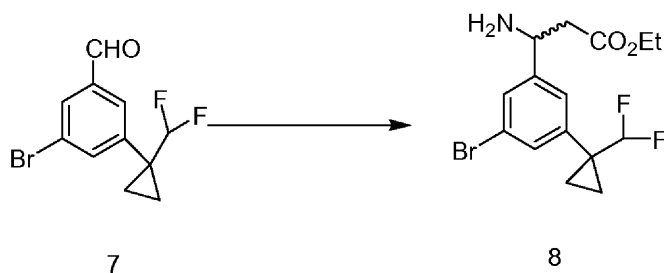
#### 工程6



1,3-ジブロモ-5-(1-ジフルオロメチル-シクロプロピル)-ベンゼン(6)(6グラム、18.4mmol)のTHF(90mL)中攪拌溶液にn-BuLi(8.4mL、18.4mmol)を-78℃で滴下した。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、DMF(2.1mL、27.6mmol)によって-78℃で反応停止させ、10分間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Clを反応混合物に加え、酢酸エチル(3x70ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物6.2グラムを淡褐色固体として得た。カラムクロマトグラフィー[シリカゲル(100~200)および溶離液としての0.2%酢酸エチル/HA]により化合物7 3.8グラムを白色固体として得た。

【0263】

工程7

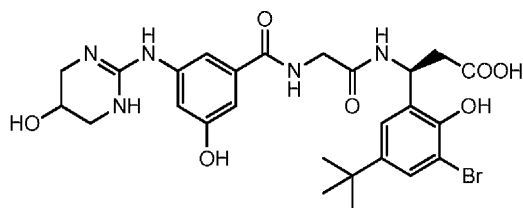


(7)(3.8グラム、13.8mmol)のEtOH(35mL)中攪拌溶液にマロン酸(2.9グラム、27.6mmol)、HCOONH<sub>4</sub>(1.8グラム、27.6mmol)を加え、還流温度に6時間加熱した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮して粗中間体4.3グラムを得た。上記粗中間体4.3gをHClのエタノール溶液(40mL)中で1時間還流させた。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶解させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で中和し、酢酸エチル(4x75mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物4.5グラムを得て、これをカラムクロマトグラフィー[シリカ(100~200メッシュ)および溶離液としてのDCM中0.5% MeOH]で精製して所望の化合物8 1.3グラムを淡褐色液体として得た。

【0264】

実施例1

(3S)-3-(3-(3-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



【0265】

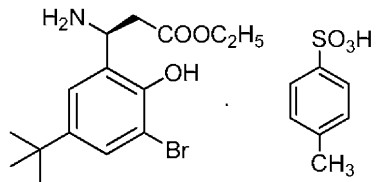
(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネート p-トルエン-4-スルホン酸の調製

10

20

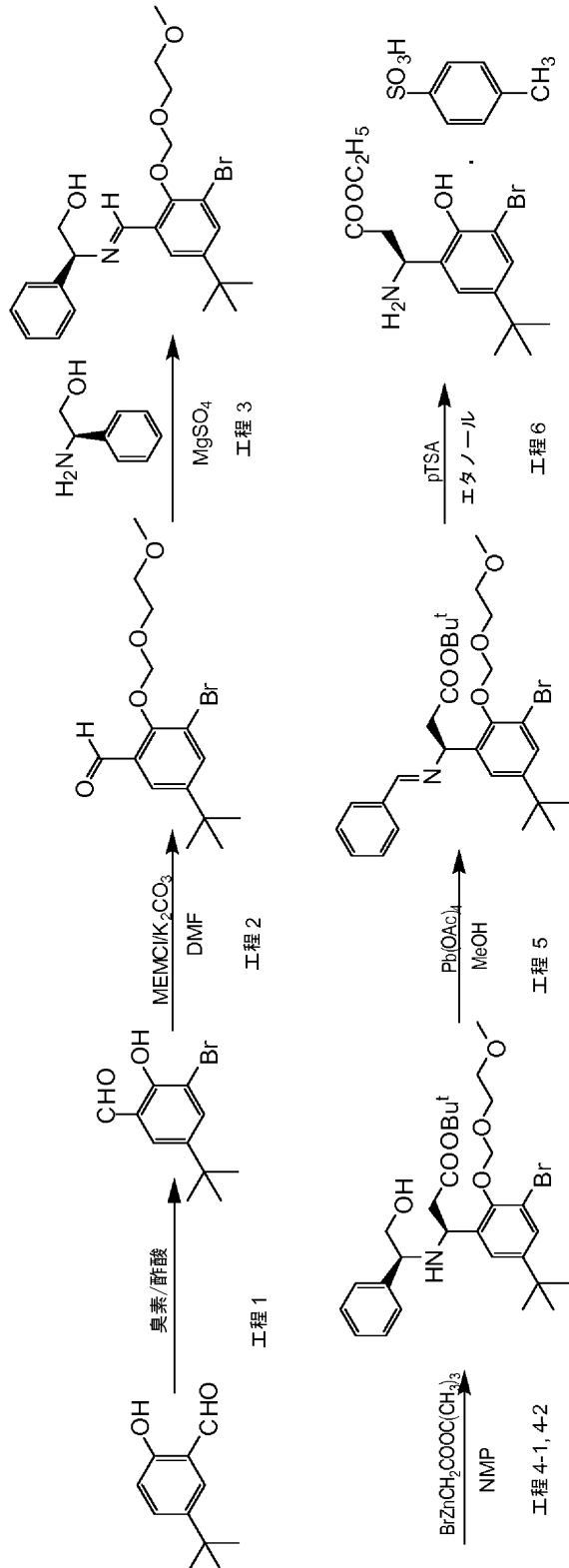
30

40



【 0 2 6 6 】

以下のスキームは、上記化合物(実施例1)を合成するために使用される -アミノ酸である (S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネート-pTSA塩の合成を記述する。



10

20

30

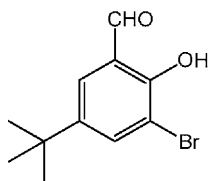
40

50

## 【 0 2 6 7 】

## 工程1

## 3-ブロモ-5-tert-ブチルサリチルアルデヒドの調製



5-tert-ブチルサリチルアルデヒド(3.03g、16.97mmol)の酢酸(3.5mL)中攪拌溶液に臭素(0.90mL、17.56mmol)の酢酸(8.5mL)溶液を15分以内に滴下した。反応混合物を室温で、50

で3時間攪拌し、TLC(EA/ヘプタン:1:4)および分析用HPLCでの分析によりモニタリングした。2.5時間後の反応混合物の分析用HPLCでの分析は所望の生成物約68%および未反応出発原料約32%を示す。第2の処理単位の酢酸(3mL)中臭素(0.15mL)を加え、反応混合物を50

でさらに15時間攪拌した。終夜攪拌後の反応混合物の分析用HPLCでの分析は所望の生成物約96%を示し、出発原料約4%をなお示す。反応混合物をジクロロメタン(50mL)で希釈し、有機層を39%亜硫酸水素ナトリウム溶液(1x10mL)、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて所望の粗生成物を淡黄色結晶性固体(4.6150g)として得た。シリカゲルカラム上での、n-ヘプタン中0~5%酢酸エチルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる粗生成物の精製によって、所望の生成物を淡黄色結晶性固体(4.07g、収率93%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (s, 9H, t-Bu-

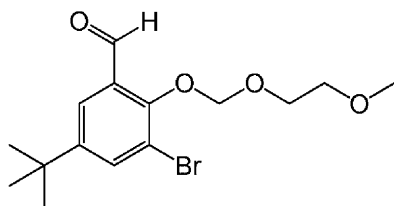
), 7.49 (s, 1H, H-4), 7.81 (d, 1H, H-6), 9.85 (s, 1H, -CHO), 11.41 (s, 1H, -OH)

単離生成物の<sup>1</sup>H NMRは、該生成物の既に報告された試料のそれと同一であった(Girsch et al., 2008)。ネガティブモードでの生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 255 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M<sup>+</sup>-H)およびm/z 257 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M<sup>+</sup>-H)。CIモード(メタン)での生成物のGC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 256 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M<sup>+</sup>)およびm/z 258 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M<sup>+</sup>)。

## 【 0 2 6 8 】

## 工程2

## 3-ブロモ-5-tert-ブチル-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]ベンズアルデヒドの調製



窒素下、水浴(20 )中で3-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(3.99g、15.51mmol)および無水炭酸カリウム(2.36g、17.10mmol)の無水DMF(20.0mL)中混合物を攪拌して橙黄色懸濁液を得た。20分間攪拌後、内温20 を維持しながら2-メトキシエトキシメチルクロリド(2.00mL、17.66mmol、工業銘柄)を上記懸濁液に滴下した(30分)。反応混合物を室温で2.5時間攪拌して黄橙色懸濁液を得た。反応混合物を氷水(150mL)に注ぎ、室温で攪拌して黄色油状液体を得た。固体の形成は観察されなかった。30分攪拌後、反応混合物をジクロロメタン(2x100mL)で抽出した。有機層を除去し、水(1x50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて非常に純粋な生成物を橙色粘稠液体(5.40g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 3.33

(s, 3H, CH<sub>3</sub>-O-), 3.53 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 3.98 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 5.25 (s,

2H, -O-CH<sub>2</sub>-O-), 7.79 (s, 2H, H-4 and H-6), 10.28 (s, 1H, -CHO)

10

20

30

40

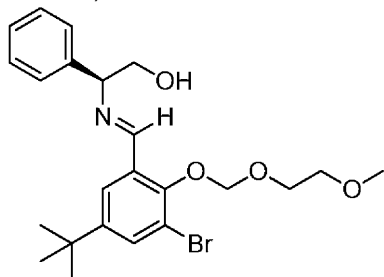
50

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0269】

#### 工程3

(S,E)-2-((3-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)ベンジリデン)アミノ)-2-フェニルエタノールの調製



10

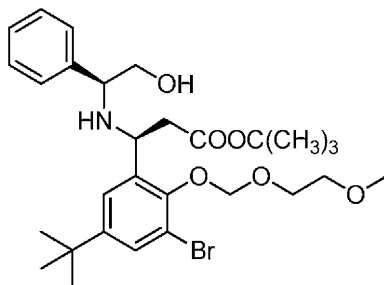
3-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]ベンズアルデヒド(5.38g、15.58mmol)の無水THF(25.0mL)溶液に(S)-(+)-2-フェニルグリシノール(2.14g、15.63mmol)を室温に加え、反応混合物を室温で攪拌して橙色溶液を得た。室温で1時間攪拌後、無水硫酸マグネシウム(4.00g)を加え、反応混合物をさらに2時間攪拌して橙色溶液を得た。室温でさらに2時間攪拌後、反応混合物をガラス濾過器上で濾過し、ケーキをTHF(1x15mL)で洗浄した。濾液および洗浄液を減圧蒸発させて、所望のイミンを含有する黄色粘稠液体(7.83g)を得た。粗生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す： $m/z$  464 ( $M^+H$ )および $m/z$  486 ( $M^+Na$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ):試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

20

【0270】

#### 工程4

(S)-tert-ブチル 3-(3-ブロモ-5-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)-3-((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)プロパノエートの調製



30

【0271】

#### 工程4.1

tert-ブトキシカルボニルメチル亜鉛ブロミド(レフォルマトスキー試薬) $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ の調製

窒素雰囲気下で、冷却器を備えた150mLフラスコに亜鉛金属(3.84g、58.80mmol)および無水THF(30mL)を入れた。磁気攪拌下で1,2-ジブロモエタン(152  $\mu\text{L}$ 、1.76mmol)を加え、亜鉛のTHF懸濁液を還流温度(65~70 )に1時間加熱した。反応混合物を50 に冷却した後、プロモ酢酸tert-ブチル(9.0mL、60.95mmol)をシリンジによって以下の順序で滴下した：2.0mL、2.0mLおよび2.0mL。反応混合物を窒素雰囲気下で加熱攪拌した。反応混合物を58 に昇温させ、58 で加熱したところ(15~20分)、数分以内に発熱が観察され、反応混合物が沸騰を開始し、亜鉛が消失を開始した。その発熱が鎮静した後に反応混合物に残りのプロモ酢酸tert-ブチル(3.00mL)を加え、無色固体が析出を開始し、経時的に増大した。反応混合物を攪拌下、60 でさらに1時間加熱して淡黄緑色溶液を得た。1時間後、反応混合物を室温、次に0 に冷却して無色析出物を得た。反応混合物を窒素雰囲気下で冷凍庫(-20 )に終夜貯蔵した。無色から白色の結晶性固体が淡黄緑色母液と共に観察された。溶媒を二重先端カニューレで除去して、残留THF(2~3mL)をなお含有する無色から濁白色の

40

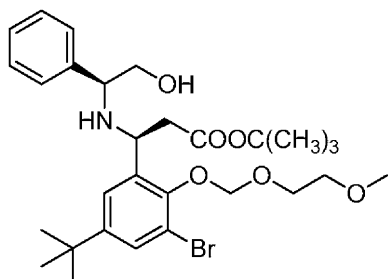
50

固体を得た。固体析出物を無水THF(10mL)でトリチュレートし、THF洗浄液をカニューレで除去して淡黄色ケーキを得た。粗製のtert-ブトキシカルボニルメチル亜鉛プロミドを次の工程においてそのまま使用する。

【0272】

#### 工程4.2

(S)-tert-ブチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)-3-((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)プロパノエートの調製



10

工程4-1の固体レフォルマトスキー試薬 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ・THFを窒素下、 $-10 \sim -15$  (氷/塩浴)で無水1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)(12.0mL)に溶解させて淡黄色溶液を得た。これとは別に、工程3の粗イミン(7.82g、16.84mmol)を窒素雰囲気下で無水NMP(15.0mL)に溶解させた。レフォルマトスキー試薬のNMP溶液にイミンのNMP(12.0mL)溶液を窒素雰囲気下、 $-15$  で30分かけてゆっくりと加えた。反応混合物を最初に $-10$  で2時間、次に $-5$  でさらに1時間攪拌した。反応混合物を $-10$  (氷/塩浴)に冷却した。上記冷反応混合物に濃HCl(1.0mL)の飽和塩化アンモニウム溶液100mL中混合物を10分でゆっくりと加え、反応混合物を0 (氷浴)で攪拌して黄橙色溶液を得た。反応混合物を0 で15分間攪拌後、反応混合物を室温に昇温させた。MTBE(80mL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。攪拌を停止し、層を分離した。水層をMTBE(20mL)で抽出した。2つの有機層を一緒にし、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(25mL)、水(25mL)および飽和塩化ナトリウム溶液(25mL)で順次洗浄した。有機層を無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて橙色粘稠液体(9.82g)を得た。液体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す： $m/z$  580 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  582 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。上記粗生成物を次の工程にそのまま使用する。

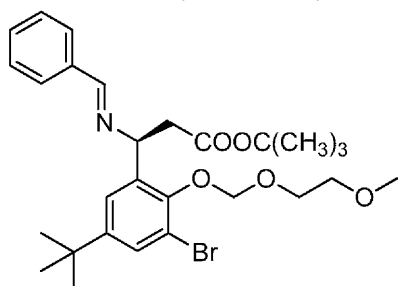
20

30

【0273】

#### 工程5

(S,E)-tert-ブチル 3-(ベンジリデンアミノ)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)プロパノエートの調製



40

工程4の粗エステル(9.80g、16.88mmol)の無水メタノール(100mL)溶液に0 (氷浴)で四酢酸鉛(7.48g、16.88mmol)を1回で加えた。溶液は橙黄色から赤橙色になった後、黄橙色に戻った。反応混合物を0 で3時間攪拌して橙色溶液を得た。さらに1/2時間攪拌後、温度を5 未満に維持しながら15% NaOH水溶液(15mL)を反応混合物に加えた。メタノールの大部分(約135mL)をロータリーエバポレーター上で減圧除去して濃厚淡黄橙色残渣を得た。さらなる15% NaOH水溶液(80mL)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。有機層を水(1x100mL)および飽和NaCl溶液(1x50mL)で洗浄した。有機層を除去し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた後、セライトで濾過した。濾液を減圧蒸発させて、所望の生成物を含有

50

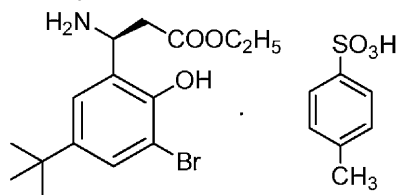


する橙色粘稠液体(9.050g)を得た。上記粗生成物をp-トルエンスルホン酸との反応にそのまま使用する。

【 0 2 7 4 】

#### 工程6

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネート p-トルエン-4-スルホン酸の調製



10

工程5の粗エステル(9.05g、16.50mmol)の無水エタノール(25.0mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、還流条件で加熱して橙赤褐色溶液を得た。7時間後に加熱を中断し、反応混合物を室温に冷却した。溶媒を減圧蒸発させて濃橙褐色粘稠液体を得た。粗生成物をTHF(20.0mL)に溶解させ、ヘプタン(50.0mL)でゆっくりと希釈して濁橙褐色ゴム状残渣を得た。この混合物を冷凍庫(-20 )に終夜貯蔵した。濁淡黄色ゴム状固体が黄橙色ヘプタン母液中に析出した。ヘプタン層をデカント除去し、残渣をヘプタン(10mL)でトリチュレートした。ヘプタン層を除去し、デカントされたヘプタン層と一緒にした。室温で30分間静置した後、一緒にしたヘプタン層中に無色析出物が沈殿を開始し、固体の量は著しく増大した。析出固体を濾過し、ヘプタンで洗浄し、減圧乾燥させて白色固体(6.24g)を得た。上記粗生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す：

20

$m/z$  344 ( $^{79}\text{BrM}+\text{H}$ ) and  $m/z$  346 ( $^{81}\text{BrM}+\text{H}$ ), Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ :

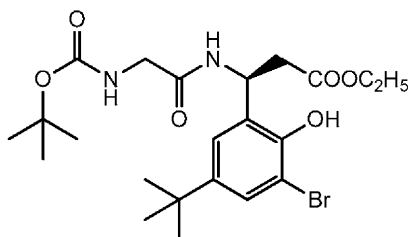
344.24, Calcd for p-TSA salt  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : 516.44.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.13 (t,  $J = 7.10$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 1.36 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ ), 2.30 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ -(pTSA)), 2.95 (ABq,  $J_{AB} = 16.42$  and 7.42 Hz and  $J_{AB} = 16.42$  and 6.72 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 4.05 (q,  $J = 7.10$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 5.01 (apptq/m,  $J = 6.20$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 7.12 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H, pTSA-H-3 & H-5), 7.30 (d,  $J = 2.44$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 6.00$  Hz, 2H, pTSA H-2 & H-6), 8.26 (brs, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 9.02 (brs, 1H,  $-\text{OH}$ )

30

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 2 7 5 】

(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエートの調製



40

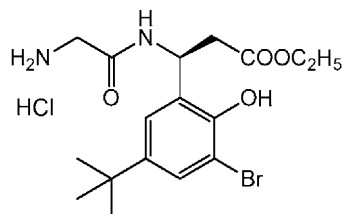
(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロパノエート-p-TSA塩(2.71g、5.26mmol)およびN-t-Boc-グリシンヒドロキシスクシンイミドエステル(1.45g、5.30mmol)の混合物の無水DMF(25mL)溶液にトリエチルアミン(900  $\mu\text{L}$ 、6.46mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて

50

橙色粘稠液体を得た。残渣を酢酸エチル(50mL)と水(50mL)と飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(50mL)との間で分配した。酢酸エチル層を除去し、水(1x50mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡黄色泡状固体(2.383g)を得た。粗生成物をt-Boc基の脱保護にそのまま使用する。

【0276】

(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



10

(S)-エチル-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエートの粗試料(2.38g、4.75mmol)の1,4-ジオキサン(6.0mL)溶液に1,4-ジオキサン中4M HCl(7.0mL)を0 (氷浴)で加え、反応混合物を0 で30分間、次に室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を窒素雰囲気下、50 で2.5時間加熱して黄橙色懸濁液を得た。溶媒を減圧蒸発させて濁黄橙色泡状固体を得た。アセトニトリル(25mL)を固体に加え、5分間攪拌して淡黄色懸濁液を得て、減圧蒸発させて濁黄色泡状固体を得た。泡状固体をアセトニトリル(25mL)に再溶解させて濁黄色懸濁液を得て、濾過して無色不溶性固体を除去した。濾液を減圧蒸発させて黄橙色粘稠液体を得た。液体を酢酸エチル/ヘプタンの混合物でトリチュレートして濁淡黄色析出物を得て、溶媒を減圧除去して濁淡黄色固体(2.00g)を得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

20

$m/z$  401 ( $^{79}\text{BrM}+\text{H}$ ) and  $m/z$  403 ( $^{81}\text{BrM}+\text{H}$ ), Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$ :

401.29.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$  1.12 (t,  $J = 7.11$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1.23 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$ ), 2.76 (ABq,  $J = 15.50$  and  $9.20$  Hz and  $J = 15.50$  and  $5.56$  Hz, 2H,  $\text{-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ ), 3.57 (brs, 2H,  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 4.03 (q,  $J = 7.07$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), 5.56 (brm, 1H,  $\text{-NH}_2\text{-CH-}$ ), 7.25 (d,  $J = 2.30$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.30$  Hz, 1H), 7.96 (brs, 2H,  $\text{NH}_2\text{-}$ ), 8.87 (d,  $J = 8.46$  Hz, 1H), 9.15 (brs, 1H,  $\text{-OH}$ )

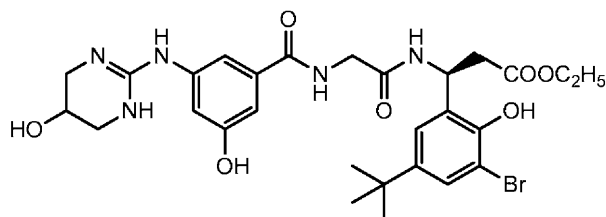
30

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0277】

(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸(実施例A)(0.60g、2.41mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(74.0mg、0.48mmol)の無水DMF(7.0mL)およびDCM(7.0mL)中混合物にN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(445  $\mu\text{L}$ 、2.86mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーター上で蒸発させて無色ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(25mL)に溶解させ、5分間攪拌し

40



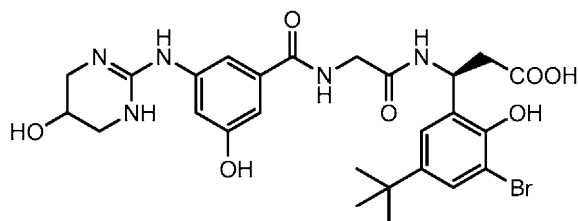
(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロパノエートHCl塩(1.12g、0.995mmol)、3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸(実施例A)(0.60g、2.41mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(74.0mg、0.48mmol)の無水DMF(7.0mL)およびDCM(7.0mL)中混合物にN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(445  $\mu\text{L}$ 、2.86mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーター上で蒸発させて無色ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(25mL)に溶解させ、5分間攪拌し

50

、濾過して析出尿素(約300mg)を除去した。濾液の減圧蒸発によってほぼ無色のゴム状/粘稠残渣(1.39g)を得た。粗生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  635 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  637 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BrN}_5\text{O}_7$ の計算値: 634.519。粗生成物を水酸化リチウムによる鹸化にそのまま使用する。

【0278】

(3S)-3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



10

粗製の(3S)-エチル 3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(1.389g、2.19mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(10.0mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(0.735g、17.51mmol)を室温で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌して淡黄色溶液を得た。アセトニトリルをロータリーエバポレーター上で蒸発させて淡黄色水性残渣を得た。残渣をジクロロメタン(2x25mL)で抽出してHOBtおよびDIPUを除去した。水層をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  5.0mL中3.0mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡色粘稠残渣を得た。粗生成物を、Biotage SP1システム上での、0.05% TFAを含有する水中10~40%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を使用する逆相HPLCで精製して、無色ガラス状固体を得た。精製物を、アセトニトリル数滴を含有する水に溶解させ、凍結乾燥させて無色粉末(778.0mg)を得た。精製物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

20

$m/z$  606 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ) and  $m/z$  608 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ), Calc'd for

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_7$ : 606.466.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.25 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 2.70 (ABq,  $J_{AB} = 16.00$  and 8.73 Hz and  $J_{AB} = 15.95$  and 5.45 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.17 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.35 (d,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 3.89 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 5.45 (brm, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 6.75 (brt/m,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 7.13 (dt, 2H), 7.26 (d,  $J = 2.30$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.32$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J = 8.26$  Hz, 1H), 8.64 (t,  $J = 5.85$  Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.27 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

30

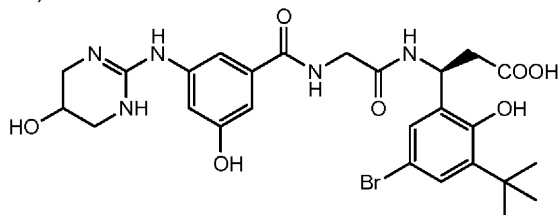
試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0279】

実施例2

(3S)-3-(5-(3-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

40

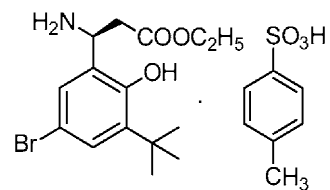


【0280】

(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-(3-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネ

50

ート p-トルエン-4-スルホン酸の調製



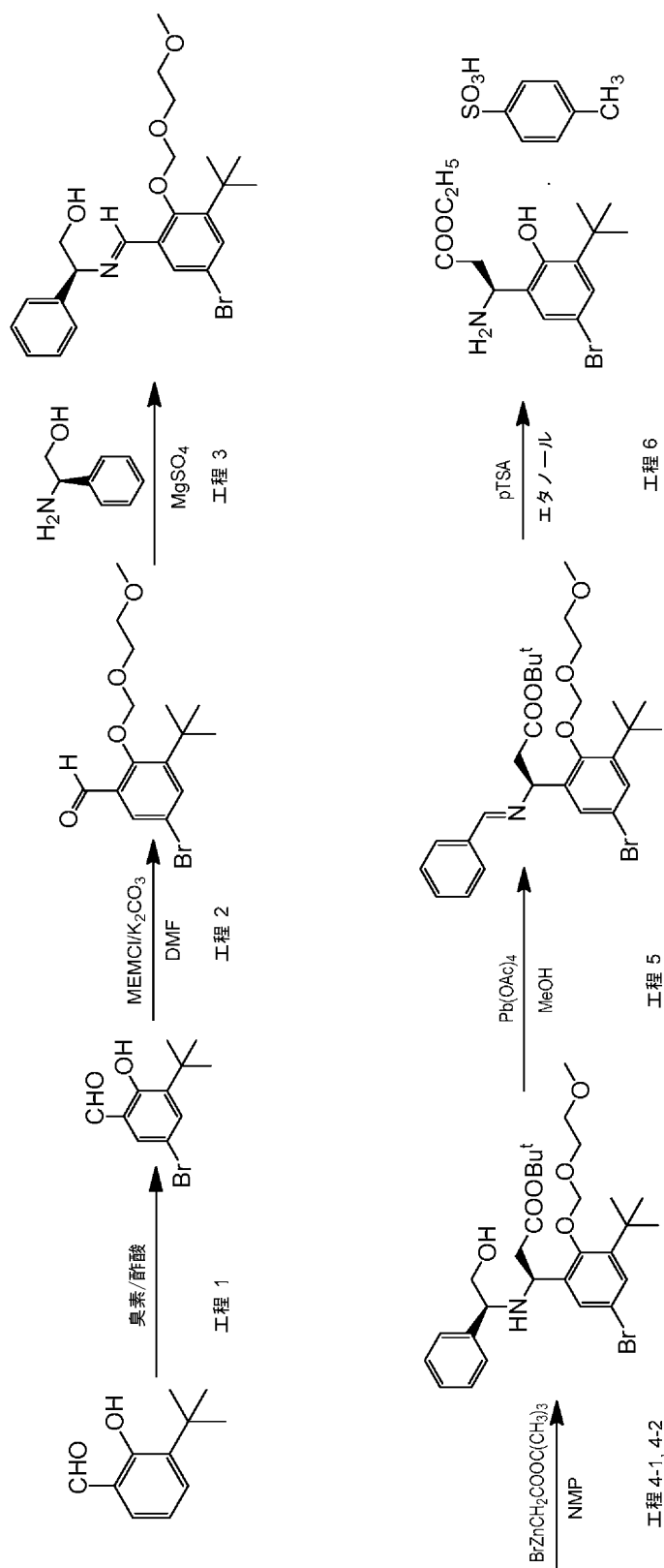
【 0 2 8 1 】

以下のスキームは、上記化合物(実施例2)を合成するために使用される -アミノ酸である(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-ブロモ-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネート-pTSA塩の合成を記述する。

10

【 0 2 8 2 】

(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-ブロモ-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネート-p-トルエン-4-スルホン酸の調製



10

20

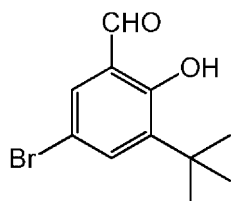
30

40

【 0 2 8 3 】

工程 1

5-プロモ-3-tert-ブチルサリチルアルデヒドの調製



3-tert-ブチルサリチルアルデヒド(5.13g、28.8mmol)の酢酸(15mL)中攪拌溶液に臭素(1.65mL、32.25mmol)の酢酸(7.0mL)溶液を20分以内に滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。3時間後の分析用HPLCでの分析は所望の生成物約72%および未反応出発原料約28%を示す。第2の処理単位の酢酸(3mL)中臭素(0.5mL)を加え、反応混合物を室温でさらに3時間攪拌した。3時間後(合計6時間)の反応混合物の分析用HPLCでの分析は所望の生成物約85%を示し、出発原料約15%をなお示す。6時間攪拌後、反応混合物をジクロロメタン(50mL)で希釈し、有機層を39%亜硫酸水素ナトリウム溶液(1x10mL)、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて所望の生成物を淡黄色結晶性固体(7.2421g)として得た。シリカゲルカラム上での、n-ヘプタン中0~5%酢酸エチルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、所望の生成物を淡黄色結晶性固体(4.792g、収率64%)として得た。ネガティブモードでの生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 255 (<sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>-H)およびm/z 257 (<sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>-H)。CIモード(メタン)での生成物のGC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

m/z 256 (<sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>) and m/z 258

(<sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>), calc'd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub>: 257.124. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 (s, 9H,

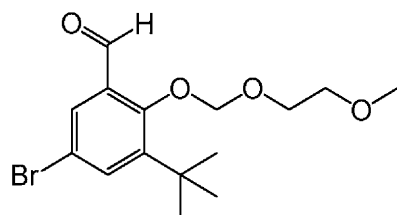
t-Bu-), 7.50 (s, 1H, H-4), 7.56 (s, 1H, H-6), 9.79 (s, 1H, -CHO), 11.70 (s, 1H, -OH)

単離生成物の<sup>1</sup>H NMRは、該生成物の既に報告された試料のそれと同一であった(Girsch et al., 2007)。

【 0 2 8 4 】

#### 工程2

5-ブロモ-3-tert-ブチル-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]ベンズアルデヒドの調製

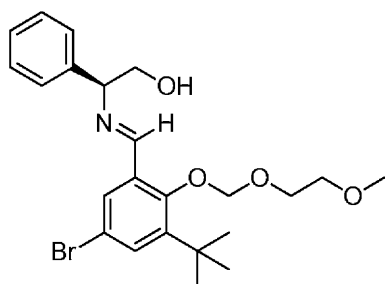


室素下、水浴(20 )中で5-ブロモ-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(4.74g、18.42mmol)および無水炭酸カリウム(2.83g、20.45mmol)の無水DMF(20.0mL)中混合物を攪拌して橙黄色懸濁液を得た。20分間攪拌後、内温20 を維持しながら2-メトキシエトキシメチルクロリド(2.40mL、21.19mmol、工業銘柄)を上記懸濁液に滴下した(20分)。反応混合物を室温で3時間攪拌して鮮黄色懸濁液を得た。反応混合物を氷水(150mL)に注ぎ、室温で攪拌して黄色油状液体を得た。固体の形成は観察されなかった。30分攪拌後、反応混合物をジクロロメタン(2x75mL)で抽出した。有機層を除去し、水(1x50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠液体(6.7832g)を得た。精製は必要ではなく、粗生成物(純度97%超)を次の工程3において直接使用した。

【 0 2 8 5 】

#### 工程3

(S,E)-2-((5-ブロモ-3-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)ベンジリデン)アミノ)-2-フェニルエタノールの調製

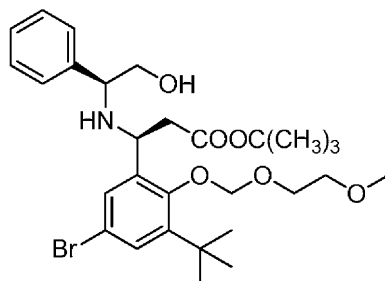


5-ブromo-3-(tert-ブチル-2-[(2-メトキシエトキシ)メトキシ]ベンズアルデヒド(6.78g、19.64mmol)の無水THF(25.0mL)溶液に(S)-(+)-2-フェニルグリシノール(2.71g、19.73mmol)を室温に加え、反応混合物を室温で攪拌して橙色溶液を得た。室温で1時間攪拌後、無水硫酸マグネシウム(5.00g)を加え、反応混合物をさらに2時間攪拌して橙色溶液を得た。2時間後の反応混合物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す： $m/z$  464 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  466 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )。反応混合物を室温でさらに1時間攪拌し、ガラス濾過器上で濾過し、ケーキをTHF(3x25mL)で洗浄した。濾液および洗浄液を減圧蒸発させて、所望のイミンを含有する黄色粘稠液体(9.40g)を得た。試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。精製は必要ではなく、粗生成物(純度95%超)を次の工程4において直接使用した。

【0286】

工程4

(S)-tert-ブチル 3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)-3-((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)プロパノエートの調製



【0287】

工程4.1

tert-ブトキシカルボニルメチル亜鉛プロミド(レフォルマトスキー試薬) $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ の調製

窒素雰囲気下で、冷却器を備えた150mLフラスコに亜鉛金属(3.44g、52.60mmol)および無水THF(30mL)を入れた。磁気攪拌下で1,2-ジブromoエタン(150  $\mu\text{L}$ 、1.76mmol)を加え、亜鉛のTHF懸濁液を還流温度(65~70  $^\circ\text{C}$ )に1時間加熱した。反応混合物を50  $^\circ\text{C}$ に冷却した後、ブromo酢酸tert-ブチル(7.80mL、52.80mmol)をシリンジによって以下の順序で滴下した：2.0mLおよび2.0mL。反応混合物を窒素雰囲気下で加熱攪拌した。反応混合物を58  $^\circ\text{C}$ に昇温させ、58  $^\circ\text{C}$ で加熱したところ(15~20分)、数分以内に発熱が観察され、反応混合物が沸騰を開始し、亜鉛が消失を開始した。その発熱が鎮静した後に反応混合物に残りのブromo酢酸tert-ブチル(3.80mL)を加え、無色固体が析出を開始し、経時的に増大した。反応混合物を攪拌下、60  $^\circ\text{C}$ でさらに1時間加熱して淡黄緑色溶液を得た。1時間後、反応混合物を室温、次に0  $^\circ\text{C}$ に冷却して無色析出物を得た。反応混合物を窒素雰囲気下で冷凍庫(-20  $^\circ\text{C}$ )に終夜貯蔵した。無色から白色の結晶性固体が淡黄緑色母液を伴った。溶媒を二重先端カニューレで除去して、残留THF(2~3mL)をなお含有する無色から濁白色の固体を得た。固体析出物を無水THF(10mL)でトリチュレートし、THF洗浄液をカニューレで除去して淡黄色ケーキを得た。粗製のtert-ブトキシカルボニルメチル亜鉛プロミドを次の工程においてそのまま使用する。

【0288】

10

20

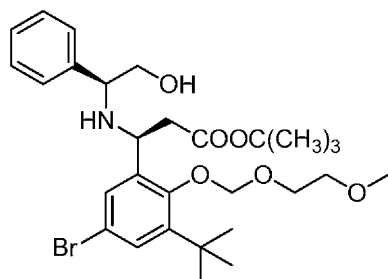
30

40

50

## 工程4.2

(S)-tert-ブチル 3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)-3-((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)プロパノエートの調製



10

工程4-1の固体レフォルマトスキー試薬 $\text{BrZnCH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{THF}$  (52.0mmol)を窒素下、 $-10 \sim -15$  (氷/塩浴)で無水1-メチル-2-ピロリジノン(NMP) (12.0mL)に溶解させて淡黄色溶液を得た。これとは別に、工程3の粗イミン(9.40g、20.24mmol)を窒素雰囲気下で無水NMP (15.0mL)に溶解させた。レフォルマトスキー試薬のNMP溶液にイミンのNMP溶液を窒素雰囲気下、 $-15$ で30分かけてゆっくりと加えた。反応混合物を最初に $-10$ で2時間、次に $-5$ でさらに1時間攪拌した。反応混合物を $-10$  (塩/氷浴)に冷却した。上記冷反応混合物に濃HCl (1.0mL)の飽和塩化アンモニウム溶液100mL中混合物を10分でゆっくりと加え、反応混合物を $0$  (氷浴)で攪拌して黄橙色溶液を得た。反応混合物を $0$ で15分間攪拌後、反応混合物を室温に昇温させた。MTBE(80mL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。攪拌を停止し、層を分離した。水層をMTBE(20mL)で抽出した。2つの有機層を一緒にし、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(25mL)、水(25mL)および飽和塩化ナトリウム溶液(25mL)で順次洗浄した。有機層を無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて橙色粘稠液体(6.80 g)を得た。液体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す： $m/z$  580 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  582 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BrNO}_5$ の計算値：548.509。上記粗生成物を次の工程5にそのまま使用する。

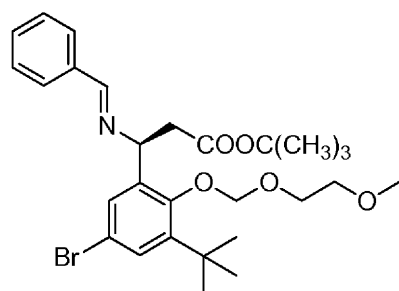
20

【0289】

## 工程5

(S,E)-tert-ブチル 3-(ベンジリデンアミノ)-3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシエトキシ)メトキシ)フェニル)プロパノエートの調製

30



工程4の粗エステル(6.80g、6.80mmol)の無水メタノール(100mL)溶液に $0$  (氷浴)で四酢酸鉛(5.20g、11.75mmol)を1回で加えた。溶液は橙黄色から赤橙色になった後、黄橙色に戻った。反応混合物を $0$ で3時間攪拌して橙色溶液を得た。さらに1/2時間攪拌後、温度を $5$ 未満に維持しながら15% NaOH水溶液(15mL)を反応混合物に加えた。メタノールの大部分(約135mL)をロータリーエバポレーター上で減圧除去して濃厚淡黄橙色残渣を得た。さらなる15% NaOH水溶液(80mL)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。有機層を水(1x100mL)および飽和NaCl溶液(1x50mL)で洗浄した。有機層を除去し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた後、セライトで濾過した。濾液を減圧蒸発させて、所望の生成物を含む橙色粘稠液体(5.4038g)を得た。上記粗生成物を次の工程6におけるp-トルエンスルホン酸との反応にそのまま使用する。

40

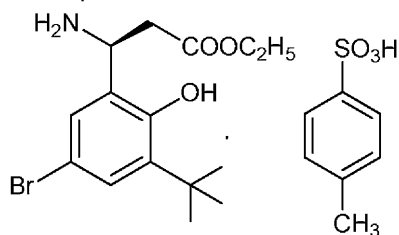
【0290】

## 工程6

50



(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロピオネート p-トルエン-4-スルホン酸の調製



工程5の粗エステル(5.40g、9.84mmol)の無水エタノール(25.0mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、還流条件で加熱して橙赤褐色溶液を得た。7時間後に加熱を中断し、反応混合物を室温に冷却した。溶媒を減圧蒸発させて濃橙褐色粘稠液体を得た。粗生成物をTHF(10.0mL)に溶解させ、ヘプタン(50.0mL)でゆっくりと希釈して淡黄褐色懸濁液を得た。この混合物を冷凍庫(-20℃)に終夜貯蔵した。濁淡黄色ゴム状固体が黄橙色ヘプタン母液中に析出した。ヘプタン層をデカント除去し、残渣を減圧乾燥させて濁ページュ色泡状固体(4.56g)を得た。第2の処理単位の生成物もヘプタン層から無色固体(290.0mg)として得た。上記粗生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す：

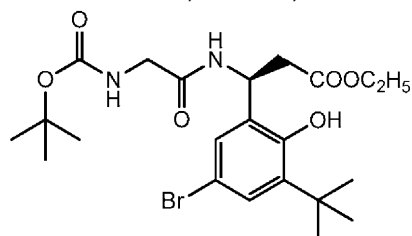
m/z 344 ( $^{79}\text{Br}$ M+H) and m/z 346 ( $^{81}\text{Br}$ M+H), Calcd

for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ : 344.24, Calcd for p-TSA salt  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ : 516.44.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.13 (t,  $J = 7.10$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 1.36 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ ), 2.30 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ -(pTSA)), 2.95 (ABq,  $J_{AB} = 16.42$  and  $7.42$  Hz and  $J_{AB} = 16.42$  and  $6.72$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 4.05 (q,  $J = 7.10$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 5.01 (apptq/m,  $J = 6.20$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 7.12 (d,  $J = 8.40$  Hz, 2H, pTSA-H-3 & H-5), 7.30 (d,  $J = 2.44$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 6.00$  Hz, 2H, pTSA H-2 & H-6), 8.26 (brs, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 9.02 (brs, 1H,  $-\text{OH}$ )

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0291】

(S)-エチル 3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエートの調製

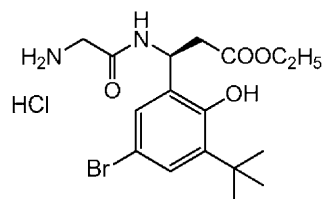


(S)-エチル 3-アミノ-3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロパノエート-p-TSA塩(1.10g、2.90mmol)およびN-t-Boc-グリシンヒドロキシルスクシンイミドエステル(0.80g、2.95mmol)の混合物の無水DMF(20mL)溶液にトリエチルアミン(485  $\mu\text{L}$ 、3.48mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて橙色粘稠液体を得た。残渣を酢酸エチル(50mL)と水(50mL)と飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(50mL)との間で分配した。酢酸エチル層を除去し、水(1x50mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡桃黄色泡状固体(1.435g)を得た。粗生成物をt-Boc基の脱保護にそのまま使用する。

【0292】

(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェ

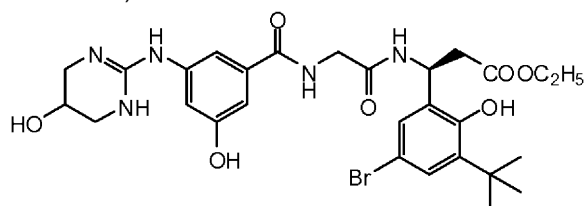
ニル)プロパノエート塩酸塩の調製



(S)-エチル 3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエートの粗試料(0.922g、1.84mmol)の1,4-ジオキサン(3.0mL)溶液に1,4-ジオキサン中4M HCl(3.0mL)を0 (氷浴)で加え、反応混合物を0 で30分間、次に室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を窒素雰囲気下、50 で2.5時間加熱して黄橙色懸濁液を得た。溶媒を減圧蒸発させて濁黄橙色泡状固体を得た。アセトニトリル(25mL)を固体に加え、5分間攪拌して淡黄色懸濁液を得て、減圧蒸発させて濁淡黄色固体(0.935g)を得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 402 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ) および m/z 404 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$  の計算値: 401.29。

【0293】

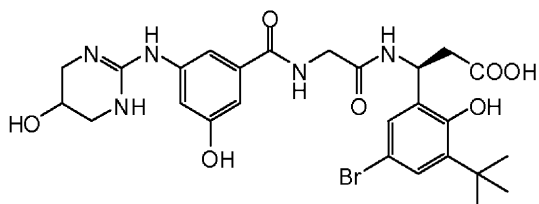
(3S)-エチル 3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(0.607g、0.986mmol)、3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸(実施例A)(0.330g、1.313mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(40.2mg、0.26mmol)の無水DMF(5.0mL)およびDCM(5.0mL)中混合物にN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(240  $\mu\text{L}$ 、1.55mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーター上で蒸発させて無色ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(15mL)に溶解させ、5分間攪拌し、濾過して析出尿素を除去した。濾液の減圧蒸発によってほぼ無色のゴム状/粘稠残渣(0.855g)を得た。粗生成物を次の工程において水酸化リチウムによる鹼化にそのまま使用する。

【0294】

(3S)-3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



粗製の(3S)-エチル 3-(5-ブromo-3-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(0.758g、1.195mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6.0mL)中懸濁液に水酸化リチウム一水和物(0.401g、9.56mmol)を室温で加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌して淡黄色溶液を得た。アセトニトリルをロータリーエバポレーター上で蒸発させて淡黄色水性残渣を得た。残渣を水(10mL)で希釈し、濾過して析出尿

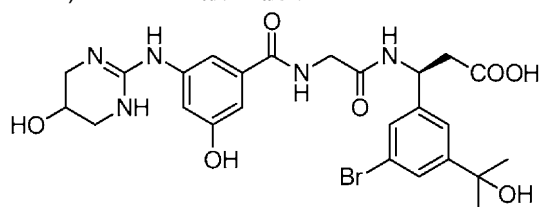
素を除去した。水層をTFA(CH<sub>3</sub>CN 5.0mL中1.0mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡黄色泡状固体を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10～40% CH<sub>3</sub>CNの勾配を使用する逆相HPLCで精製して、無色ガラス状固体を得た。精製物を、アセトニトリル数滴を含有する水に溶解させ、凍結乾燥させて無色粉末(407.0mg)を得た。精製物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す：m/z 606 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M+H)およびm/z 608 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M+H)、C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>の計算値：606.466。試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

#### 【 0 2 9 5 】

##### 実施例3

(3S)-3-(3-プロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

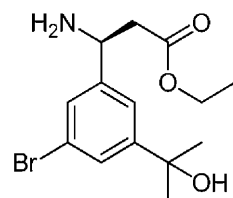
10



#### 【 0 2 9 6 】

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-プロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製

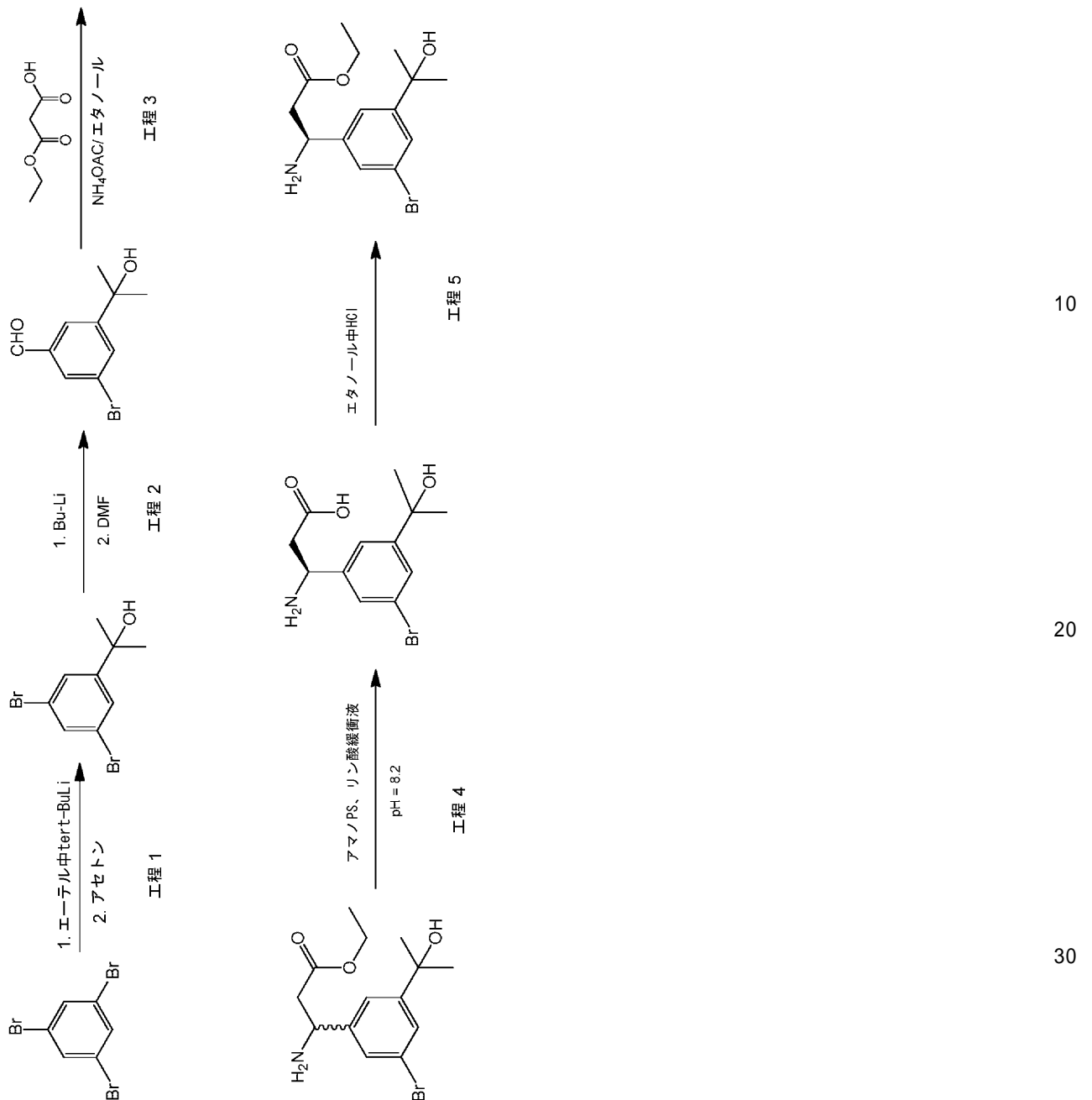
20



#### 【 0 2 9 7 】

以下のスキームは、上記化合物(実施例3)を合成するために使用される -アミノ酸である(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-プロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオネートの合成を記述する。

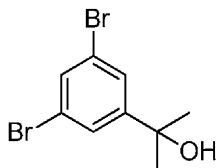
30



## 【 0 2 9 8 】

## 工程1

1,3-ジブロモ-5-((1-ヒドロキシ-1-メチル)エチル)-ベンゼンの調製



1,3,5-トリブロモベンゼン(5.03g、15.96mmol)の無水ジエチルエーテル(75.0mL)溶液/懸濁液にtert-ブチルリチウムのペンタン中1.70M溶液(19.25mL、32.70mmol)を-78 (ドライアイス-アセトン浴)にて15分でゆっくりと加えて紫色溶液/懸濁液を得た。反応混合物を-30 に昇温させ、その温度で2時間攪拌した。乾燥アセトン(1.25mL、17.0mmol)を溶液に加えて褐紫色溶液を得て、反応混合物をさらに-30 で3時間攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(35.0mL)によって-30 で反応停止させ、室温に昇温させた後、ジエチルエーテル(50mL)で希釈した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し

10

20

30

40

50

、減圧蒸発させて濃橙赤色粘稠液体(4.50g)を得た。粗生成物を、Varian SF-40-120 g Super Flashシリカゲルカラムを使用するBiotage SP1システム上での、*n*-ヘプタン中10~90%ジエチルエーテルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。純粋画分混合物の減圧蒸発によって所望の生成物を黄褐色結晶性固体(2.50g)として得た。固体のGC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

$m/z$  292

( $^{79}\text{Br}, ^{79}\text{Br} \text{M}^+$ ),  $m/z$  294 ( $^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br} \text{M}^+$ ) and  $m/z$  296 ( $^{81}\text{Br}, ^{81}\text{Br} \text{M}^+$ ), Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}$ :

293.98.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.53 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 1.71 (brs, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 7.52 (d,  $J = 1.75$  Hz, 1H, H-2), 7.54 (d,  $J = 1.75$  Hz, 2H, H-4 and H-6)

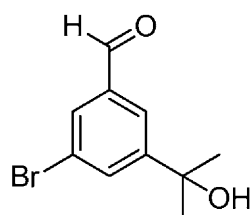
10

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 2 9 9 】

## 工程2

### 3-ブロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアルデヒドの調製



20

窒素下、乾燥フラスコ中で工程1の2-(3,5-ジブロモフェニル)プロパン-2-オール(2.50g、8.50mmol)を無水ジエチルエーテル(20mL)に溶解させた。反応混合物を-78 (ドライアイス-アセトン浴)に冷却し、窒素雰囲気下で攪拌した。*n*-ブチルリチウムのヘキサン中1.6M溶液(11.0mL、17.60mmol)を上記溶液に-78 で滴下し、*n*-BuLiの添加完了後に反応混合物を-78 で30分間攪拌して赤褐色溶液を得た。-78 で30分攪拌後、反応混合物を-30 に昇温させて明桃色懸濁液を得た。上記反応混合物を-20 未満に維持しながら、DMF(800  $\mu\text{L}$ 、10.33mmol)を反応混合物に滴下した(5分)。DMFの添加が完了した後、反応混合物を0 (氷浴)にゆっくりと(30分)昇温させて淡桃色懸濁液を得た。反応混合物を窒素雰囲気下で終夜攪拌した。反応は30分で完了したが、反応混合物を窒素下、室温で終夜攪拌して淡桃色懸濁液を得て、反応混合物を冷却10% HCl水溶液50mLに注ぎ、混合物を15分間攪拌した。エーテル層を分離した後、水(1x25mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で蒸発させて濁橙色結晶性固体(2.18g)を得た。シリカゲルカラム上での、*n*-ヘプタン中5~40%酢酸エチルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる粗生成物の精製によって、所望の生成物を濁黄色固体(1.054g)として得た。生成物のGC-MS分析(CIモード/メタン)は以下の所望の生成物の質量を示す:

$m/z$  242 ( $^{79}\text{Br} \text{M}^+$ ) and  $m/z$  244 ( $^{81}\text{Br} \text{M}^+$ ),

Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ : 243.097.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.59 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 1.81 (brs, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 7.86 (dd,  $J = 1.80$  and  $1.50$  Hz, 1H), 7.89 (appt,  $J = 1.70$  Hz, 1H), 7.91 (appt,  $J = 1.80$  Hz, 1H), 9.94 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ )

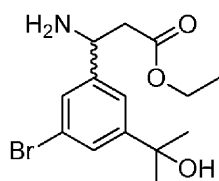
40

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 0 0 】

## 工程3

エチル 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製

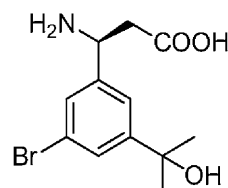


3-ブromo-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアルデヒド(1.04g、4.28mmol)、マロン酸モノエチル(1.25g、9.46mmol)および酢酸アンモニウム(1.72g、22.30mmol)の無水エタノール(70.0mL)溶液を還流温度で7時間加熱して淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)と酢酸エチル(25mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させてアミノエステルの黄色粘稠液体(1.60g)を得た。粗生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 330 (<sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>)およびm/z 332 (<sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>)、C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>の計算値: 330.21。

【0301】

#### 工程4

(S)-3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の調製



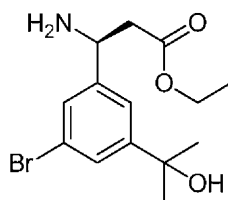
#### ラセミ混合物の酵素分割

工程3の粗生成物(270.0mg、0.82mmol)の50mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液(40.0mL)中懸濁液を室温で攪拌し、水層のpHを1.0N NaOH溶液の添加によってpH 8.20に調整した。アマノPSを上記懸濁液に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。終夜攪拌後、数個の小さな黄橙色ビーズを伴わずかに混濁した溶液を得た。固体または析出物は得られなかった。所望の(S)-酸は上記水性系に可溶性でありえた。上記混合物をMTBE(15mL)で希釈し、反応混合物を室温で15分間攪拌して(R)-エステルを抽出した。水層の減圧蒸発によって、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する淡黄色固体(735.0mg)を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の(S)-酸の質量を示す: m/z 302 (<sup>79</sup>BrM<sup>+</sup>)およびm/z 304 (<sup>81</sup>BrM<sup>+</sup>)、C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>の計算値: 302.16。上記粗残渣を(S)-エステルの調製にそのまま使用する。

【0302】

#### 工程5

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製



(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する工程3の粗残渣を、乾燥HClガスで飽和した無水エタノール(10mL)に懸濁させ、反応混合物を還流温度で2時間加熱して濁桃黄色懸濁液を得た。反応混合物をアセトニトリル(50mL)で希釈し、濾過し、減圧蒸発させて濁黄褐色油状残渣を得た。残渣をNaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)で処理し、MTBE(2x25mL)で抽出した。溶媒の減圧蒸発によって黄褐色ゴム状残渣を得て、残渣を、0.05% TFAを含有する水中10~40% CH<sub>3</sub>CNの勾配による逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥固体(18.4mg)として得た。精製物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の

質量を示す:

$m/z$  330 ( $^{79}\text{BrM}+\text{H}$ ) and  $m/z$  332 ( $^{81}\text{BrM}+\text{H}$ ).  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.10 (t,  $J = 7.10$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 1.42 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ ), 3.00 (ABq,  $J_{AB} = 16.15$  and  $8.15$  Hz and  $J_{AB} = 16.15$  and  $6.40$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ), 4.03(dq,  $J = 7.10$  and  $1.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ), 4.65 (appt,  $J = 7.16$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COO}-$ ), 5.30 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 7.57 (appt,  $J = 1.60$  Hz, 2H), 7.67 (appt,  $J = 1.60$  Hz, 1H), 8.42 (brs, 2H,  $-\text{NH}_2$ )

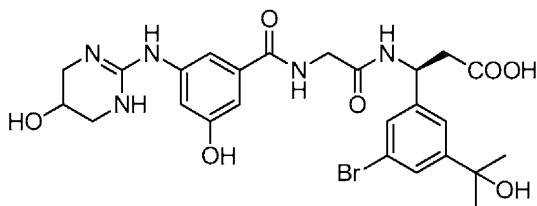
試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

10

【 0 3 0 3 】

工程6

(3S)-3-(3-プロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



20

2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(20.13mg、0.065mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-プロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(19.60mg、0.059mmol)の混合物をDMF(1.0mL)およびジクロロメタン(1.0mL)に溶解させて淡黄色懸濁液を得た。固体1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(2.0mg、0.013mmol)を上記反応混合物に加え、反応混合物を窒素雰囲気下で10分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(12  $\mu\text{L}$ )を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色粘稠ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(10mL)に溶解させ、5分間攪拌し、濾過して析出尿素を除去した。濾液の減圧蒸発によって生成物(3S)-エチル 3-(3-プロモ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの黄橙色ゴム状残渣(30.0mg)を得た。

30

【 0 3 0 4 】

上記生成物のアセトニトリル/水の1:1混合物中溶液に水酸化リチウム水和物(20.0mg)を室温に加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  1.0mL中100  $\mu\text{L}$ )で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡色残渣を得た。上記粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~40%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥固体(22.0mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

40

m/z 592

( $^{79}\text{BrM}^+$ ) and m/z 594 ( $^{81}\text{BrM}^+$ ), calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrN}_5\text{O}_7$ : 592.43.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.39 (s, 12H,  $2 \times (\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 2.69 (d,  $J = 7.81$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.15 (d,  $J = 12.23$  Hz, 2H), 3.33 (d,  $J = 12.06$  Hz, 2H), 3.86 (d,  $J = 5.84$  Hz, 2H), 4.07 (appt/m, 1H), 5.17 (brm/q, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 6.74 (brt/m, 1H), 7.11 (dt,  $J = 10.4$  Hz, 2H), 7.34 (appt/m, 1H), 7.39 (appt/m, 1H), 7.50 (appt/m, 1H), 8.14 (brs, 2H), 8.51 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 8.62 (brt,  $J = 7.35$  Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.01 (brs, 1H), 12.38 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

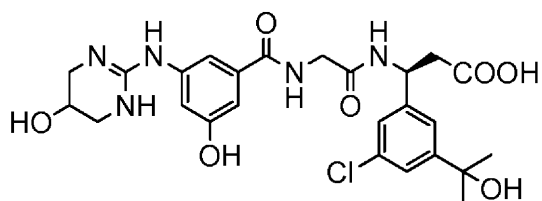
10

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 0 5 】

実施例4

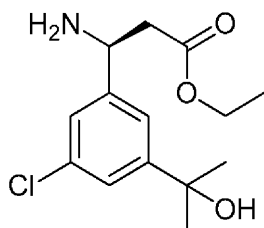
(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



20

【 0 3 0 6 】

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製

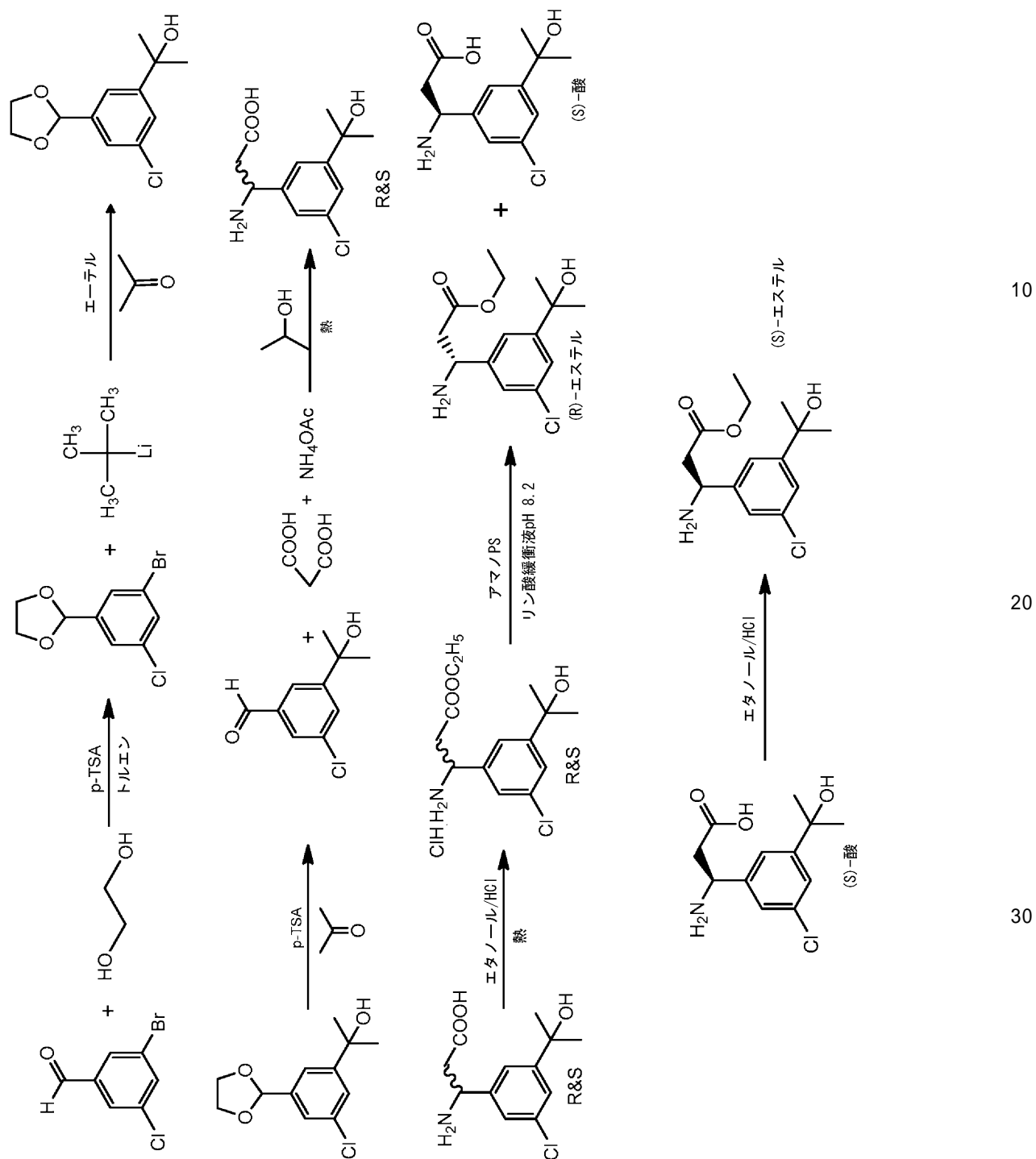


30

【 0 3 0 7 】

以下のスキームは -アミノ酸である(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオネートの合成を記述する。

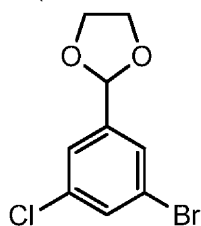




【 0 3 0 8 】

## 工程1

2-(3-ブromo-5-クロロフェニル)-1,3-ジオキサランの調製



3-ブロモ-5-クロロベンズアルデヒド(5.00g、22.80mmol)、エチレングリコール(3.82mL、68.90mmol)およびp-トルエンスルホン酸水和物(88.0mg、0.45mmol)の無水トルエン中混合物をディーン-スターク条件下、還流温度で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し

、酢酸エチル(50mL)で希釈した。酢酸エチル層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(25mL)で洗浄した。有機層を除去し、水(1x25mL)で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させてほぼ無色の粘稠液体(6.05g)を得た。液体のGC-MS分析(CIモード/メタン)は以下の所望の生成物の質量を示す:

$m/z$  262 ( $^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}$   $\text{M}^+$ ) and  $m/z$  264 ( $^{81}\text{Br}, ^{37}\text{Cl}$   $\text{M}^+$ ),

Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClO}_2$ : 263.51.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.98-4.04 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.04-4.10 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5.69 (s, 1H,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 7.39 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H)

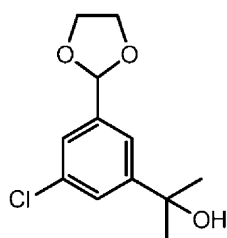
10

液体の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 0 9 】

工程2

2-(3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール



20

乾燥フラスコ中の2-(3-ブromo-5-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン(3.34g、12.68mmol)の無水ジエチルエーテル(40mL)溶液にtert-ブチルリチウムのペンタン中1.70M溶液(15.0mL、25.50mmol)を窒素下-78℃でゆっくりと加えて淡桃黄色懸濁液を得た。反応混合物を窒素雰囲気下、-78℃で45分間攪拌した。45分後、反応混合物を-30℃に昇温させ、その温度で2時間攪拌した。アセトン(2.0mL、25.35mmol)を上記溶液に滴下し、反応混合物を-30℃でさらに3時間攪拌した。反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(20mL)によって-30℃で反応停止させ、反応混合物を室温にゆっくりと(30分)昇温させた後、ジエチルエーテル(25.0mL)で希釈した。エーテル層を分離した後、水(1x25mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーター上で蒸発させて淡黄色粘稠液体(2回の運転により5.45g)を得た。生成物のGC-MS分析(EIモード)は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  241 ( $^{35}\text{Cl}$   $\text{M}^+$ )および $m/z$  243 ( $^{37}\text{Cl}$   $\text{M}^+$ )、 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClO}_3$ の計算値: 242.67。粗生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

30

$m/z$

243 ( $^{35}\text{Cl}$   $\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  245 ( $^{37}\text{Cl}$   $\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  225 ( $^{35}\text{Cl}$   $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ),  $m/z$  227 ( $^{37}\text{Cl}$   $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.54 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OH}$ ), 3.90-4.25 (m, 4H, 2  $\times -\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5.75 (s, 1H,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 7.34 (s, 1H), 7.43 (d, 2H)

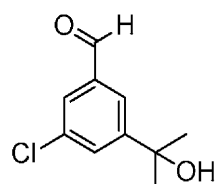
試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

40

【 0 3 1 0 】

工程3

3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアルデヒド



2-(3-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(5.45g、22.46mmol)のアセトン(50mL)溶液にp-トルエンスルホン酸水和物(0.85g、4.47mmol)を加え、反

50

応混合物を室温で1時間攪拌して橙赤色溶液を得た。溶媒を減圧蒸発させて橙褐色残渣を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)と酢酸エチル(50mL)との間で分配し、有機層を除去し、ブライン(1x25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて橙赤色粘稠液体(4.75g)を得た。シリカゲルカラム上での、n-ヘキサン中5~40%酢酸エチルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる粗生成物の精製によって、所望の生成物を淡黄色結晶性固体(2.35g)として得た。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.59 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-OH), 1.76 (brs, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-OH), 7.71

(dd, J = 1.80 Hz, 1H), 7.75 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.85 (appt/dd, J = 1.40 Hz, 1H),

10

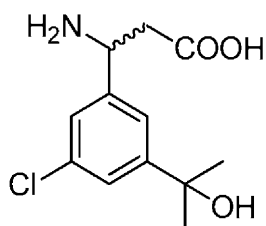
9.96 (s, 1H, -CHO)

固体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 1 1 】

工程4

ラセミの3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオン酸の調製



20

3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアルデヒド(2.35g、11.83mmol)、マロン酸(1.50g、14.41mmol)および酢酸アンモニウム(1.85g、24.00mmol)のイソプロパノール(30.0mL)懸濁液を窒素雰囲気下、還流温度で4時間加熱して、黄橙色溶液中の無色懸濁液を得た。熱反応混合物を濾過し、固体を熱イソプロパノール(2x25mL)で洗浄し、廃棄した。濾液を蒸発減圧させて所望の酸(40%)と副生成物3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アクリル酸(60%)との混合物を淡黄色泡状固体として得た。固体を酢酸エチルから数回(x5)再結晶させて、不純副生成物を含まない純粋な所望の生成物を無色固体(632.8mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

30

m/z 258 (<sup>35</sup>Cl M+H), m/z 260 (<sup>37</sup>Cl M+H),

m/z 240 (<sup>35</sup>Cl M+H-H<sub>2</sub>O) and m/z 242 (<sup>37</sup>Cl M+H-H<sub>2</sub>O); Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>:

257.71. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-), 2.30 (dd, J = 8.0

and 6.0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 4.21 (appt, J = 7.0 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH),

6.33 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-OH), 7.31 (appt, J = 1.60 Hz, 1H), 7.38 (appt, J = 1.70 Hz,

40

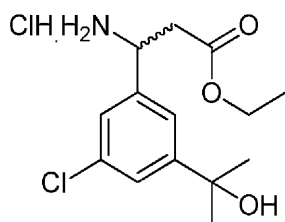
1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H)

試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 1 2 】

工程5

ラセミのエチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

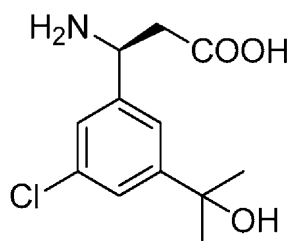


無水HClガスで飽和した無水エタノール(5mL)を3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオン酸(632.0mg、2.45mmol)に加え、反応混合物を還流温度で2時間加熱して無色溶液を得た。溶媒を減圧除去して無色固体を得た。固体をジエチルエーテルおよびヘプタン(2x25mL)でスラリー化した。溶媒層をデカント除去した後、残渣を減圧乾燥させてラセミの -アミノエステル塩酸塩を無色泡状固体(746mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 286 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 288 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 268 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ )およびm/z 270 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ );  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ の計算値: 285.77。

【0313】

工程6

(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の調製



【0314】

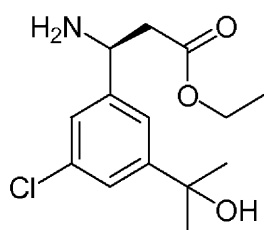
ラセミ混合物の酵素分割

工程5の粗生成物(270.0mg、0.82mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液(40.0mL)中懸濁液を室温で攪拌し、水層のpHを1.0N NaOH溶液の添加によってpH 8.20に調整した。アマノPSを上記懸濁液に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。終夜攪拌後、数個の小さな黄橙色ビーズを伴わずかに混濁した溶液を得た。固体または析出物は得られなかった。所望の(S)-酸は上記水性系に可溶性でありえた。上記混合物をMTBE(15mL)で希釈し、反応混合物を室温で15分間攪拌して(R)-エステルを抽出した。水層の減圧蒸発によって、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する淡黄色固体(735.0mg)を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の(S)-酸の質量を示す: m/z 302 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}^+$ )およびm/z 304 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}^+$ )、 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ の計算値: 302.16。上記粗残渣を(S)-エステルの調製にそのまま使用する。

【0315】

工程7

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



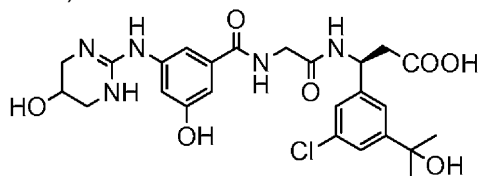
(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する工程6の粗残渣を、乾燥HClガスで飽和した無水エタノール(5mL)に懸濁させ、反応混合物を室温で2時間攪拌し

て無色溶液を得た。反応混合物の分析用HPLCでの分析は、所望の生成物および微量の副生成物エチル 3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アクリレートを示す。溶媒の減圧蒸発によって無色残渣を得て、これを、0.05% TFAを含有する水中10~45% CH<sub>3</sub>CNの勾配による逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色泡状固体(170.0mg)(TFA塩)として得た。精製物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 286 (<sup>35</sup>ClM+H)、m/z 288 (<sup>37</sup>ClM+H)、m/z 268 (<sup>35</sup>ClM+H-H<sub>2</sub>O)およびm/z 270 (<sup>37</sup>ClM+H-H<sub>2</sub>O); C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>の計算値: 285.77。単離生成物を、無水HClガスで飽和した無水エタノール(5.0mL)中で30分間攪拌し、減圧蒸発させて無色泡状固体(147.40mg)を得た。HCl塩をカップリング反応にそのまま使用する。

#### 【0316】

10

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

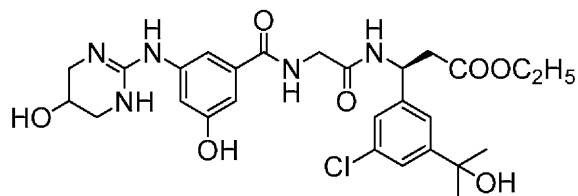


#### 【0317】

##### 工程1

20

(3S)-エチル 3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(151.0mg、49mmol)および(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(147.40mg、0.46mmol)の混合物をDMF(2.0mL)およびジクロロメタン(2.0mL)に溶解させて無色懸濁液を得た。固体1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(14mg、0.10mmol)を上記反応混合物に加え、反応混合物を窒素雰囲気下で10分間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(205μL、1.33mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて生成物(3S)-エチル 3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 576 (<sup>35</sup>ClM+H)およびm/z 576 (<sup>37</sup>ClM+H)。粗残渣を鹸化(工程2)にそのまま使用する。

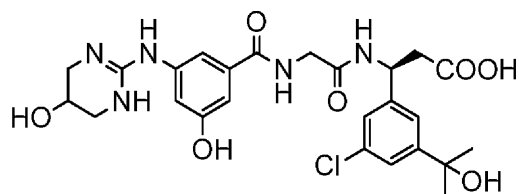
30

40

#### 【0318】

##### 工程2

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



工程1の粗生成物(0.46mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(4mL)中溶液に水酸化リチウム水和物(145mg、3.46mmol)を室温に加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をTFA(CH<sub>3</sub>CN 1.0mL中250 μL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡色残渣を得た。上記粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~45% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例4)を無色凍結乾燥固体(160.0mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

$m/z$  548 ( $^{35}\text{Cl}$  M+H) and  $m/z$  550 ( $^{37}\text{Cl}$  M+H),

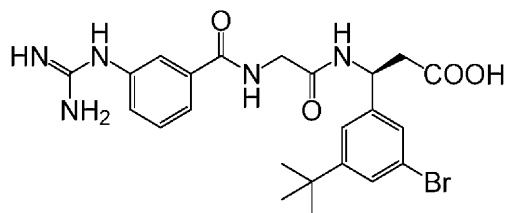
Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>7</sub>: 547.99. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.40 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-OH), 2.70 (d, J = 7.30 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (d, J = 12.20 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 11.75 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.68 Hz, 2H), 4.08 (appt/m, 1H), 5.18 (q, J = 7.30 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.74 (brt/m, 1H), 7.12 (dt, J = 9.70 Hz, 2H), 7.22 (appt/m, 1H), 7.37 (appt/m, 2H), 8.18 (brs, 2H), 8.55 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.65 (brt, J = 5.80 Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.08 (brs, 1H), 12.30 (brs, 1H, -COOH)

固体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 1 9 】

#### 実施例5

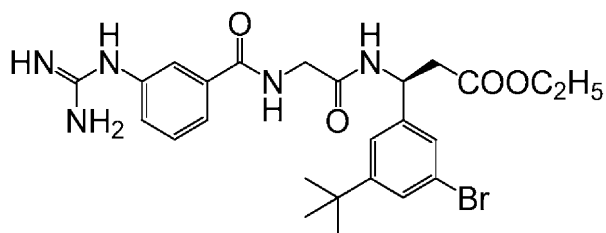
(S)-3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-グアニジノベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



【 0 3 2 0 】

#### 工程1

(S)-エチル 3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-グアニジノベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



3-グアニジノ安息香酸(実施例C)(179.5mg、1.00mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-プロモ-5-tert-ブチル)フェニルプロパノエート塩酸塩(実施例H)(439.5mg、1.00mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(31.2mg、0.20mmol)の混合物をDMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(205μL、1.33mmol)を加え、反

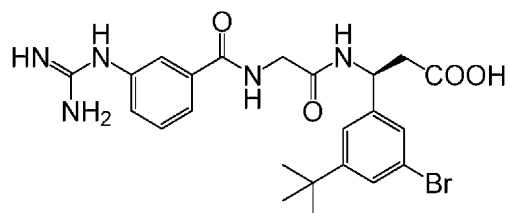
応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-グアニジノベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの黄色粘稠残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  546 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  548 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $m/z$  568 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  570 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrN}_5\text{O}_4$ の計算値: 546.46。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

【0321】

工程2

(S)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-グアニジノベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

10



工程1の粗(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-グアニジノベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(1.00mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6 mL)中懸濁液に水酸化リチウム一水和物(245.6mg、5.85mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡黄色残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例5)を無色凍結乾燥固体(510.2mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

20

$m/z$  518 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  520 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );

$m/z$  540 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ ), and  $m/z$  542 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ ); Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}_4$ : 518.40.  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 2.70 (d,  $J = 7.30$  Hz, 2H, -

$\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.90 (d,  $J = 5.80$  Hz, 2H), 5.19 (q,  $J = 7.53$  Hz, 1H, -NH-CH- $\text{CH}_2-$

$\text{COOH}$ ), 7.34 (br appt, 1H), 7.36 (br appt, 1H), 7.39 (br appt, 1H), 7.49 (brs, 2H), 7.54

30

(t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.72 (br appt, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.90$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.3$  Hz,

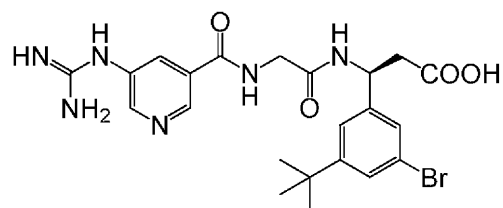
1H), 8.79 (br appt, 1H), 9.81 (brs, 1H), 12.33 (brs, 1H, - $\text{COOH}$ )

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0322】

実施例6

(S)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

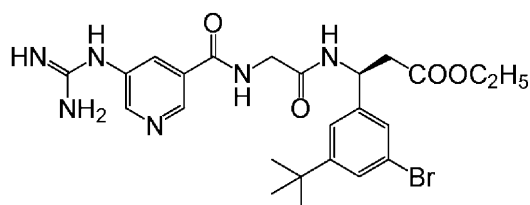


40

【0323】

工程1

(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

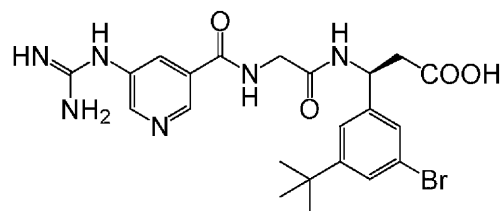


3-グアニジノニコチン酸(実施例F)(181.0mg、1.00mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例H)(437.8 mg、1.00mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg、0.21mmol)の混合物をDMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(205uL、1.33mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄色～淡黄色の結晶性残渣を得た。残渣をアセトニトリルに懸濁/溶解させて尿素の無色結晶性析出物を得て、濾過し、濾液を減圧蒸発させて中間体生成物(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状固体を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  547 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  549 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $m/z$  569 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  571 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_6\text{O}_4$ の計算値: 547.44。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

#### 【0324】

##### 工程2

(S)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



#### 【0325】

工程1の粗(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエート(1.00mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(255mg、6.1mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡黄色残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10～60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例6)を無色凍結乾燥固体(541.0mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

$m/z$  519 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  521 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );

$m/z$  541 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ ), and  $m/z$  543 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ ); Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_6\text{O}_4$ : 519.39.  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 2.70 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H, -

$\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 3.93 (d,  $J = 5.80$  Hz, 2H), 5.20 (q,  $J = 7.00$  Hz, 1H,

$-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 7.34 (br appt, 1H), 7.36 (br appt, 1H), 7.39 (br appt, 1H),

7.75 (brs, 3H), 7.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.08 (appt,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.3$

Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.93 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 9.03 (brt,  $J = 5.8$  Hz, 1H),

10.09 (brs, 1H), 12.30 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

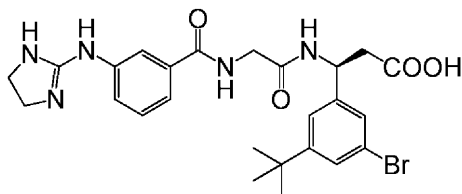
試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

#### 【0326】



## 実施例7

(S)-3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

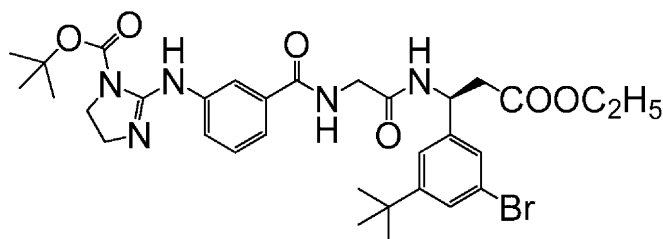


## 【0327】

10

## 工程1

(S)-tert-ブチル 2-((3-((2-((1-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-カルボキシレートの調製



20

3-((1-tert-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)安息香酸(実施例D)(305.8mg、1.00mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例H)(437.8mg、1.00mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg、0.21mmol)の混合物をDMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(205μL、1.33mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて無色ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(10mL)に懸濁/溶解させて尿素の無色結晶性析出物を得て、濾過し、濾液を減圧蒸発させて中間体生成物(S)-tert-ブチル 2-((3-((2-((1-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-カルボキシレートの淡黄色ゴム状固体を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す： $m/z$  672 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  674 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )； $m/z$  694 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  696 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )； $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{BrN}_5\text{O}_6$ の計算値：672.61。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

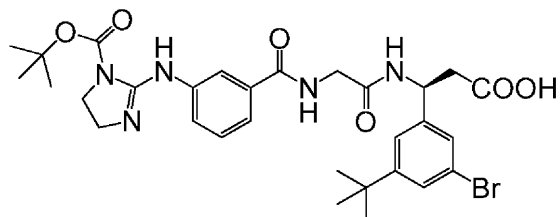
30

## 【0328】

## 工程2

(S)-3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

40



工程1の粗(S)-tert-ブチル 2-((3-((2-((1-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート(1.00mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(248mg、5.91mmol)を加え、反応混合物を室

50

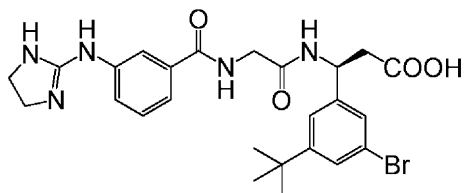
温で終夜攪拌した。反応混合物をTFA(CH<sub>3</sub>CN 3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて中間体生成物(S)-3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の淡黄色泡沫状残渣を得た。粗生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 644 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M+H)およびm/z 646 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M+H); C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 644.56。粗残渣をBoc基の脱保護(工程3)にそのまま使用する。

【0329】

工程3

(S)-3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

10



工程2の粗(S)-3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸をアセトニトリル(10mL)中20% TFAに溶解させ、反応混合物を室温で終夜攪拌して無色溶液を得た。溶媒を減圧蒸発させて無色粘稠残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~70% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例7)を無色凍結乾燥固体(364mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

20

m/z 544

(<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M+H), and m/z 546 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M+H); Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: 544.44. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.27 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 2.71 (d, J = 7.30 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.68 (brs, 3H), 3.92 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 5.20 (q, J = 7.5 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 7.36 (brd, J = 9.8 Hz, 2H), 7.41 (brd/m, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 2H, 1H), 8.55 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 8.80 (appt, J = 5.80 Hz, 1H), 10.62 (s, 1H), 12.37 (brs, 1H, -COOH)

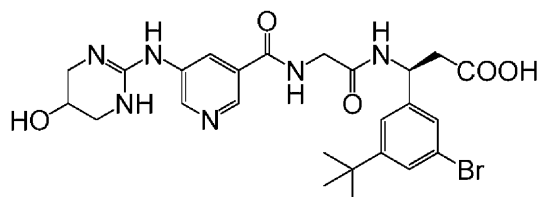
30

試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0330】

実施例8

(3S)-3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチンアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

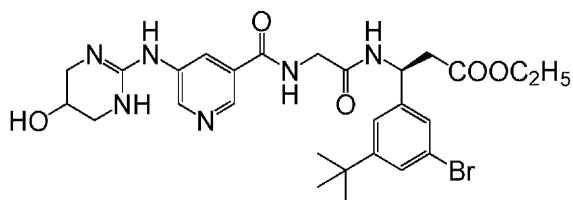


40

【0331】

工程1

(3S)-エチル 3-(3-プロモ-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

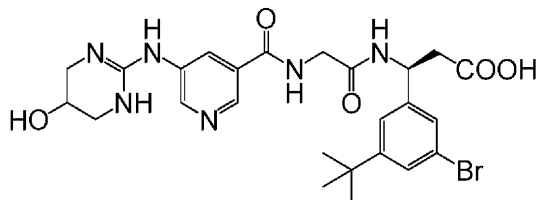


5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ニコチン酸(実施例G)(236.8mg、1.00mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例H)(434.7mg、1.00mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg、0.21mmol)の混合物をDMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(205  $\mu$ L、1.33mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄色結晶性/ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(10mL)に懸濁/溶解させて尿素の無色結晶性析出物を得て、濾過し、濾液を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエートの黄色ゴム状固体を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  603 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  605 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $m/z$  625 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  627 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrN}_6\text{O}_6$ の計算値: 603.51。粗残渣を醗化(工程2)にそのまま使用する。

【0332】

#### 工程2

(3S)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチンアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



工程1の粗(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエート(1.00mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(247mg、5.88mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡黄色残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~70%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例8)を無色凍結乾燥固体(611.6mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

$m/z$  575 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  577 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ); and  $m/z$  541 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );

Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_6\text{O}_5$ : 575.45.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (s, ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>C-), 2.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 3.17(dt,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.35 (brd,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.93 (d,  $J$  = 5.80 Hz, 2H), 4.10 (appt/m, 1H), 5.19 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H,  $-\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ ), 7.34 (s/appt, 1H), 7.40 (s/appt, 1H), 8.02 (s/appt, 1H), 8.56 (brs, 2H), 8.90 (d,  $J$  = 1.60 Hz, 1H), 9.02 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 9.87 (s, 1H),

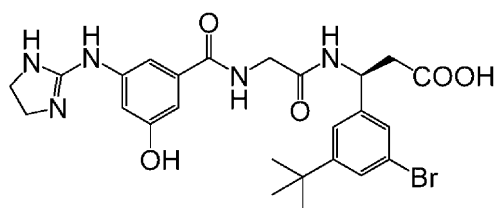
12.38 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0333】

#### 実施例9

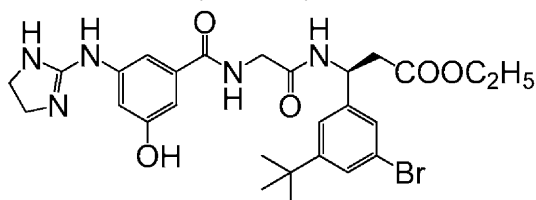
(S)-3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-5-ヒドロキシベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



#### 【0334】

##### 工程1

(S)-エチル 3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-5-ヒドロキシベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

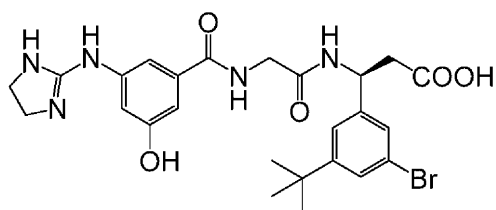


3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-5-ヒドロキシ安息香酸ギ酸塩(実施例E)(268.7mg、1.00mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-tert-ブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例H)(437.8mg、1.00mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(32mg、0.21mmol)の混合物をDMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(205  $\mu$ L、1.33mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。残渣をアセトニトリル(10mL)に懸濁/溶解させて尿素の無色結晶性析出物を得て、濾過し、濾液を減圧蒸発させて中間体生成物(S)-エチル 3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-5-ヒドロキシベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状固体を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 588 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 590 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ); m/z 610 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )およびm/z 612 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BrN}_5\text{O}_5$ の計算値: 588.49。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~70%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、所望の生成物を無色泡状固体(300mg)として得た。これを鹸化(工程2)にそのまま使用する。

#### 【0335】

##### 工程2

(S)-3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-5-ヒドロキシベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



工程1の精製(S)-エチル 3-(3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-(3-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-5-ヒドロキシベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(0.51mmol)中間体のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(190mg、4.53mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  4mL中TFA 1mL)で中和し、溶媒を減圧蒸発させて淡黄色泡状残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~70%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例9)を無色凍結乾燥固体(83.0mg)として得た。生成物のL

C/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  560 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ ) および  $m/z$  562 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrN}_5\text{O}_5$  の計算値: 560.44。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.26 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ), 2.70 (d,  $J = 7.40$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.66 (s, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.87 (d,  $J = 5.92$  Hz, 2H), 5.18 (q,  $J = 5.92$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 6.78 (t,  $J = 2.08$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 1.82$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 1.48$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 1.47$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 1.75$  Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.52 (d,  $J = 8.25$  Hz, 1H), 8.64 (t,  $J = 5.95$  Hz, 1H), 10.07 (brs, 1H), 10.54 (s, 1H), 12.35 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

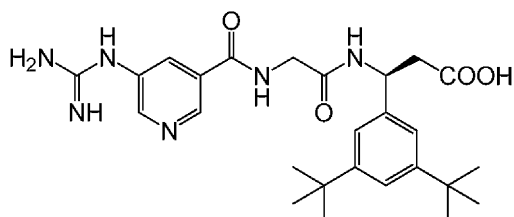
10

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 3 6 】

実施例10

(S)-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

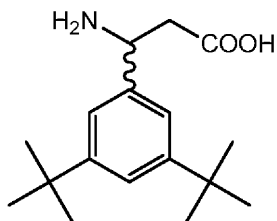


20

【 0 3 3 7 】

工程1

3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオン酸の調製



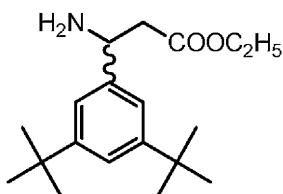
30

3,5-ジ-tert-ブチルベンズアルデヒド(0.996g、4.56mmol)、マロン酸(0.572g、5.50mmol)および酢酸アンモニウム(0.710g、9.21mmol)のイソプロパノール(30mL)中混合物を窒素下、還流温度で5時間加熱して無色固体を得た。固体を濾過し、熱イソプロパノール(30mL)で洗浄した。残渣を減圧乾燥させて所望のラセミ生成物を無色固体(0.340g)として得た。

【 0 3 3 8 】

工程2

エチル 3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオネート塩酸塩の調製



40

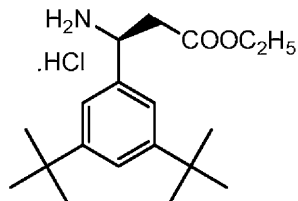
無水HClガスで飽和した無水エタノール(100mL)を3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオン酸(2.558g、9.22mmol)に加え、反応混合物を還流温度で2時間加熱して無色溶液を得た。溶媒を減圧除去して無色ゴム状固体を得た。固体をジエチルエーテルで数回スラリー化した。溶媒をデカント除去した後、残渣を減圧乾燥させてラセミの3-アミノエステル塩酸塩を無色固体(2.48g)として得た。

50

## 【 0 3 3 9 】

## 工程3

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオネート塩酸塩の調製



## 【 0 3 4 0 】

10

## ラセミ混合物の酵素分割

エチル 3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオネート塩酸塩(1.0g、2.92mmol)の水(5.0mL)懸濁液を2.5N NaOH(pH約12)の滴下により塩基性にして淡黄色油状残渣を得た。水層のpHを50mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液の添加によりpH 8.32に調整した。アマノリパーゼPS(1.20g)を上記反応混合物に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。23時間後に反応混合物を濾過し、固体をアセトンで洗浄して、分割された(S)-酸の無色固体(376.5mg)を得た。

## 【 0 3 4 1 】

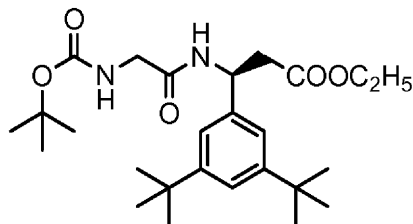
無水HClガスで飽和した無水エタノール(50mL)を(S)-3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオン酸(0.916g、3.30mmol)に加え、反応混合物を還流温度で2時間加熱して無色溶液を得た。溶媒を減圧除去して無色ゴム状固体を得た。固体をジエチルエーテルで数回スラリー化した。溶媒をデカント除去した後、残渣を減圧乾燥させて所望の(S)-アミノエステル塩酸塩を無色固体(1.19g)として得た。

20

## 【 0 3 4 2 】

## 工程4

(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロパノエートの調製



30

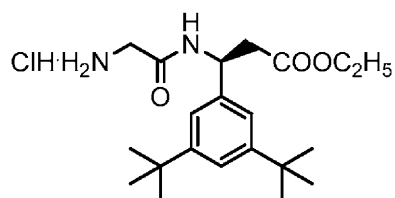
(S)-エチル 3-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロピオネート塩酸塩(112.0mg、0.33mmol)およびBoc-Gly-Osu(95.0mg、0.35mmol)の混合物の無水DMF溶液にトリエチルアミン(62μL、0.45mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌して無色溶液を得た。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を酢酸エチル(25mL)、水(25mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10mL)の間で分配した。有機層を除去し、水(1x10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡黄色泡状固体(163.4mg)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 463 (M+H)およびm/z 485 (M+Na); C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 462.62。上記生成物をBoc脱保護(工程5)にそのまま使用する。

40

## 【 0 3 4 3 】

## 工程5

(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

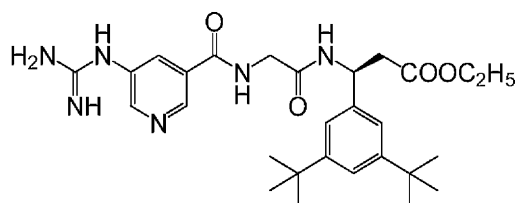


(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)プロパノエート(163.4mg、0.35mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)溶液に1,4-ジオキサン中4.0M HCl溶液を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒の減圧蒸発、および残渣の酢酸エチル/ヘキサン混合物からの結晶化によって無色泡状固体(153.0mg)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 363 (M+H)およびm/z 725 (2M+H); C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の計算値: 362.51。

【 0 3 4 4 】

#### 工程6

(S)-エチル 3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

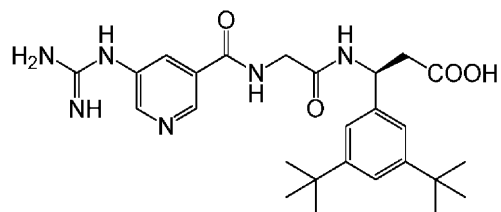


5-グアニジノニコチン酸(実施例F)(70.8mg、0.39mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3,5-ジ-tert-ブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(工程5の)(153.0mg、0.38mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(12.2mg、0.08mmol)の混合物をDMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で5分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。上記懸濁液に未希釈のN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(80 μL、0.52mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(S)-エチル 3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 525 (M+H)およびm/z 547 (M+Na); C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>の計算値: 524.66。粗生成物を鹼化(工程7)にそのまま使用する。

【 0 3 4 5 】

#### 工程7

(S)-3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



工程6の(S)-エチル 3-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-3-(2-(5-グアニジノニコチンアミド)アセトアミド)プロパノエート(0.39mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(83mg、1.98mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色結晶性ゴム状残渣を得た。残渣を水(20mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出してN,N'-ジイソプロピル尿素(DIPU)を除去した。水層をTFA(CH<sub>3</sub>CN 3mL中TFA 1mL)で中和し、減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~80% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例10)を無色凍結乾燥固体(122.3mg)として得た。LC-MS分析は

以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  497 ( $M+H$ )および $m/z$  993 ( $2M+H$ );  $C_{26}H_{36}N_6O_4$ の計算値: 496.60。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.27 (s, 18H,  $2 \times (CH_3)_3C-$ ), 2.68 (d,  $J = 7.60$  Hz, 2H,  $-CH_2-COOH$ ), 3.93 (d,  $J = 7.40$  Hz, 2H), 5.24 (q,  $J = 7.45$  Hz, 1H,  $-NH-CH-CH_2-COOH$ ), 7.17 (d,  $J = 1.67$  Hz, 2H), 7.26 (appt,  $J = 1.75$  Hz, 1H), 7.69 (s, 4H), 8.07 (appt,  $J = 2.20$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.64$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.46$  Hz, 1H), 8.93 (d,  $J = 1.80$  Hz, 1H), 9.00 (t,  $J = 5.80$  Hz, 1H), 9.96 (s, 1H,  $-COOH$ )

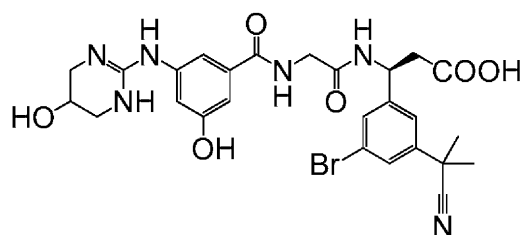
10

試料の $^1H$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 4 6 】

実施例11

(3S)-3-(3-(3-ブロモ-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

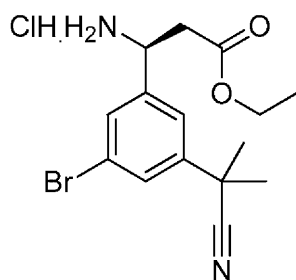


20

【 0 3 4 7 】

工程1

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(3-ブロモ-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

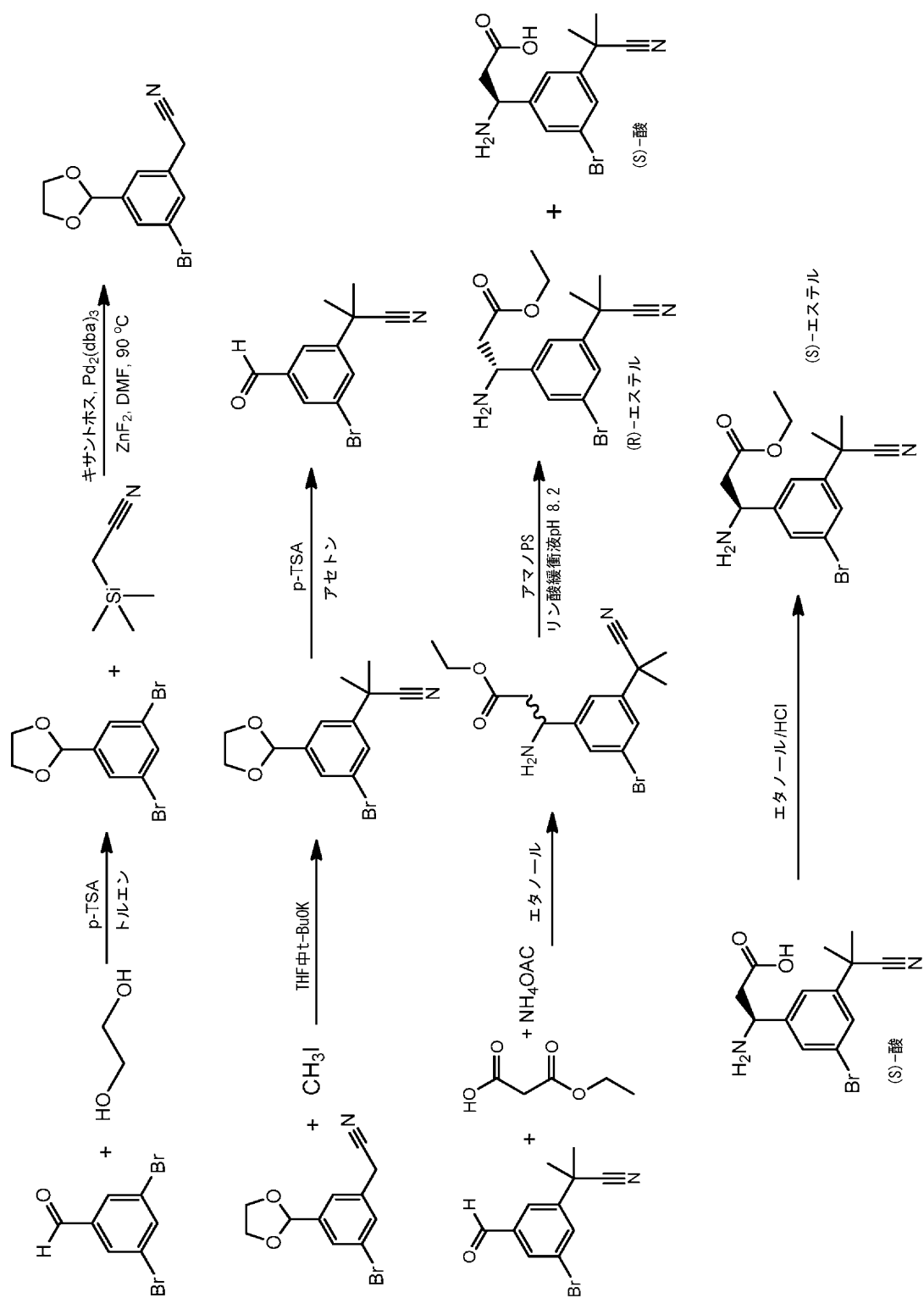


30

【 0 3 4 8 】

以下のスキームは、実施例11の合成において使用される(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)プロピオネートの合成を記述する。

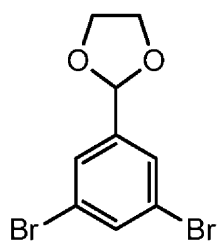




【 0 3 4 9 】

工程A

2-(3,5-ジブロモフェニル)-1,3-ジオキサランの調製



3,5-ジブロモベンズアルデヒド(5.37g、20.37mmol)、エチレングリコール(3.40mL、61.10mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(78mg、0.41mmol)の無水トルエン(30mL)中混合物をディーン-スターク条件下、還流温度で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(25mL)で希釈した。酢酸エチル層を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(25mL)で洗浄した。有機層を除去し、水(1x25mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて無色粘稠液体(6.27g)を得た。液体のGC-MS(CI/メタン)分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

m/z 306 (<sup>79</sup>Br,<sup>79</sup>Br M<sup>+</sup>), m/z 308 (<sup>79</sup>Br,<sup>81</sup>Br M<sup>+</sup>), and m/z 310 (<sup>81</sup>Br,<sup>81</sup>Br M<sup>+</sup>); Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 307.96. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.97-4.10 (m, 4H, 2× -CH<sub>2</sub>-O-), 5.74 (s, 1H, O-CH-O), 7.53 (d, J = 1.80 Hz, 2H), 7.63 (appt, J = 1.80 Hz, 1H)

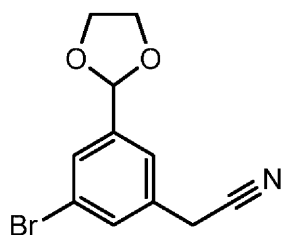
10

液体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 5 0 】

工程B

2-(3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)アセトニトリルの調製



20

2-(3,5-ジブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン(4.g、12.99mmol)、キサントホス(0.15g、0.26mmol)、無水DMF中Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(5.0mL)を含むねじ口付きバイアルにトリメチルシリルアセトニトリル(2.20mL、16.07mmol)を加え、反応混合物を窒素で15分間脱気して橙赤色懸濁液を得た。上記混合物にZnF<sub>2</sub>を窒素雰囲気下に加え、PTFE/シリコンセプタムを含むキャップでバイアルを窒素下で封止した。不均一混合物を油浴中90℃で加熱攪拌して黄緑色懸濁液を得た。反応混合物を90℃で22時間攪拌して濃褐色懸濁液/溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル(100mL)で希釈した。得られた溶液を水(2x75mL)で洗浄した。有機層を除去し、減圧蒸発させ、残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解させ、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて橙赤色粘稠液体(3.65g)を得た。シリカゲルカラム上での、ヘキサン中10~80%酢酸エチルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる粗生成物の精製によって、所望の生成物を淡黄色粘稠液体(1.95g)として得た。液体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 268 (<sup>79</sup>Br M<sup>+</sup>+H)、m/z 270 (<sup>81</sup>Br M<sup>+</sup>+H)、m/z 290 (<sup>79</sup>Br M<sup>+</sup>+Na)およびm/z 292 (<sup>81</sup>Br M<sup>+</sup>+Na); また、GC-MS(EIモード)分析は以下の所望の生成物の質量を示す:

30

m/z

266 (<sup>79</sup>Br M<sup>+</sup>) and m/z 268 (<sup>81</sup>Br M<sup>+</sup>), Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>: 268.11. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>CN), 3.98-4.05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-), 4.06-4.13 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-), 5.75 (s, 1H, O-CH-O), 7.36 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)

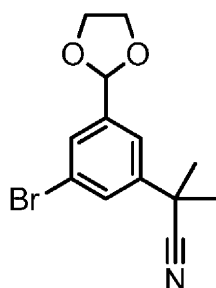
40

液体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 5 1 】

工程C

2-(3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリルの調製

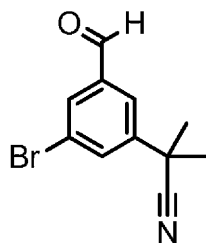


カリウム *tert*-ブトキシドのTHF中1.0M溶液(18mL、18mmol)に2-(3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)アセトニトリル(1.92g、7.16mmol)およびヨードメタン(1.40mL、22.49mmol)の混合物のTHF(10mL)溶液を窒素雰囲気下、-50℃で50～60分かけて加えた。1時間後に冷却浴を取り外し、反応混合物を室温に昇温させ、反応混合物を室温で2時間攪拌して明ベージュ色懸濁液を得た。反応混合物を水(50mL)で反応停止させて橙褐色溶液を得た。THF(約25mL)を減圧除去し、水相を酢酸エチル(3x25mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(1x50mL)、ブライン(1x25mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて橙褐色粘稠液体(1.9836g)を得た。液体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: *m/z* 296 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M+H)、*m/z* 298 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M+H)、*m/z* 318 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M+Na)および*m/z* 320 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M+Na); C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>の計算値: 296.16。粗生成物を次の工程にそのまま使用する。

【0352】

工程D

2-(3-ブロモ-5-ホルミルフェニル)-2-メチルプロパンニトリルの調製



2-(3-ブロモ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル(1.9836g、6.70mmol)のアセトン(25mL)溶液に

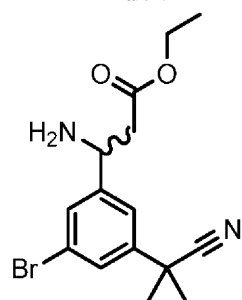
-

トルエンスルホン酸水和物(0.26g、1.36mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌して橙赤色溶液を得た。溶媒を減圧蒸発させて橙褐色残渣を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)と酢酸エチル(50mL)との間で分配し、有機層を除去し、ブライン(1x25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて橙色粘稠液体(2.08g)を得た。シリカゲルカラム上での、*n*-ヘキサン中5～40%酢酸エチルによる溶離を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる粗生成物の精製によって、所望の生成物を淡黄色結晶性固体(0.89g)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: *m/z* 252 (<sup>79</sup>Br<sup>+</sup>M+H)、*m/z* 254 (<sup>81</sup>Br<sup>+</sup>M+H); C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNOの計算値: 252.11。

【0353】

工程E

ラセミのエチル 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製



10

20

30

40

50

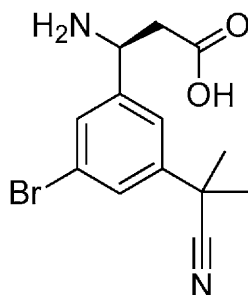
2-(3-ブromo-5-ホルミルフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(0.884g、3.51mmol)、マロン酸モノエチル(1.107g、8.38mmol)および酢酸アンモニウム(1.49g、19.33mmol)の無水エタノール(50mL)溶液を還流温度で8時間加熱して淡黄色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧蒸発させて黄色粘稠液体を得た。残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)と酢酸エチル(50mL)との間で分配し、有機層を除去し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させてアミノエステルの黄色粘稠液体(1.18g)を得た。粗生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 339 (<sup>79</sup>B<sup>r</sup>M+H)、m/z 341 (<sup>81</sup>B<sup>r</sup>M+H)、m/z 361 (<sup>79</sup>B<sup>r</sup>M+Na)およびm/z 363 (<sup>81</sup>B<sup>r</sup>M+Na); C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の計算値: 339.23。LC-MSは副生成物(E)-エチル 3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)アクリレートの質量も示す: m/z 322 (<sup>79</sup>B<sup>r</sup>M+H)およびm/z 324 (<sup>81</sup>B<sup>r</sup>M+H); C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>の計算値: 322.20。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、所望の生成物を無色ガラス状固体として得た。固体を、無水HClガスで飽和した無水エタノール(5mL)に溶解させ、反応混合物を2時間攪拌し、減圧蒸発させて無色結晶性/泡状固体(0.4212g)(HCl塩)を得た。

10

【0354】

工程F

(S)-3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の調製



20

【0355】

ラセミ混合物の酵素分割

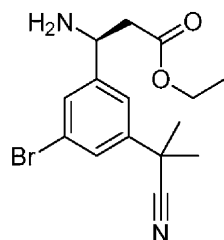
上記工程Eの生成物(421.2mg、1.12mmol)の50mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液(40.0mL)中懸濁液を室温で攪拌し、水層のpHを1.0N NaOH溶液の添加によってpH 8.20に調整した。アマノリパーゼPS(523mg、過剰)を上記懸濁液に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。3日間攪拌後、わずかに混濁した溶液を得た。固体または析出物は得られなかった。所望の(S)-酸は上記水性系に可溶性でありえた。上記混合物をMTBE(2x25mL)で希釈し、反応混合物を室温で15分間攪拌して(R)-エステルを抽出した。水層の減圧蒸発によって、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する淡黄色固体を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の(S)-酸の質量を示す: m/z 311 (<sup>79</sup>B<sup>r</sup>M+H)、m/z 313 (<sup>81</sup>B<sup>r</sup>M+H)、m/z 333 (<sup>79</sup>B<sup>r</sup>M+Na)およびm/z 335 (<sup>81</sup>B<sup>r</sup>M+Na); C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の計算値: 311.17。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~40% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、所望の生成物を無色泡状固体(0.253g)(TFA塩)として得た。

30

【0356】

工程G

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの調製



40

工程Fの生成物を、乾燥HClガスで飽和した無水エタノール(5mL)に溶解させ、反応混合

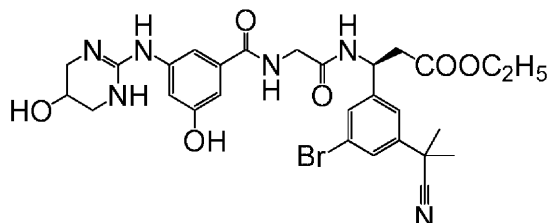
50

物を還流温度で2時間加熱して無色溶液を得た。溶媒の減圧蒸発によって無色ガラス状/粘稠液体を得た。残渣をジエチルエーテル(10mL)でトリチュレートし、減圧蒸発させて無色泡状固体(221mg)(HCl塩)を得た。固体のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  339 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  341 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  361 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  363 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ の計算値: 339.23。

【 0 3 5 7 】

## 工程2

(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

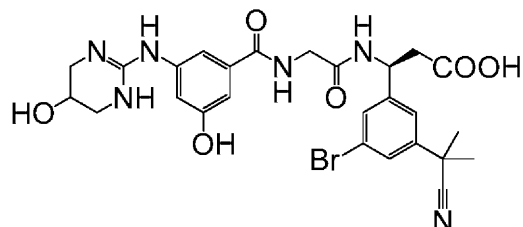


2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(120.8mg、0.39mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(工程1、工程Gの)(145mg、0.039mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(13mg、0.85mmol)の混合物をDMF(3.0mL)およびジクロロメタン(3.0mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(80  $\mu\text{L}$ 、0.52mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  629 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  631 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_6\text{O}_6$ の計算値: 629.50。粗残渣を鹼化(工程3)にそのまま使用する。

【 0 3 5 8 】

## 工程3

(3S)-3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(約0.39mmol)(工程2の)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム一水和物(84mg、2.0mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出して尿素を除去した。水層をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて無色残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例11)を無色凍結乾燥固体(184.0mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  601 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )

、 $m/z$  603 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $m/z$  623 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  625 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{O}_6$ の計算値: 601.45。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.70 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-$ ), 2.74 (d,  $J = 7.20$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 3.17 t(brd, 2H), 3.35 (brdt, 2H), 3.88 (d,  $J = 5.70$  Hz, 2H), 4.09 (appt, 1H), 5.21 (q,  $J = 7.46$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 5.44 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.09 (brs, 2H), 8.58 (d,  $J = 8.10$  Hz, 1H), 8.65 (brt,  $J = 5.80$  Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.01 (brs, 1H), 12.43 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

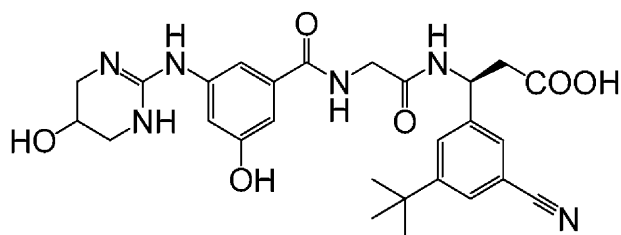
10

固体の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0359】

実施例12

(3S)-3-(3-(tert-ブチル)-5-シアノフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

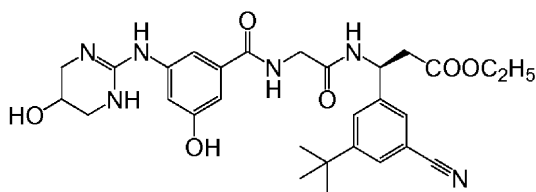


20

【0360】

工程1

(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-シアノフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



30

3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸(実施例A)(152.6mg、0.61mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-シアノフェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例I)(223.5mg、0.61mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(19.6mg、0.128mmol)の混合物をDMF(4mL)およびジクロロメタン(4mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(125  $\mu\text{L}$ 、0.81mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-シアノフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの黄色粘稠残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  565 ( $\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$ の計算値: 564.63。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

40

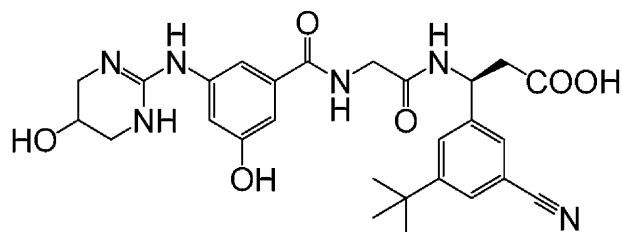
【0361】

工程2

(3S)-3-(3-(tert-ブチル)-5-シアノフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸

50

の調製



工程1の粗(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-シアノフェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-  
 -(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセト  
 アミド)プロパノエート(約0.61mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水  
 酸化リチウム水和物(130mg、3.1mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶  
 媒を減圧蒸発させ、残渣を水(10mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出して尿素  
 を除去した。水層をTFA(CH<sub>3</sub>CN 3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて無色残渣を  
 得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精  
 製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例12)を無色凍結乾燥固体(258.5mg)として得た。  
 生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 537 (M+H)、C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>の  
 計算値: 536.58 生成物の質量: m/z 537 (M+H)、C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 536.58。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.29 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 2.74 (d, J = 7.30

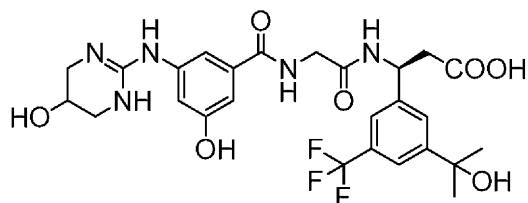
Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.16 (brd, J = 12.20 Hz, 2H), 3.33 (brd, J = 11.70 Hz, 2H),  
 3.88 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 4.09 (appt/m, 1H), 5.23 (q, J = 7.43 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-  
 COOH), 6.75 (brt/m, 1H), 7.11 (appt, 1H), 7.14 (appt, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.72 (brs,  
 2H), 8.08 (s, 2H), 8.56 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H),  
 10.00 (brs, 1H), 12.38 (brs, 1H, -COOH)

生成物の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【0362】

実施例13

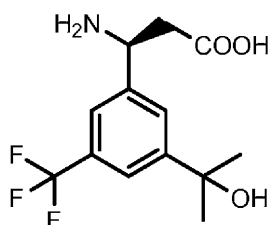
(3S)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)  
 アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフル  
 オロメチル)フェニル)プロパン酸の調製



【0363】

工程1

(S)-3-アミノ-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)  
 プロパン酸の調製



10

20

30

40

50

## 【 0 3 6 4 】

## 実施例Jの酵素分割

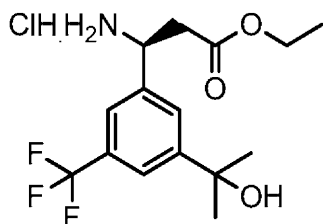
ラセミのエチル 3-アミノ-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例J)(540.4mg、1.52mmol)の水(2.0mL)懸濁液を2.5N NaOH溶液(pH 12)の滴下により塩基性にして濁桃色油状残渣を得た。水相のpHを50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液(40.0mL)の添加によりpH 8.20に調整した。アマノリパーゼPS(607.6mg)を上記懸濁液に加え、反応混合物を室温で63時間攪拌して淡桃色懸濁液を得た。反応混合物をメチルt-ブチルエーテル(MTBE)(50mL)で希釈し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。30分後、(R)-エステルを含有する有機層を分離した。水層の減圧蒸発によって、(S)-酸ならびにアマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する淡黄色ゴム状固体を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の(S)-酸の質量を示す： $m/z$  292 (M+H)、 $m/z$  314 (M+Na)および $m/z$  274 (M+H- $\text{H}_2\text{O}$ )； $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ の計算値：291.27。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~40%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥固体(324mg)(TFA塩)として得た。

10

## 【 0 3 6 5 】

## 工程2

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-トリフルオロメチル-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオネート塩酸塩の調製



20

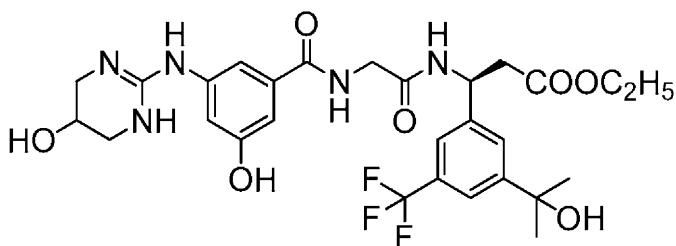
工程1の生成物(324mg)を、無水HClガスで飽和した無水エタノール(10mL)に溶解させ、反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧蒸発させて生成物(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-トリフルオロメチル-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオネート塩酸塩の無色泡状固体(289mg)を得た。(S)-エステルのLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す： $m/z$  320 (M+H)および $m/z$  342 (M+Na)； $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ の計算値：319.22。固体をカップリング反応(工程3)にそのまま使用する。

30

## 【 0 3 6 6 】

## 工程3

(3S)-エチル 3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの調製



40

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(251mg、0.81mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-トリフルオロメチル-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロピオネート塩酸塩(工程2の)(289mg、0.81mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(25mg、0.16mmol)の混合物をDMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。 $\text{N,N}'$ -ジイソプロピルカルボジイミド(166  $\mu\text{L}$ 、1.08mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成

50

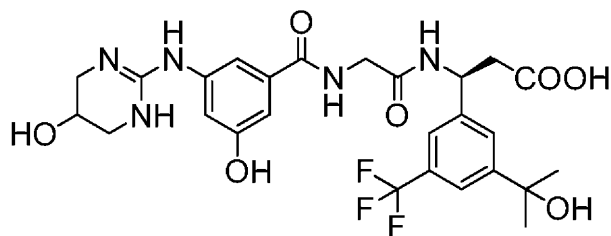


物(3S)-エチル 3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの淡黄色粘稠残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  610 ( $M+H$ )および $m/z$  632 ( $M+Na$ );  $C_{28}H_{34}F_3N_5O_7$ の計算値: 609.59。粗残渣を鹼化(工程4)にそのまま使用する。

【 0 3 6 7 】

#### 工程4

(3S)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の調製



工程3の(3S)-エチル 3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート(0.70mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム一水和物(170mg、4.05mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。残渣を水(20mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出してN,N'-ジイソプロピル尿素を除去した。水層をTFA( $CH_3CN$  3mL中TFA 1mL)で中和し、減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50%  $CH_3CN$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例13)を無色凍結乾燥固体(147mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  582 ( $M+H$ );  $C_{26}H_{30}F_3N_5O_7$ の計算値: 581.54。

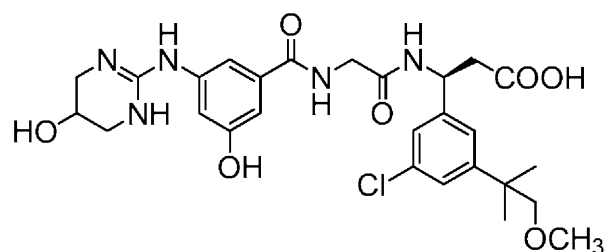
$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  1.44 (s, 6H,  $(CH_3)_2C-OH$ ), 2.75 (d,  $J = 7.70$  Hz, 2H,  $-CH_2-COOH$ ), 3.16 (dt,  $J = 12.10$  and  $3.40$  Hz, 2H), 3.33 (dd,  $J = 12.10$  and  $2.50$  Hz, 2H), 3.87 (d,  $J = 9.60$  Hz, 2H), 4.08 (appt, 1H), 5.27 (q,  $J = 7.50$  Hz, 1H,  $-NH-CH-CH_2-COOH$ ), 6.74 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (dt,  $J = 12.0$  and  $1.5$  Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.69 (brd,  $J = 8.70$  Hz, 2H), 8.10 (brs, 2H), 8.60 (d,  $J = 8.20$  Hz, 1H), 8.63 (brt,  $J = 8.14$  Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.37 (brs, 1H,  $-COOH$ )

試料の $^1H$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 6 8 】

#### 実施例14

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



10

20

30

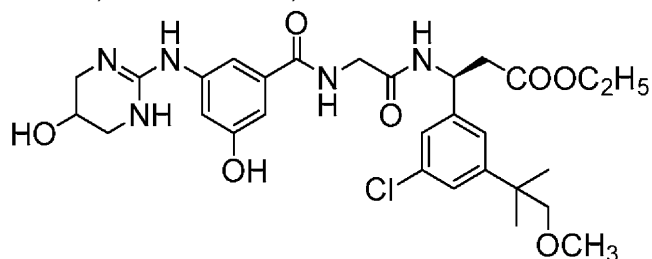
40

50

## 【 0 3 6 9 】

## 工程1

(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



10

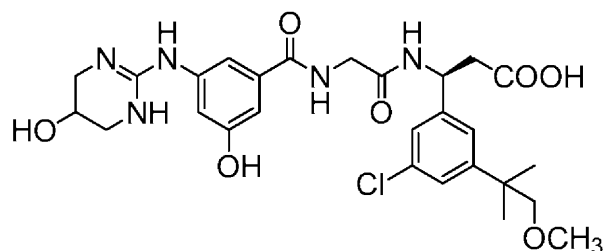
2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(343.5mg、1.11mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例K)(385.2mg、1.11mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(35mg、0.23mmol)の混合物をDMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。未希釈N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(180  $\mu$ L、1.16mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの濁淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 604 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 606 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ ); m/z 626 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )およびm/z 628 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_7$ の計算値: 604.09。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

20

## 【 0 3 7 0 】

## 工程2

(3S)-3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



30

工程1の(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(1.11mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(8mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(234mg、5.58mmol)を加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色結晶性ゴム状残渣を得た。残渣を水(20mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出してN,N'-ジイソプロピル尿素を除去した。水層をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL中TFA 1mL)で中和し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例14)を無色凍結乾燥固体(352.0mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 576 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 578 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ ); m/z 598 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )およびm/z 600 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_7$ の計算値: 576.04。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (s, 6H,  $-(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$ ), 2.70 (d, J = 7.20 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 3.14 (appt, J = 3.90 Hz, 1H), 3.17 (appt, J = 3.50 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.34 (brd, 2H), 3.87 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 4.08 (appt, J = 3.0 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 7.50 Hz, 1H,  $-\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ ), 6.74 (t, J = 2.06 Hz, 1H), 7.11 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.14 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.21 (appt, J = 1.50 Hz, 1H), 7.24 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.29 (appt, J = 1.40 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.51 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.00 (brs, 1H), 12.33 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

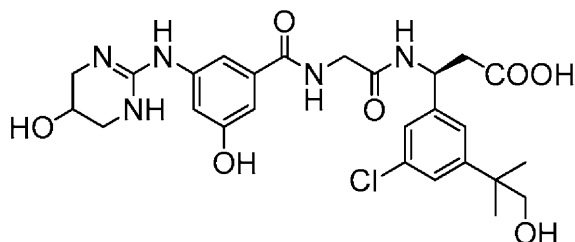
10

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 7 1 】

#### 実施例15

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



20

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)プロパン酸TFA塩(実施例14)(138.4mg、0.20mmol)の無水ジクロロメタン(2.0mL)溶液に、ヨウ化ナトリウムで飽和した15-クラウン-5(267.0mg、1.212mmol)のジクロロメタン(7.0mL)溶液を室温で加え、反応混合物を $-30^\circ\text{C}$  (ドライアイス/ $\text{CH}_3\text{CN}$ )に冷却し、ジクロロメタン中1.0M  $\text{BBr}_3$ 溶液(650  $\mu\text{L}$ 、0.65mmol)を加え、反応混合物を $-30^\circ\text{C}$ で2時間攪拌して橙色懸濁液を得た。2時間後、反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、室温で終夜攪拌して橙淡黄色懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、ジクロロメタン(2x10mL)で洗浄し、減圧乾燥させて淡黄色残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例15)を無色凍結乾燥固体(126.4mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  562 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  564 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  584 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  586 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )、 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_7$ の計算値: 562.01。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.20 (s, 6H,  $-(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), 2.70 (d, J =

40

7.30 Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 3.16 (appdt, J = 12.15 Hz and J = 3.50 Hz, 2H), 3.33 (brd, J = 12.25 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 4.08 (appt, J = 3.10 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 7.64 Hz, 1H,  $-\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ ), 5.42 (brs, 1H), 6.74 (t, J = 2.06 Hz, 1H), 7.11 (appt, J = 1.60 Hz, 1H), 7.13 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.20 (appt, J = 1.54 Hz, 1H), 7.25 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.28 (appt, J = 1.40 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.51 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.90 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.00 (brs, 1H), 12.31 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

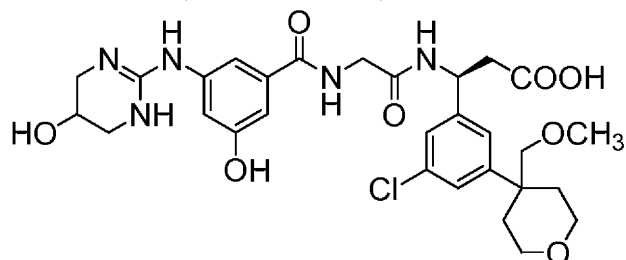
50

試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 7 2 】

実施例16

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

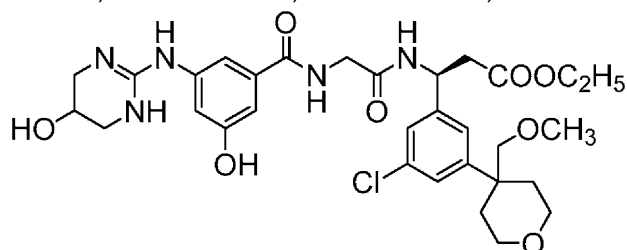


10

【 0 3 7 3 】

工程1

(3S)-エチル 3-(3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



20

2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(277.0mg、0.90mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例L)(342.1mg、0.87mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(28mg、0.18 mmol)の混合物をDMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(180uL、1.16mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの橙淡黄色粘稠残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 646 (<sup>35</sup>ClM+H)およびm/z 648 (<sup>37</sup>ClM+H); C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 646.13。粗残渣を鹸化(工程2)にそのまま使用する。

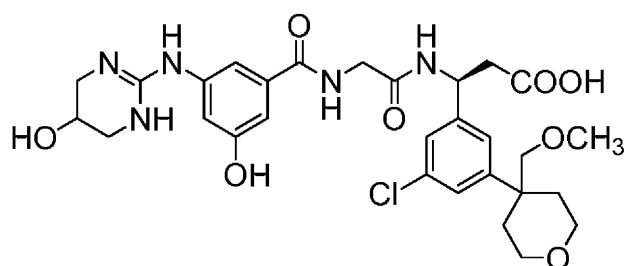
30

【 0 3 7 4 】

工程2

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

40



工程1の(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(0.87mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(8mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(184mg、4.38mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて濁黄色結晶性ゴム状残渣を得た。残渣を水(20mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出してN,N'-ジイソプロピル尿素を除去した。水層をTFA(CH<sub>3</sub>CN 3mL中TFA 1mL)で中和し、減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例16)を無色凍結乾燥固体(343.3mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 618 (<sup>35</sup>ClM+H)および m/z 620 (<sup>37</sup>ClM+H); C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 618.08。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.80-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-(C=)-CH<sub>2</sub>-), 1.94-

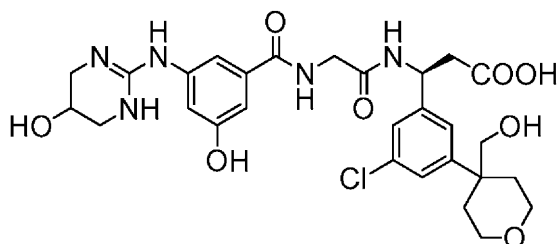
2.04 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-(C=)-CH<sub>2</sub>-), 2.71 (d, J = 7.20 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.12 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.13-3.20 (dt/m, 2H), 3.28-3.42 (dt/m, 4H), 3.62-3.72 (dt/m, 2H), 3.87 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 4.08 (appt, J = 3.16 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.50 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 5.45 (brs, 1H), 6.75 (appt, J = 2.05 Hz, 1H), 7.11 (appt, J = 1.64 Hz, 1H), 7.14 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.40 Hz, 2H), 7.29 (appt, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.52 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 8.64 (appt, J = 5.90 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.34 (brs, 1H, -COOH)

試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 7 5 】

#### 実施例17

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸TFA塩(実施例16)(85.5mg、0.117mmol)の無水ジクロロメタン(2.0mL)溶液に、ヨウ化ナトリウムで飽和した15-クラウン-5(155.0mg、0.702mmol)のジクロロメタン(6.0mL)溶液を室温に加え、反応混合物を-30 (ドライアイス/CH<sub>3</sub>CN)に冷却し、ジクロロメタン中1.0M BBr<sub>3</sub>溶液(350 μL、0.35mmol)を加え、反応混合物

を-30℃で2時間攪拌して橙色懸濁液を得た。2時間後、反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、室温で終夜攪拌して橙淡黄色懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、ジクロロメタン(2 x 10 mL)で洗浄し、減圧乾燥させて淡黄色固体を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~50% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例17)を無色凍結乾燥固体(64.5 mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 604 (<sup>35</sup>ClM+H)、m/z 606 (<sup>37</sup>ClM+H)、m/z 626 (<sup>35</sup>ClM+Na)およびm/z 628 (<sup>37</sup>ClM+Na)、C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 604.05。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.75-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-(C=)-CH<sub>2</sub>-), 1.90-

2.00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-(C=)-CH<sub>2</sub>-), 2.70 (d, J = 7.30 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.12-3.20

10

(dt/m, 4H), 3.25-3.37 (dt/m, 2H), 3.62-3.72 (dt/m, 2H), 3.86 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 4.08

(appt, J = 3.30 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.50 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 5.46 (brs,

1H), 6.75 (appt, J = 1.80 Hz, 1H), 7.11 (appt, J = 1.50 Hz, 1H), 7.14 (appt, J = 1.75

Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 8.10 (brs, 2H), 8.51 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 8.62

(appt, J = 5.80 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.00 (brs, 1H), 12.32 (brs, 1H, -COOH)

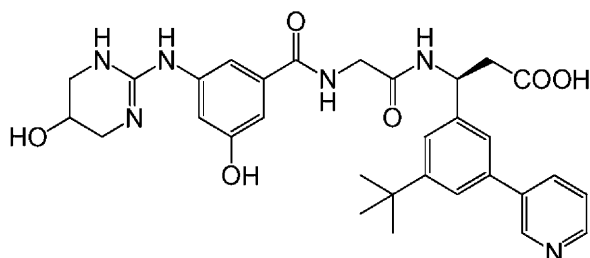
試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 7 6 】

20

実施例18

(3S)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

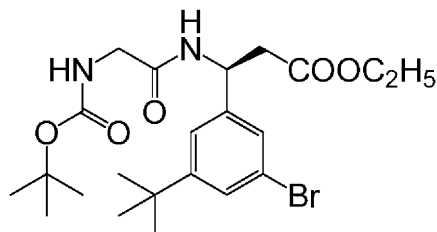


30

【 0 3 7 7 】

工程1

(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエートの調製



40

(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例H)(1.50g, 3.56 mmol)の無水ジクロロメタン(20 mL)溶液にトリエチルアミン(1.0 mL, 7.18 mmol)を窒素雰囲気下、室温に加えた。反応混合物を5分間攪拌後、二炭酸ジ-tert-ブチルを加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエートの無色粘稠/泡状残渣を得た。残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 507 (<sup>79</sup>BrM+Na)、m/z 509 (<sup>81</sup>BrM+Na)、m/z 429 (<sup>79</sup>BrM+H-t-Bu-)、m/z 431 (<sup>81</sup>BrM+H-t-Bu-)、m/z 385 (<sup>79</sup>BrM+H-t-Boc-)およびm/z

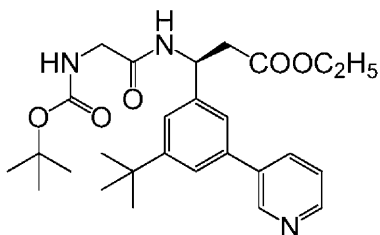
50

387 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}-\text{t}-\text{Boc}-$ );  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_5$  の計算値: 485.41。酢酸エチル/ヘキサンまたはヘプタンで中間体を結晶化する数回の試みにより無色ゴム状固体(1.769g)を得た。ゴム状固体を鈴木カップリング(工程2)にそのまま使用する。

【0378】

#### 工程2

(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエートの調製



10

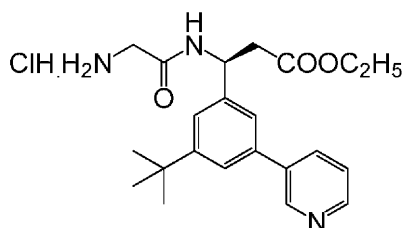
(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエート(工程1の)(268mg、0.55mmol)、ピリジン-3-ボロン酸(137mg、1.12mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (65mg、0.056mmol)の無水DMF(2.5mL)中攪拌混合物に $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (360mg、1.11mmol)の水(1.5mL)中脱気溶液を窒素雰囲気下に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、80 で2時間加熱して灰色懸濁液を得た。反応混合物を減圧蒸発させ、残渣を水(25mL)に溶解させ、混合物を酢酸エチル(2x25mL)で抽出した。有機層を分離し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて中間体生成物(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエートのほぼ無色のゴム状残渣(276mg)を得た。残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  484 (M+H)、 $m/z$  506 (M+Na)、 $m/z$  989 (2M+Na);  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$  の計算値: 483.60。粗残渣を鹼化(工程3)にそのまま使用する。

20

【0379】

#### 工程3

(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



30

(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート(工程2の)(272mg、0.56mmol)のジクロロメタン(2.0mL)溶液にTFAのジクロロメタン中20%溶液(5.0mL)を室温に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  384 (M+H)、 $m/z$  767 (2M+H)および $m/z$  789 (2M+Na);  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$  の計算値: 383.48。残渣をヘプタン(3x10mL)でトリチュレートし、ヘプタン層をデカント除去して $\text{PPh}_3\text{O}$ を除去した。ヘプタン抽出後の残渣を、無水HClガスで飽和した無水エタノール(10.0mL)に溶解させ、還流温度で30分間加熱し、室温に冷却後、溶媒を減圧蒸発させて生成物(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の濁淡黄色固体(244.2mg)を得た。固体をカップリング反応(工程4)にそのまま使用する。

40

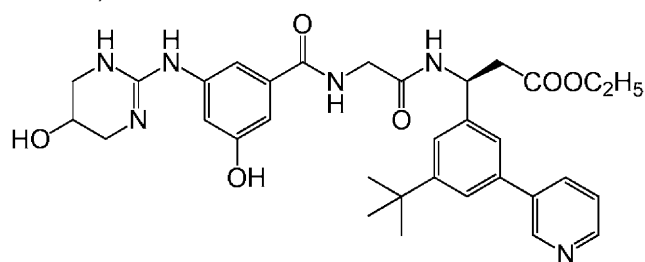
【0380】

#### 工程4

(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5

50

-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

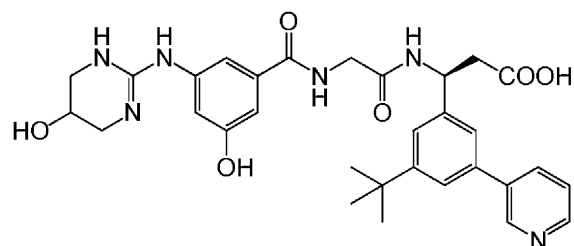


3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ安息香酸(実施例A)(186mg、0.74mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(工程3の)(311mg、0.74mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(23mg、0.15mmol)の混合物をDMF(3mL)およびジクロロメタン(3mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して無色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(125  $\mu$ L、0.81mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 617 (M+H)およびm/z 309 (M/2+H); の計算値 $C_{33}H_{40}N_6O_6$ : 616.71。粗残渣を水酸化リチウムによる鹸化(工程5)にそのまま使用する。

【0381】

工程5

(3S)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(工程4の)(74mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(156mg、3.72mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を水(10mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出して尿素を除去した。水層をTFA( $CH_3CN$  3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡黄橙色粘稠残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60%  $CH_3CN$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例18)を無色凍結乾燥固体(198.7mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 589 (M+H)およびm/z 295 (M/2+H);  $C_{31}H_{36}N_6O_6$ の計算値: 588.65。



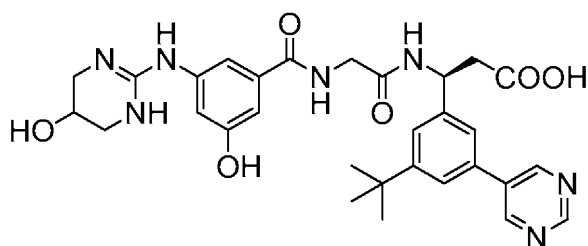
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.34 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 2.77 (d,  $J = 7.00$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-COOH}$ ), 3.15 (dt,  $J = 12.50$  Hz and  $3.50$  Hz, 2H), 3.33 (d,  $J = 12.20$  Hz, 2H), 4.08 (t,  $J = 3.50$  Hz, 1H), 5.31 (q,  $J = 7.60$  Hz, 1H,  $-\text{NH-CH-CH}_2\text{-COOH}$ ), 6.75 (t,  $J = 2.05$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 1.62$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 1.82$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 1.37$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 1.45$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 1.69$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.05$  Hz and  $5.0$  Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.35 (dt,  $J = 8.05$  Hz and  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.55 (brd,  $J = 8.40$  Hz, 1H), 8.66 (t,  $J = 6.10$  Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J = 5.10$  Hz and  $J = 1.4$  Hz, 1H), 9.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.01 (brs, 1H), 12.36 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

固体の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 8 2 】

実施例19

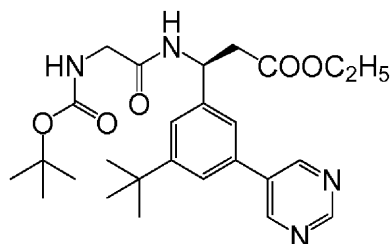
(3S)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



【 0 3 8 3 】

工程1

(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)プロパノエートの調製



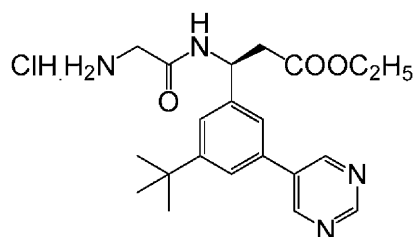
(S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(tert-ブチル)フェニル)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)プロパノエート(実施例18、工程1)(314mg、0.65mmol)、ピリミジン-5-ボロン酸(161mg、1.30mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(81mg、0.07mmol)の無水DMF(2.5mL)中攪拌混合物にCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(424mg、1.30mmol)の水(1.5mL)中脱気溶液を窒素雰囲気下に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、80 で2時間加熱して黒褐色懸濁液を得た。反応混合物を減圧蒸発させ、残渣を水(25mL)に溶解させ、混合物を酢酸エチル(2x25mL)で抽出した。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて中間体生成物(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)プロパノエートの橙黄色ゴム状残渣(273mg)を得た。残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 992 (2M+Na); m/z 485 (M+H)、m/z 507 (M+Na)、m/z 429 (M+H-t-Bu-)およびm/z 385 (M+H-t-Boc-); C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 484.59。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

【 0 3 8 4 】

工程2

(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェ

ニル)プロパノエート塩酸塩の調製

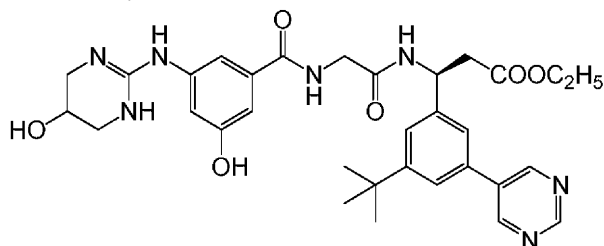


(S)-エチル 3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)プロパノエート(工程1の)(266mg、0.55mmol)のジクロロメタン(2.0mL)溶液にTFAのジクロロメタン中20%溶液(5.0mL)を室温に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡橙色ゴム状残渣を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 385 (M+H)、m/z 407 (M+Na)、m/z 769 (2M+H)およびm/z 791 (2M+Na);  $C_{21}H_{28}N_4O_3$ の計算値: 384.47。残渣をヘプタン(3x10mL)でトリチュレートし、ヘプタン層をデカント除去して $PPh_3O$ を除去した。3回のヘプタン抽出後の残渣を、無水HClガスで飽和した無水エタノール(10.0mL)に溶解させ、還流温度で30分間加熱し、室温に冷却後、溶媒を減圧蒸発させて生成物(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の淡黄色微結晶性固体(176.4mg)を得た。固体をカップリング反応(工程3)にそのまま使用する。

【0385】

工程3

(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

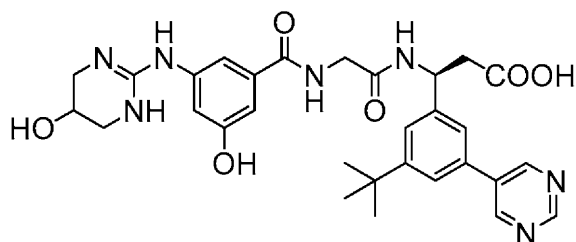


3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸(実施例A)(45mg、0.18mmol)、(S)-エチル 3-(2-アミノアセトアミド)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(工程2の)(75.4mg、0.18mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(6mg、0.039mmol)の混合物をDMF(2mL)およびジクロロメタン(2mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色溶液を得た。未希釈N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(40  $\mu$ L、0.26mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 618 (M+H)、m/z 640 (M+Na)およびm/z 309 (M/2+H);  $C_{32}H_{39}N_7O_6$ の計算値: 617.70。粗残渣を水酸化リチウムによる鹼化(工程4)にそのまま使用する。

【0386】

工程4

(3S)-3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-(tert-ブチル)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(工程3の)(0.18mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL) 10  
中懸濁液に水酸化リチウム水和物(38mg、0.91mmol)を加え、反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を水(20mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出して尿素を除去した。水層をTFA(CH<sub>3</sub>CN 3mL中1mL)で中和し、混合物を減圧蒸発させて淡黄橙色粘稠残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60% CH<sub>3</sub>CNの勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例19)を無色凍結乾燥固体(128.4mg)として得た。生成物のLC/MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 590 (M+H)およびm/z 295 (M/2+H); C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 589.64。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.34 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-), 2.77 (d, J = 7.50

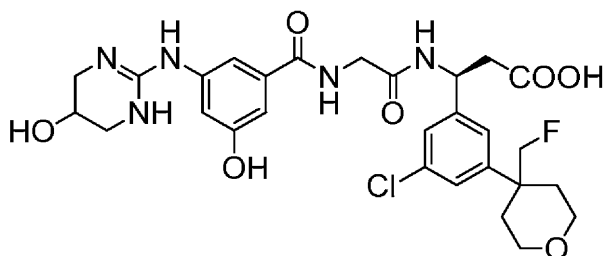
Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-COOH), 3.10-3.20 (brdt, 2H), 3.28-3.38 (brdt, 2H), 4.08 (t, J = 3.33 20  
Hz, 1H), 5.31 (q, J = 7.55 Hz, 1H, -NH-CH-CH<sub>2</sub>-COOH), 6.74 (t, J = 2.05 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.66 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 1.82 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.45 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 1.40 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.68 Hz, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.54 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.67 (t, J = 6.05 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.08 (brs, 1H, -COOH)

固体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 8 7 】

実施例20

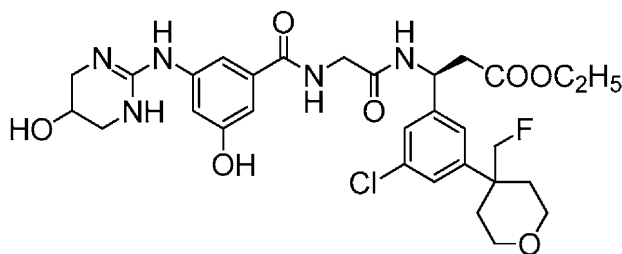
(3S)-3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製 30



【 0 3 8 8 】

工程1

(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製 40

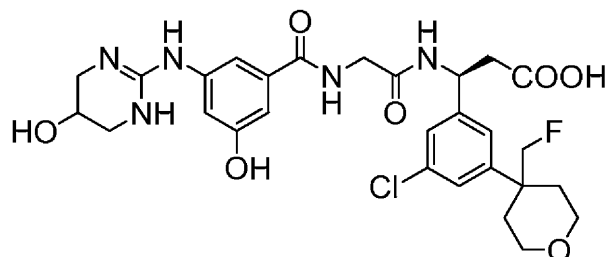


2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(45.0mg、0.146mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(実施例M)(55.5mg、0.146mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(5mg、0.033mmol)の混合物をDMF(2mL)およびジクロロメタン(2mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(35  $\mu$ L、0.226mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 634 ( $^{35}\text{Cl}$ M+H)、m/z 636 ( $^{37}\text{Cl}$ M+H)、m/z 656 ( $^{35}\text{Cl}$ M+Na)およびm/z 658 ( $^{37}\text{Cl}$ M+Na);  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClFNO}_7$ の計算値: 634.10。粗残渣を鹼化(工程2)にそのまま使用する。

#### 【0389】

##### 工程2

(3S)-3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(工程1の)(0.146mmol)のアセトニトリル/水の1:1混合物(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(32mg、0.763mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色結晶性ゴム状残渣を得た。残渣を水(20mL)に溶解させ、ジクロロメタン(2x25mL)で抽出してN,N'-ジイソプロピル尿素を除去した。水層をTFA( $\text{CH}_3\text{CN}$  3mL中TFA 1mL)で中和し、減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得た。粗生成物を、0.05% TFAを含有する水中10~60%  $\text{CH}_3\text{CN}$ の勾配を用いる逆相HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物(実施例20)を無色凍結乾燥固体(50.5mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 606 ( $^{35}\text{Cl}$ M+H)およびm/z 608 ( $^{37}\text{Cl}$ M+H);  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClFNO}_7$ の計算値: 606.04。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.48-1.68 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ ), 1.68-1.82 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ ), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.88-3.02 (m, 2H), 3.16 (dt,  $J = 12.36$  Hz and  $3.80$  Hz, 2H), 3.34 (brd,  $J = 12.00$  Hz, 2H), 3.42-3.54 (dt/m, 2H), 3.66-3.75 (dt/m, 2H), 3.86 (d,  $J = 5.90$  Hz, 2H), 4.08 (appt,  $J = 3.30$  Hz, 1H), 5.16 (q,  $J = 7.40$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), 5.54 (brs, 1H), 6.75 (t,  $J = 2.06$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 1.65$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 1.84$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 5.50$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 1.66$  Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.38 (brs, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.15$  Hz, 1H), 8.61 (t,  $J = 5.83$  Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.33 (brs, 1H,  $-\text{COOH}$ )

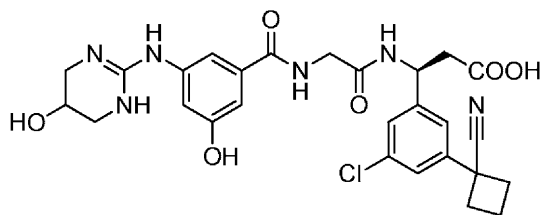
10

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは生成物の示唆された構造と一致していた。

【 0 3 9 0 】

実施例21

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

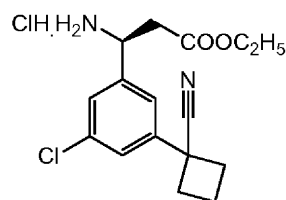


20

【 0 3 9 1 】

工程1

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

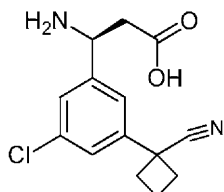


30

【 0 3 9 2 】

パートA

ラセミ混合物の酵素リパーゼ触媒加水分解による(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパン酸の調製



40

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエート(実施例N)(911.4mg、2.971mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液(35mL)中懸濁液を攪拌した。水相のpHを1N NaOH溶液および50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液の添加によりpH 8.25に調整した。アマノリパーゼPS(981.5mg)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌した。5日間攪拌後の反応混合物をMTBE(25mL)で希釈し、混合物を室温で15分間攪拌した。水層およびMTBE層を分離し、水層をMTBE(1x25mL)で抽出した。一緒にしたMTBE層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し

50

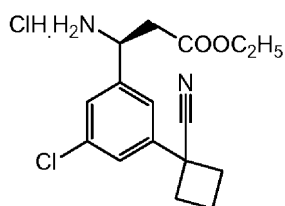
、減圧蒸発させて淡黄色粘稠液体(477.3mg)を得た。液体のLC-MS分析は以下の(R)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  307 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  309 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  329 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  331 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ の計算値: 306.79。MTBE抽出後の水層を減圧蒸発させて、(S)-COOH、アマノリパーゼ-PSおよびリン酸緩衝液を含有する無色～淡黄色のゴム状残渣(1.9965g)を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパン酸の質量を示す:  $m/z$  279 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  281 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  301 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  303 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )、 $m/z$  557 ( $^{35}\text{Cl}^+, ^{35}\text{Cl}^+2\text{M}+\text{Na}$ )、 $m/z$  559 ( $^{35}\text{Cl}^+, ^{37}\text{Cl}^+2\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  561 ( $^{37}\text{Cl}^+, ^{37}\text{Cl}^+2\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ の計算値: 278.73。粗残渣を、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコールによるエステル化(工程B)にその

10

【0393】

パートB

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



20

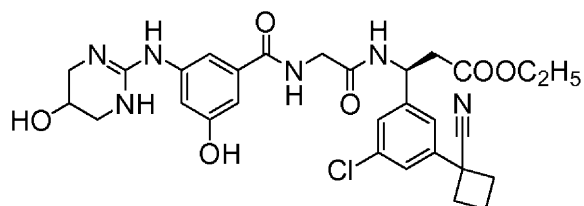
(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパン酸(約1.485mmol、粗残渣)、アマノリパーゼ-PSおよびリン酸緩衝液を含有する上記工程Aの残渣の無水エチルアルコール(5mL)懸濁液に、無水HClガスで飽和した無水エタノール(15mL)を加え、反応混合物を窒素下、還流温度で2時間加熱して、無色懸濁液を含有する明褐色溶液を得た。溶媒を減圧蒸発させて粗生成物の褐色粘稠液体(1.9965g)を得た。粗生成物を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10～60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製した。純粋な画分を一緒に混合し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得た。残渣を、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコール(5mL)に溶解させ、室温で5分間攪拌し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得て、ジエチルエーテル(5mL)でトリチュレートし、減圧蒸発させて淡黄色泡状固体(345.2mg)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  307 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  309 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  329 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  331 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ の計算値: 306.79。

30

【0394】

工程2

(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



40

2-(3-ヒドロキシ-5-(5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(314.5mg、1.02mmol)、エチル (S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(上記工程1の)(345.15mg、1.006mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(31.2mg、0.204mmol)の混合物をDMF/DCMの混合物(1:1)(8mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液

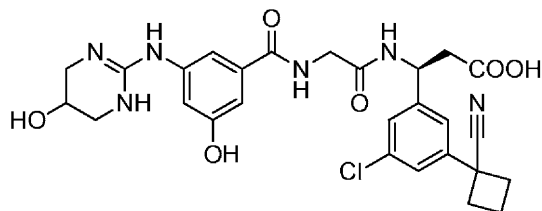
50

を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(225  $\mu$ L、1.453mmol)を上記懸濁液に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜(19時間)攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄橙色ゴム状残渣を得た。ゴム状残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの質量を示す: m/z 597 ( $^{35}\text{Cl}$ M+H)、m/z 599 ( $^{37}\text{Cl}$ M+H)、m/z 619 ( $^{35}\text{Cl}$ M+Na)およびm/z 621 ( $^{37}\text{Cl}$ M+Na);  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_6$ の計算値: 597.06。粗残渣を水酸化リチウム-水和物による鹼化(工程3)にそのまま使用する。

【0395】

### 工程3

(3S)-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノ酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(上記工程2の)(1.006mmol、粗残渣)のアセトニトリル/水の混合物(1:1)(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム-水和物(212mg、5.052mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜(16時間)攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得た。残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)と共に攪拌した。DCM層を除去し、LC-MSによってDIPU、副生成物およびベースライン不純物のみを示すと分析された後に廃棄した。水層をTFA(ACN 3mL中1mL)で酸性化し、減圧蒸発させて淡色粘稠残渣を得た。粗残渣を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製した。純粋な画分を一緒に混合し、減圧蒸発させて、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥粉末(305mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-3-(3-クロロ-5-(1-シアノシクロブチル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノ酸の質量を示す: m/z 569 ( $^{35}\text{Cl}$ M+H)およびm/z 571 ( $^{37}\text{Cl}$ M+H);  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_6$ の計算値: 569.01。

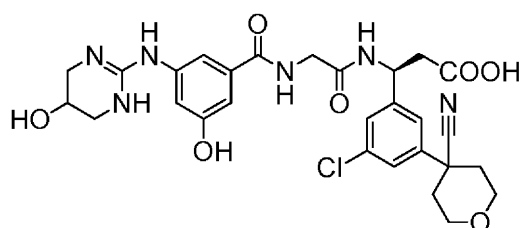
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.94-2.06 (m, 1H), 2.20-2.34 (dp, J = 11.3, 8.8 Hz, 1H), 2.55-2.80 (m, 6H), 3.16 (dt, J = 12.3, 3.6 Hz, 2H), 3.28-3.38 (dd/m, 2H), 3.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 7.5, 1H), 5.43 (brs, 1H), 6.74 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 12.0 and 1.5 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 2.1, 1.2 Hz, 3H), 8.12 (brs, 2H), 8.57 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.65 (brt, J = 8.2 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.38 (brs, 1H)

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは所望の標記生成物の構造と一致していた。

【0396】

### 実施例22

(3S)-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノ酸の調製

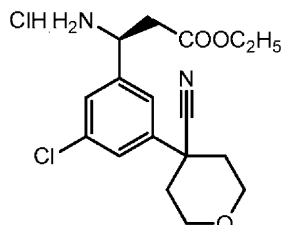


## 【 0 3 9 7 】

## 工程1

エチル (S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

10

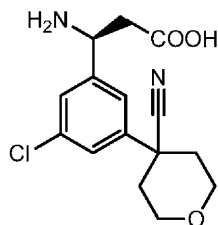


## 【 0 3 9 8 】

## パートA

20

ラセミ混合物の酵素リパーゼ触媒加水分解による(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパン酸の調製



rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート(実施例0)(943.4mg、2.801mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液(35mL)中懸濁液を攪拌し、水相のpHを1N NaOH溶液および50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液の添加によりpH 8.32に調整した。アマノリパーゼPS(1.0276g)を加え、反応混合物を室温で5日間攪拌した。反応混合物をMTBE(25mL)で希釈し、混合物を室温で15分間攪拌した。水層およびMTBE層を分離し、水層をMTBE(1x25mL)で抽出した。MTBE層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠液体(530.6mg)を得た。液体のLC-MS分析は以下の(R)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  337 ( $^{35}\text{Cl}$ M+H)、 $m/z$  339 ( $^{37}\text{Cl}$ M+H)、 $m/z$  359 ( $^{35}\text{Cl}$ M+Na)および $m/z$  361 ( $^{37}\text{Cl}$ M+Na);  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ の計算値: 336.81。

30

## 【 0 3 9 9 】

MTBE抽出後の水層の減圧蒸発により、(S)-COOH、アマノリパーゼ-PSおよびリン酸緩衝液を含有する無色～淡黄色のゴム状/フレーク状残渣(1.8270g)を得た。残渣のLC-MS分析は以下の(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパン酸の質量を示す:  $m/z$  309 ( $^{35}\text{Cl}$ M+H)、 $m/z$  311 ( $^{37}\text{Cl}$ M+H)、 $m/z$  331 ( $^{35}\text{Cl}$ M+Na)および $m/z$  333 ( $^{37}\text{Cl}$ M+Na)、 $m/z$  617 ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ 2M+Na)、 $m/z$  619 ( $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ 2M+Na)および $m/z$  621 ( $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ 2M+Na)。上記粗残渣を、(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩を合成するためのエステル化(工程B)にそのまま使用する。

40

## 【 0 4 0 0 】

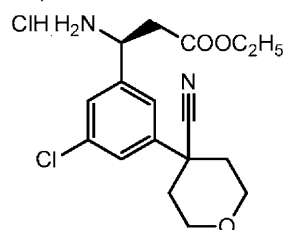
## パートB

エチル (S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

50



ル)プロパノエート塩酸塩の調製

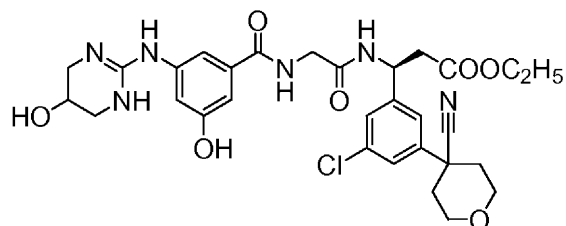


(S)-COOH(1.4mmol)、アマノリパーゼ-PSおよびリン酸緩衝液を含有する上記工程Aの粗生成物の無水エチルアルコール(5mL)懸濁液に、無水HClガスで飽和した無水エタノールを加え、反応混合物を窒素下、還流温度で6時間加熱して、無色懸濁液を含有する明褐色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、濾過して不溶性懸濁液を除去した。濾液を減圧蒸発させて褐色粘稠液体(2.054g)を得た。上記粗生成物を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を淡黄色粘稠残渣として得た。残渣を、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコール(5mL)に溶解させ、室温で5分間攪拌し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得て、ジエチルエーテル(5mL)でトリチュレートし、減圧蒸発させて淡桃色泡状固体(314.3mg)を得た。泡状の固体LC-MS分析は以下の所望の生成物(S)-エチル-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエートの質量を示す: m/z 337 ( $^{35}\text{Cl}$  M+H)、m/z 339 ( $^{37}\text{Cl}$  M+H)、m/z 359 ( $^{35}\text{Cl}$  M+Na)およびm/z 361 ( $^{37}\text{Cl}$  M+Na);  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ の計算値: 336.81。

【0401】

工程2

(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



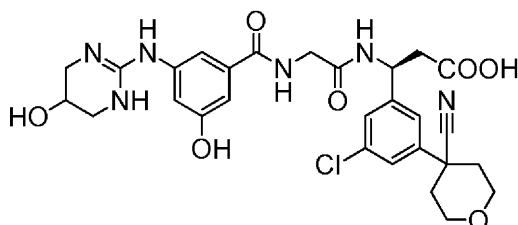
2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(264.7mg、0.859mmol)、(S)-エチル-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(上記工程1の)(314.3mg、0.842mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(27.4mg、0.179mmol)の混合物をDMF/DCMの混合物(1:1)(8mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。未希釈のN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(175  $\mu\text{L}$ 、1.13mmol)を上記懸濁液に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの質量を示す: m/z 627 ( $^{35}\text{Cl}$  M+H)およびm/z 629 ( $^{37}\text{Cl}$  M+H);  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_6\text{O}_7$ の計算値: 627.09。粗残渣を水酸化リチウム水和物による鹸化(工程3)にそのまま使用する。

【0402】

工程3

(3S)-3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

ド) アセトアミド) プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(上記工程2の)(0.842mmol、粗残渣)のアセトニトリル/水の混合物(1:1)(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(180.0mg、4.289mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得た。残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)と共に攪拌した。水層を分離し、TFA(ACN 3mL中1mL)で酸性化し、減圧蒸発させて淡橙色粘稠残渣を得た。粗残渣を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥粉末(305 mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  599 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  601 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_7$ の計算値: 599.03。

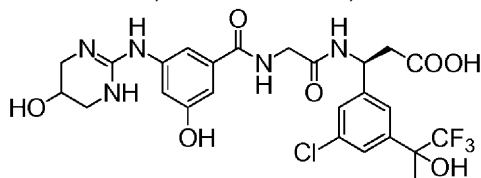
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.00-2.18 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.16 (dt,  $J = 12.3, 3.5$  Hz, 2H), 3.33 (brd,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.57-3.74 (m, 2H), 3.87 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.08 (appt, 1H), 5.22 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.12 (dt,  $J = 12.0$  and  $1.5$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 8.11 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 8.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.66 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.39 (brs, 1H)

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは所望の標記生成物の構造と一致していた。

【0403】

実施例23

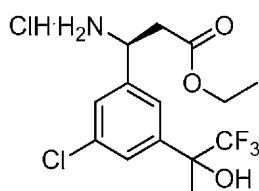
(3S)-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



【0404】

工程1

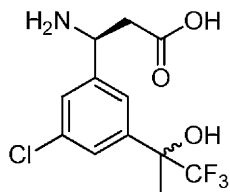
(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



【0405】

## パートA

ラセミ混合物の酵素リパーゼ触媒加水分解による(3S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の調製

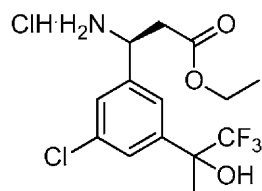


rac-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート(実施例P)(1121.5mg、3.301mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液(40.0 mL)中懸濁液を室温で攪拌し、水層のpHを1.0N NaOH溶液の添加によりpH 8.34に調整した。アマノリパーゼ(1.20g)を上記懸濁液に加え、反応混合物を室温で攪拌した。室温で6日間攪拌後、反応混合物をMTBE(25mL)で希釈し、反応混合物を室温で攪拌して(R)-エステルを抽出した。水層およびMTBE層を分離し、無色懸濁液/析出物を含有する水層をメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)(1x25mL)で抽出した。一緒にしたMTBE層を水(1x25mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて黄橙色粘稠液体(502.0mg)を得た。液体のLC-MS分析は以下の(3R)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの質量を示す: m/z 340 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 342 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 362 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )およびm/z 364 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3$ の計算値: 339.74。水層を減圧蒸発させて、(S)-COOH、アマノリパーゼ-PSおよびリン酸緩衝液を含有する無色～淡黄色の固体(2.2231g)を得た。また、残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の質量を示す: m/z 312 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 314 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )、m/z 334 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ )およびm/z 336 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_3$ の計算値: 311.68。上記粗残渣を、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩を合成するための、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコールによるエステル化(工程B)にそのまま使用する。

【0406】

## パートB

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製



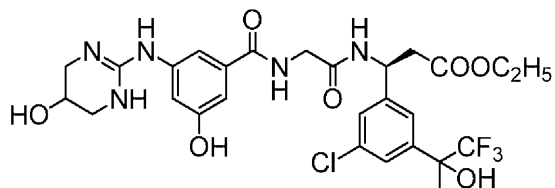
(S)-酸、アマノリパーゼおよびリン酸緩衝液塩を含有する上記工程Aの粗生成物の無水エチルアルコール(5mL)懸濁液に、無水HClガスで飽和した無水エタノール(15mL)を加え、反応混合物を窒素下、還流温度で加熱して、無色～灰色の懸濁液を含有する褐色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、濾過して不溶性懸濁液を除去した。濾液を減圧蒸発させて褐色の泡状-ゴム状の残渣(2.45g)を得た。粗生成物を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10～60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製した。純粋な画分を一緒に混合し、減圧蒸発させて淡黄色泡状粘稠残渣(771.0mg)を得た。残渣を、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコール(10mL)に溶解させ、還流温度で10分間加熱し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得た。残渣をジエチルエーテル(10mL)でトリチュレートし、減圧蒸発させて淡黄色泡状固体(622.0mg)を得た。泡状固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの質量を示す: m/z 340 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )

$^1\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  342 ( $^{37}\text{Cl}^1\text{M}+\text{H}$ ),  $m/z$  362 ( $^{35}\text{Cl}^1\text{M}+\text{Na}$ ) および  $m/z$  364 ( $^{37}\text{Cl}^1\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3$  の計算値: 339.74。

【 0 4 0 7 】

## 工程2

(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



10

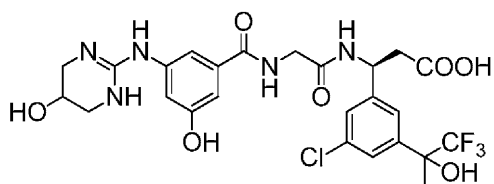
2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(328.3mg、1.065mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(上記工程1の)(364.2mg、0.968mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(31.5mg、0.206mmol)の混合物をDMF/DCMの混合物(1:1)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(210  $\mu\text{L}$ 、1.356mmol)を上記懸濁液に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜(19時間)攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  630 ( $^{35}\text{Cl}^1\text{M}+\text{H}$ ) および  $m/z$  632 ( $^{37}\text{Cl}^1\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_7$  の計算値: 630.01。粗残渣を水酸化リチウム水和物による鹸化(工程3)にそのまま使用する。

20

【 0 4 0 8 】

## 工程3

(3S)-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



30

(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(上記工程2の)(0.968mmol、粗残渣)のアセトニトリル/水の混合物(1:1)(8mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(203.1mg、4.84mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜(15時間)攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得た。残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)と共に攪拌した。DCM層を除去し、LC-MSによる分析後に廃棄した。水層をTFA(ACN 3mL中1mL)で中和し、減圧蒸発させて淡色粘稠残渣を得た。粗残渣を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥粉末(439.2mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の質量を示す。

40

$m/z$  602 ( $^{35}\text{Cl}$  M+H) and  $m/z$  604 ( $^{37}\text{Cl}$  M+H); Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_7$ : 601.96.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.69 (s, 3H), 2.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.16 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 3.33 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.87 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 5.21 (appq, 1H), 5.45 (brs, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 7.12 (dt/m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (brs, 2H), 8.14 (brs, 2H), 8.58 (dd/m, 1H), 8.63 (brt, 1H), 9.67 (brs, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.40 (brs, 1H)

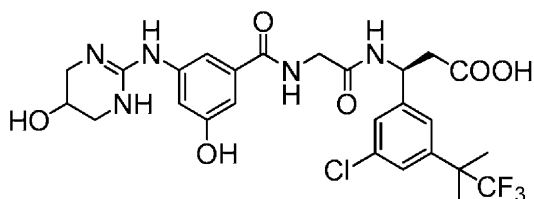
試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは所望の標記生成物の構造と一致していた。

10

【 0 4 0 9 】

#### 実施例24

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製

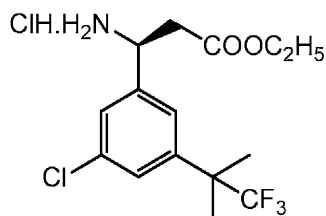


20

【 0 4 1 0 】

#### 工程1

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

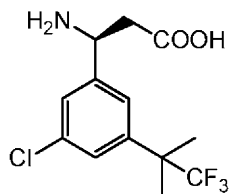


30

【 0 4 1 1 】

#### パートA

ラセミ混合物の酵素リパーゼ触媒加水分解による(S)-3-アミノ-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の調製



40

rac-エチル 3-アミノ-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート(実施例Q)(921.7mg、2.729mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液(40mL)中懸濁液を攪拌した。水相のpHを1N NaOH溶液および50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液の添加によりpH 8.32に調整した。アマノリパーゼPSセパシア菌(*Burkholderia cepacia*)(1.15g)を上記反応混合物に加え、反応混合物を室温で攪拌した。7日間攪拌後の反応混合物をMTBE(25mL)で希釈し、室温で15分間攪拌し、混合物を濾過して析出固体を除去した。固体をアセトン(2x25mL)で洗浄し、減圧乾燥させて白色粉末(252.8mg)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物(S)-3-アミノ-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の質量を示す:  $m/z$  310 ( $^{35}\text{Cl}$  M+H)、 $m/z$  312 ( $^{37}\text{Cl}$  M+H)、 $m/z$  332 ( $^{35}$

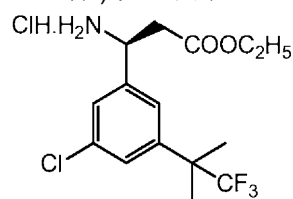
50

$^{37}\text{ClM}+\text{Na}$ ) および  $m/z$  334 ( $^{37}\text{ClM}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_2$  の計算値: 309.71。水層および MTBE 層を分離し、水層を MTBE (1x25mL) で抽出した。一緒にした MTBE 層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠液体 (465mg) を得た。液体の LC-MS 分析は以下の (R)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  338 ( $^{35}\text{ClM}+\text{H}$ )、 $m/z$  340 ( $^{37}\text{ClM}+\text{H}$ )、 $m/z$  360 ( $^{35}\text{ClM}+\text{Na}$ ) および  $m/z$  362 ( $^{37}\text{ClM}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2$  の計算値: 337.77。MTBE 抽出後の水層を減圧蒸発させて、(S)-COOH、アマノリパーゼ-PS および リン酸緩衝液を含有する無色～淡黄色のゴム状残渣 (1.9845g) を得た。残渣を水とアセトニトリルとの混合物でトリチュレートして無色析出物を得て、濾過し、水およびアセトニトリルで洗浄し、減圧乾燥させて (S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸の無色微結晶性固体 (146.3mg、第2の処理単位) を得た。第2の処理単位の除去後の濾液を減圧蒸発させて、(S)-COOH、アマノリパーゼ-PS および リン酸緩衝液を含有する無色ゴム状残渣を得た。残渣を、Biotage 40+M (100g) C18HS カラム上での、0.05% TFA を含有する水中 10～60% アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取 HPLC で精製した。純粋な画分を一緒に混合し、減圧蒸発させて無色結晶性固体 (46.4mg、第3の処理単位) を得た。

#### 【0412】

##### パートB

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

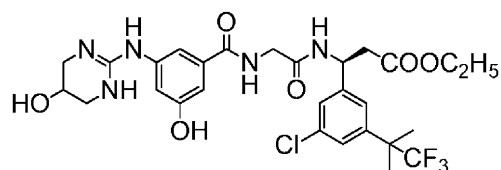


(S)-3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパン酸 (上記工程Aの) (252.8mg、0.816mmol) の無水エチルアルコール (5mL) 懸濁液に、無水 HCl ガスで飽和した無水エタノール (10mL) を加え、反応混合物を還流温度で 4 時間加熱して無色溶液を得た。溶媒を減圧除去して無色ゴム状固体を得た。固体をジエチルエーテル (2x5mL) で数回スラリー化した。溶媒をデカント除去した後、残渣を減圧乾燥させて所望の (S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩を淡黄色泡状固体 (293.76mg) として得た。固体の LC-MS 分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  338 ( $^{35}\text{ClM}+\text{H}$ )、 $m/z$  340 ( $^{37}\text{ClM}+\text{H}$ )、 $m/z$  360 ( $^{35}\text{ClM}+\text{Na}$ ) および  $m/z$  362 ( $^{37}\text{ClM}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2$  の計算値: 337.77。

#### 【0413】

##### 工程2

(3S)-エチル 3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製



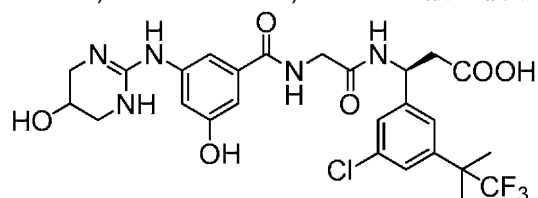
2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸 (実施例B) (242mg、0.785mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)プロパノエート塩酸塩 (上記工程1の) (293.76mg、0.785mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (24.1mg、0.157mmol) の混合物を DMF/DCM の混合物 (1:1) (8mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で 10 分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (170  $\mu\text{L}$ 、1.098mmol)

1)を上記懸濁液に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜(19時間)攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色粘稠ゴム状残渣(917.0mg)を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-エチル 3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  628 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  630 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_6$ の計算値: 628.04。粗残渣を水酸化リチウム-水和物による鹼化(工程3)にそのまま使用する。

【 0 4 1 4 】

### 工程3

(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(上記工程2の)(0.785mmol、粗残渣)のアセトニトリル/水の混合物(1:1)(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム-水和物(165mg、3.932mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得て、残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)と共に15分間攪拌した。水層を分離し、TFA(ACN 3mL中1mL)で酸性化し、減圧蒸発させて淡色粘稠残渣を得た。粗残渣を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥粉末(277.7mg)として得た。残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-3-(3-(3-クロロ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の質量を示す:  $m/z$  600 ( $^{35}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  602 ( $^{37}\text{Cl}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_6$ の計算値: 599.99。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.55 (s, 6H), 2.72 (dd,  $J = 7.9, 3.4$  Hz, 2H), 3.16 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 3.34 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 3.86 (appt, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 5.22 (q,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 6.75 (brs, 1H), 7.12 (dd,  $J = 11.0, 3.2$  Hz, 2H), 7.42 (dd,  $J = 11.0, 3.2$  Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.57 (brd, 1H), 8.64 (brm, 1H), 9.68 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 12.38 (brs, 1H, -COOH)

試料の $^1\text{H}$  NMRスペクトルは所望の標記生成物の構造と一致していた。

【 0 4 1 5 】

### 実施例25

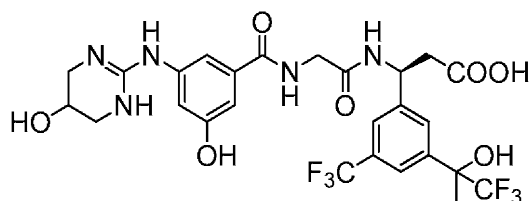
(3S)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の調製

10

20

30

40

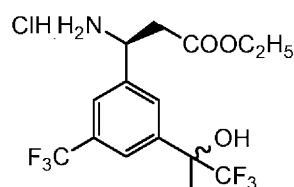


## 【 0 4 1 6 】

## 工程1

(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

10

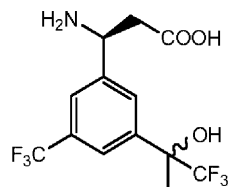


## 【 0 4 1 7 】

## パートA

ラセミ混合物の酵素リパーゼ触媒加水分解による(3S)-3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の調製

20



rac-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート(実施例R)(1.001g、2.682mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液(35mL)中懸濁液を攪拌し、水相のpHを1N NaOH溶液および50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  溶液の添加によりpH 8.25に調整した。アミノリパーゼPS(1.1522g)を加え、反応混合物を室温で6日間攪拌して、わずかに混濁した溶液を得た。反応混合物をMTBE(25mL)で希釈し、混合物を室温で15分間攪拌した。水層およびMTBE層を分離し、水層をMTBE(1x25mL)で抽出した。一緒にしたMTBE層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠液体(552.2mg)を得た。液体のLC-MS分析は以下の(3R)-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  374 ( $M+H$ )および $m/z$  396 ( $M+Na$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$ の計算値: 373.29。

30

## 【 0 4 1 8 】

水層の減圧蒸発によって、(S)-COOHならびにアミノリパーゼおよびリン酸塩緩衝液塩を含有する無色～淡黄色のゴム状固体(2.2554g)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の(3S)-3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の質量を示す:  $m/z$  346 ( $M+H$ )および $m/z$  368 ( $M+Na$ );  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_3$ の計算値: 345.24。粗固体を -アミノエステルの合成(工程B)にそのまま使用する。

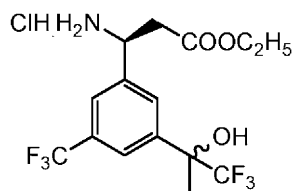
40

## 【 0 4 1 9 】

## パートB

(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製





## 【 0 4 2 0 】

(S)-COOH(約1.34mmol)、アマノリパーゼ-PSおよびリン酸緩衝液を含有する上記工程Aの粗生成物の無水エチルアルコール(5mL)懸濁液に、無水HClガス(10mL)で飽和した無水エタノールを加え、反応混合物を窒素下、還流温度で3時間加熱して、無色懸濁液を含有する明褐色溶液を得た。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧蒸発させて明黄褐色粘稠液体(2.4556g)を得た。粗生成物を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を淡黄色粘稠液体として得た。残渣を、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコール(5mL)に溶解させ、室温で5分間攪拌し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得て、ジエチルエーテル(5mL)でトリチュレートし、減圧蒸発させて淡桃黄色泡状固体(483.4mg)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの質量を示す: m/z 374 (M+H)およびm/z 396 (M+Na);  $C_{15}H_{17}F_6NO_3$ の計算値: 373.29。

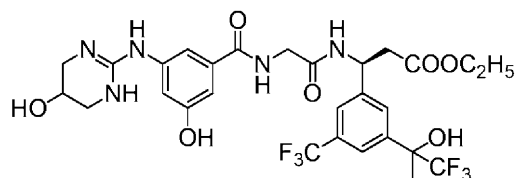
10

20

## 【 0 4 2 1 】

## 工程2

(3S)-エチル 3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの調製



30

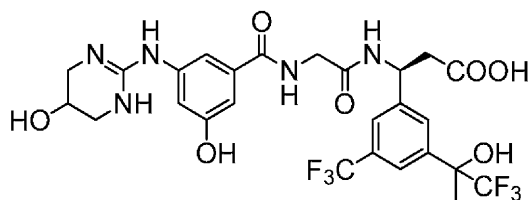
2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(232.4mg、0.754mmol)、(3S)-エチル 3-アミノ-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(上記工程1の)(290.0mg、0.708mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(22.2mg、0.145mmol)の混合物をDMF/DCMの混合物(1:1)(8mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(150  $\mu$ L、0.969mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物(3S)-エチル 3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの淡黄色ゴム状残渣を得た。粗残渣のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す: m/z 664 (M+H)およびm/z 686 (M+Na);  $C_{28}H_{31}F_6N_5O_7$ の計算値: 663.57。粗残渣をさらに精製せずにLiOH-水和物による鹼化(工程3)に使用する。

40

## 【 0 4 2 2 】

## 工程3

(3S)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(2-(3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート(上記工程2の)(約70 8mmol、粗残渣)のアセトニトリル/水の混合物(1:1)(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム-水 10  
和物(150mg、3.575mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて黄橙色粘稠残渣を得た。残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)と共に攪拌して尿素を除去した。水層をTFA(ACN 3mL中1mL)で中和し、減圧蒸発させて淡色粘稠残渣を得た。粗残渣を、Biotage 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥粉末(287.8mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  636 ( $M+H$ );  $C_{26}H_{27}F_6N_5O_7$  の計算値: 635.51。

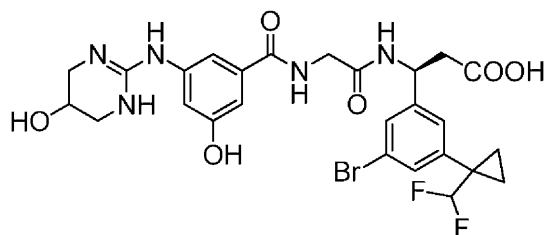
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.74 (s, 3H), 2.68-2.85 (m, 2H), 3.15 (dt,  $J = 12.2$ , 3.7 Hz, 2H), 3.33 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 3.80-3.96 (m, 2H), 4.09 (q,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 20  
5.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.10 (brt, 1H), 7.13 (brt, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.71 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 26.3, 4.6$  Hz, 2H), 8.13 (brs, 2H), 8.55- 8.75 (m, 2H), 9.65 (s, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.40 (brs, 1H)

試料の $^1H$  NMRスペクトルは所望の標記生成物の構造と一致していた。

#### 【 0 4 2 3 】

##### 実施例26

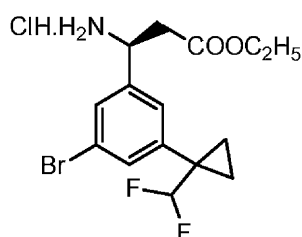
(3S)-3-(3-プロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製 30



#### 【 0 4 2 4 】

##### 工程1

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-プロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製 40



#### 【 0 4 2 5 】

##### パートA

10

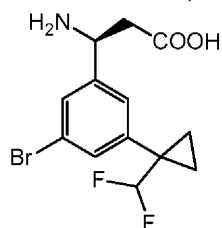
20

30

40

50

ラセミ混合物の酵素リパーゼ触媒加水分解による(S)-3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパン酸の調製

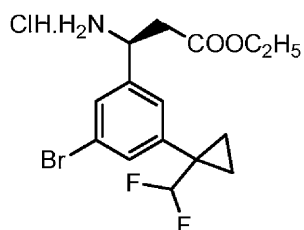


rac-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエート(実施例S)(1010.2mg、2.789mmol)の50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液(40mL)中懸濁液を攪拌した。水相のpHを1N NaOH溶液および50mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 溶液の添加によりpH 8.32に調整した。セパシア菌由来のアミノリパーゼPS(1.2152g)を加え、反応混合物を室温で26時間攪拌した。反応混合物をMTBE(50mL)で希釈し、混合物を室温で攪拌し、水層およびMTBE層を分離した。無色懸濁液/沈殿物を含有する水層をMTBE(1x25mL)で抽出した。一緒にしたMTBE層を水(1x25mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて黄橙色粘稠液体(567mg)を得た。液体のLC-MS分析は以下の(R)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  362 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  364 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  384 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  386 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ の計算値: 362.21。MTBE抽出後の水層を濾過して析出(S)-COOHを除去し、固体を水とアセトニトリルとの混合物(1:1)で洗浄し、減圧乾燥させて無色粉末(225.5mg)を得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の(S)-3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパン酸の質量を示す:  $m/z$  334 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  336 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  356 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  358 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ の計算値: 334.16。上記固体を、無水HClガスで飽和した無水エチルアルコールによるエステル化(工程B)にそのまま使用する。

【0426】

パートB

(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエート塩酸塩の調製

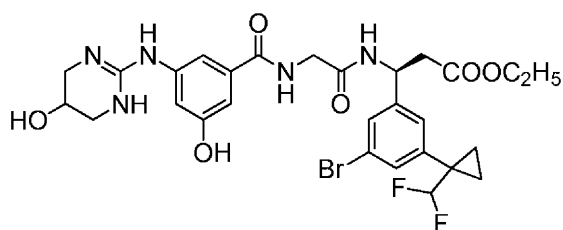


(S)-3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパン酸(上記工程Aの)(225.5mg、0.675mmol)の無水エチルアルコール(3mL)溶液に、無水HClガスで飽和した無水エタノール(7mL)を加え、反応混合物を窒素下、還流温度で3時間加熱して無色溶液を得た。溶媒を減圧蒸発させて無色粘稠液体を得た。残渣をジエチルエーテル(10mL)でトリチュレートし、溶媒を減圧蒸発させて所望の(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエート塩酸塩を無色泡状固体(253.0mg)として得た。固体のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  362 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  364 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  384 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ )および $m/z$  386 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{Na}$ );  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrF}_2\text{NO}_2$ の計算値: 362.21。単離した固体を次の工程にそのまま使用する。

【0427】

工程2

(3S)-エチル 3-(3-ブromo-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの調製

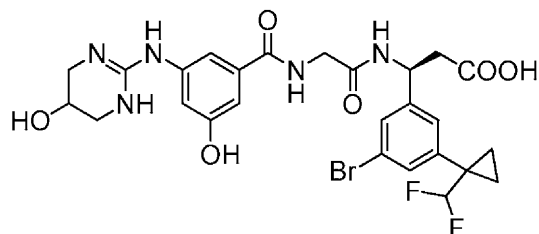


2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)酢酸(実施例B)(197.22mg、0.64mmol)、(S)-エチル 3-アミノ-3-(3-プロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)プロパノエート塩酸塩(上記工程1の)(253mg、0.635mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(19.44mg、0.127mmol)の混合物をDMF/DCMの混合物(1:1)(8mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌して淡黄色懸濁液を得た。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(142  $\mu$ L、0.917mmol)を上記懸濁液に加え、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜(16時間)攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて中間体生成物の黄色ゴム状残渣を得た。LC-MS分析は以下の所望の生成物(3S)-エチル 3-(3-プロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエートの質量を示す:  $m/z$  652 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )、 $m/z$  654 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )。粗残渣を水酸化リチウム水和物による鹼化(工程3)にそのまま使用する。

【 0 4 2 8 】

### 工程3

(3S)-3-(3-プロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパン酸の調製



(3S)-エチル 3-(3-プロモ-5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-3-(2-(3-ヒドロキシ-5-((5-ヒドロキシ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド)アセトアミド)プロパノエート(上記工程2の)(0.635mmol、粗残渣)のアセトニトリル/水の混合物(1:1)(6mL)中懸濁液に水酸化リチウム水和物(135mg、3.217mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧蒸発させて淡黄色結晶性残渣を得た。残渣を水(25mL)に溶解させ、ジクロロメタン(50mL)と共に攪拌して尿素を除去した。水層をTFA(ACN 3mL中1mL)で中和し、減圧蒸発させて淡黄色粘稠残渣を得た。粗残渣を、Biota ge 40+M(100g)C18HSカラム上での、0.05% TFAを含有する水中10~60%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、凍結乾燥後に所望の生成物を無色凍結乾燥粉末(94.0mg)として得た。生成物のLC-MS分析は以下の所望の生成物の質量を示す:  $m/z$  624 ( $^{79}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ )および $m/z$  626 ( $^{81}\text{Br}^+\text{M}+\text{H}$ );  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}_6$ の計算値: 624.43。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.00 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 1.12 (q,  $J$  = 4.2, 3.2 Hz, 2H), 2.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 2H), 3.33 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 2H), 3.85 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (appt, 1H), 5.17 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.89 (t,  $J$  = 56.1 Hz, 1H), 6.74 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dt,  $J$  = 10.2, 1.6 Hz, 2H), 7.32 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dt,  $J$  = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 8.54 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.63 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 12.4 (brs, 1H)

試料の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは所望の標記生成物の構造と一致していた。

【0429】

#### 実施例27

#### 生物学的アッセイの結果

本発明の化合物の活性を以下のアッセイにおいて試験した。結果を表2に示す。

【0430】

#### 5 1機能に関する固相受容体アッセイ

TBS+緩衝液(25mM トリス7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)中で2 µg/mLに希釈した精製ヒトフィブロネクチン(R&D Systems、1918-FN)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェルに加え(50 µL/ウェル)、4 で終夜インキュベートした。ウェルをTBS+ 150 µLで3回洗浄し、ブロッキング緩衝液(1%ウシ血清アルブミンを有するTBS+、Sigma A7906)150 µLを加えた。プレートを37 で1時間インキュベートした後、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン 5 1(R&D Systems、3230-A5)をTBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 µg/mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中で1:100希釈した後、洗浄済みフィブロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 µLを標準的テンプレートに従って加え、各試料は三つ組で繰り返した。室温で2時間のインキュベーション後、プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄した。各ウェルにTBS+/0.1% BSA中0.5 µg/mLのビオチン化抗 5抗体(R&D Systems、BAF1864)50 µLを加え、プレートを覆い、室温で1時間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈したストレプトアビジン 20結合西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)50 µLをウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄した後、室温のTMB基質(Sigma、T444)50 µLを各ウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。反応を停止溶液(Sigma S5689)25 µLによって任意で停止させた。プレートを、Tecan Sa fire IIプレートリーダーを使用する波長650nmでの比色検出によって読み取った。濃度反応曲線を非線形回帰(最良適合)分析により構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

【0431】

#### v 1機能に関する固相受容体アッセイ

TBS+緩衝液(25mM トリス7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)中で5 µg/mLに希釈した精製ヒトフィブロネクチン(R&D Systems、1918-FN)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェルに加え(50 µL/ウェル)、4 で終夜インキュベートした。ウェルをTBS+ 150 µLで3回洗浄し、ブロッキング緩衝液(1%ウシ血清アルブミンを有するTBS+、Sigma A7906)150 µLを加えた。プレートを37 で1時間インキュベートした後、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン v 1(R&D Systems、6579-AV)をTBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で2.0 µg/mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中で1:100希釈し、洗浄済みフィブロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 µLを標準的テンプレートに従って加え、各試料は三つ組で繰り返した。室温で2時間のインキュベーション後、プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄した。各ウェルにTBS+/0.1% BSA中1 µg/mLのビオチン化抗 v抗体(R&D Systems、BAF12 4019)50 µLを加え、プレートを覆い、室温で1時間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈したストレプトアビジン結合西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)50 µLをウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TMB基質(Sigma、T4444)50 µLを各ウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。反応を停止溶液(Sigma S5689)25 µLによって任意で停止させた。プレートを、Tecan Sa fire IIプレートリーダーを使用する波長650nmでの比色検出によって読み取った。濃度反応曲線を非線形回帰(最良適合)分析により構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

【0432】

#### v 3機能に関する固相受容体アッセイ

TBS+緩衝液(25mM トリス7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)

10

20

30

40

50

I<sub>2</sub>) 中で1 µg/mLに希釈した組換えヒトビトロネクチン(R&D Systems、2308-VN)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェルに加え(50 µL/ウェル)、4 で終夜インキュベートした。ウェルをTBS+ 150 µLで3回洗浄し、ブロッキング緩衝液(1%ウシ血清アルブミンを有するTBS+、Sigma A7906)150 µLを加えた。プレートを37 で1時間インキュベートした後、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン  $\alpha$  3(R&D Systems、3050-AV)をTBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で1 µg/mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中で1:100希釈した後、洗浄済みビトロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 µLを標準的テンプレートに従って加え、各試料は三つ組で繰り返した。室温で2時間のインキュベーション後、プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄した。各ウェルにTBS+/0.1% BSA中0.5 µg/mLのビオチン化抗  $\alpha$  抗体(R&D Systems、BAF 1219)50 µLを加え、プレートを覆い、室温で1時間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄後、TBS+ブロッキング緩衝液中希釈したストレプトアビジン結合西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)50 µLをウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TMB基質(Sigma、T4444)50 µLを各ウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。反応を停止溶液(Sigma、S5689)25 µLによって任意で停止させた。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する波長650nmでの比色検出によって読み取った。濃度反応曲線を非線形回帰(最良適合)分析により構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

#### 【 0 4 3 3 】

##### v 5機能に関する固相受容体アッセイ

TBS+緩衝液(25mM トリス7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)中0.25 µg/mLの組換えヒトビトロネクチン(R&D Systems、2308-VN)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェルに加え(50 µL/ウェル)、4 で終夜インキュベートした。ウェルをTBS+ 150 µLで3回洗浄し、ブロッキング緩衝液(1%ウシ血清アルブミンを有するTBS+、Sigma A7906)150 µLを加えた。プレートを37 で1時間インキュベートした後、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン  $\alpha$  5(R&D Systems、2528-AV)をTBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 µg/mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中で1:100希釈した後、洗浄済みビトロネクチンコーティングプレートの空のウェルに50 µLを標準的テンプレートに従って加え、各試料は三つ組で繰り返した。室温で2時間のインキュベーション後、プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄した。各ウェルにTBS+/0.1% BSA中0.5 µg/mLのビオチン化抗  $\alpha$  抗体(R&D Systems、BAF1219)50 µLを加え、プレートを覆い、室温で1時間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液150 µLで3回洗浄後、TBS+ブロッキング緩衝液中希釈したストレプトアビジン結合西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)50 µLをウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TMB基質(Sigma T4444)50 µLを各ウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。反応を停止溶液(Sigma S5689)25 µLによって任意で停止させた。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する波長650nmでの比色検出によって読み取った。濃度反応曲線を非線形回帰(最良適合)分析により構築し、IC<sub>50</sub>値を各化合物について計算した。

#### 【 0 4 3 4 】

##### v 6機能に関する固相受容体アッセイ

TBS+緩衝液(25mM トリス7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>)中で0.25 µg/mLに希釈した組換えヒトLAP(R&D Systems、246-LP)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェルに加え(50 µL/ウェル)、4 で終夜インキュベートした。ウェルをTBS+ 150 µLで3回洗浄し、ブロッキング緩衝液(1%ウシ血清アルブミンを有するTBS+、Sigma A7906)150 µLを加えた。プレートを37 で1時間インキュベートした後、TBS+緩衝液で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン  $\alpha$  6(R&D Systems、3817-AV)をTBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1 µg/mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中で1:100希釈した後、洗浄済みLAPコーティングプレートの空のウェルに50 µLを標準的テンプレートに従って加え、各試料は三つ組で繰り返した。室温で2

時間のインキュベーション後、プレートにTBS+緩衝液150  $\mu$ Lで3回洗浄した。各ウェルにTBS+/0.1% BSA中0.5  $\mu$ g/mLのビオチン化抗  $\nu$ 抗体(R&D Systems、BAF1219)50  $\mu$ Lを加え、プレートを覆い、室温で1時間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液150  $\mu$ Lで3回洗浄後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈したストレプトアビジン結合西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)50  $\mu$ Lをウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液で3回洗浄した後、TMB基質(Sigma T4444)50  $\mu$ Lを各ウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。反応を停止溶液(Sigma S5689)25  $\mu$ Lによって任意で停止させた。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する波長650nmでの比色検出によって読み取った。濃度反応曲線を非線形回帰(最良適合)分析により構築し、 $IC_{50}$ 値を各化合物について計算した。

10

## 【 0 4 3 5 】

 $\nu$  8機能に関する固相受容体アッセイ

TBS+緩衝液(25mM トリス7.4、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM  $CaCl_2$ 、1mM  $MgCl_2$ 、1mM  $MnCl_2$ )中で0.5  $\mu$ g/mLに希釈した組換えヒトLAPタンパク質(R&D Systems、Inc、246-LP)を、96ウェルハーフウェル透明マイクロタイタープレート(Greiner 675061)のウェルに加え(50  $\mu$ L/ウェル)、4 で終夜インキュベートした。ウェルをTBS+ 150  $\mu$ Lで3回洗浄し、ブロッキング緩衝液(1%ウシ血清アルブミンを有するTBS+、Sigma A7906)150  $\mu$ Lを加えた。プレートを37 で1時間インキュベートした後、TBS+で3回洗浄した。組換えヒトインテグリン

$\nu$  8(R&D Systems、4135-AV)をTBS+/0.1%ウシ血清アルブミン中で0.1  $\mu$ g/mLに希釈した。化合物をインテグリン溶液中で1:100希釈し、洗浄済みLAPコーティングプレートの空のウェルに50  $\mu$ Lを標準的テンプレートに従って加え、各試料は三つ組で繰り返した。室温で2時間のインキュベーション後、プレートをTBS+ 150  $\mu$ Lで3回洗浄した。各ウェルにTBS+/0.1% BSA中1  $\mu$ g/mLのビオチン化抗  $\nu$ 抗体(R&D Systems、BAF1219)50  $\mu$ Lを加え、プレートを覆い、室温で1時間インキュベートした。プレートをTBS+緩衝液150  $\mu$ Lで3回洗浄後、TBS+ブロッキング緩衝液中で希釈したストレプトアビジン結合西洋ワサビペルオキシダーゼ(R&D Systems、DY998)50  $\mu$ Lをウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。プレートをTBS+で3回洗浄した後、TMB基質(Sigma T4444)50  $\mu$ Lを各ウェルに加え、プレートを室温で20分間インキュベートした。反応を停止溶液(Sigma S5689)25  $\mu$ Lによって任意で停止させた。プレートを、Tecan Safire IIプレートリーダーを使用する波長650nmでの比色検出によって読み取った。濃度反応曲線を非線形回帰(最良適合)分析により構築し、 $IC_{50}$ 値を各化合物について計算した。

20

30

## 【 0 4 3 6 】

(表2) 生物学的アッセイの結果

実施例	$\alpha 5\beta 1$ SPRA IC50 (nM)	$\alpha v\beta 1$ SPRA IC50 (nM)	$\alpha v\beta 3$ SPRA IC50 (nM)	$\alpha v\beta 5$ SPRA IC50 (nM)	$\alpha v\beta 6$ SPRA IC50 (nM)	$\alpha v\beta 8$ SPRA IC50 (nM)
1	0.5	2.1	5.1	47	0.4	0.1
2	0.5	2.2	1.8	1.0	0.7	0.1
3	0.3	2.2	2.0	0.7	0.7	0.4
4	0.7	1.7	2.3	0.4	0.5	0.6
5	0.6	3.2	2.6	1.6	0.6	0.2
6	1.0	4.7	3.5	2.2	0.5	0.3
7	0.7	2.7	1.3	0.5	0.2	0.1
8	0.4	3.0	1.5	0.5	0.5	0.1
9	0.5	2.4	2.9	1.2	0.5	0.1
10	0.5	2.1	172	71	1.2	0.2
11	0.3	2.8	3.4	0.7	0.5	0.2
12	0.3	2.0	2.8	0.2	0.4	0.2
13	0.9	4.0	1.8	0.3	0.6	0.6
14	0.2	2.4	1.7	0.3	0.4	0.3
15	0.4	2.9	3.3	0.4	0.4	0.3
16	0.5	3.3	1.7	0.6	0.5	0.4
17	0.4	3.0	4.0	0.5	0.5	0.4
18	0.4	3.4	14.5	21	0.6	0.3
19	0.4	4.1	8.8	21	0.7	0.4
20	2.4	4.9	3.7	0.5	1.4	0.5
21	0.3	NT	NT	0.4	0.3	NT
22	0.3	NT	NT	0.4	0.3	NT
23	0.3	NT	NT	0.5	0.4	NT
24	0.3	NT	NT	0.3	0.4	NT
25	0.4	NT	NT	1.3	0.4	NT
26	0.1	NT	NT	0.5	0.1	NT

10

20

30

NT = 試験せず

【 0 4 3 7 】

## 参考文献

以下の参考文献は、本明細書に開示される詳細を補足する例示的な手順上の詳細または他の詳細を示す限りにおいて、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。



U.S. Patent 5,840,961

U.S. Patent 6,013,651

U.S. Patent 6,028,223

U.S. Patent 6,414,180

WO 2010/104933

WO 2008/018827

WO 2012/027322

WO 2010/010184

WO 2010/025927

Adachi *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 6(1):96-101, 2000.

Asano *et al.*, *J. Immunol.*, 175(11):7708-7718, 2005.

Avraamides *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 8(8):604-617, 2008.

Awasthi *et al.*, *J. Org. Chem.*, 70:5387-5397, 2005.

Babadzhanova, *et al.*, *Tetrahedron*, 61(7):1813-1819, 2005.

Bax *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278(36):34605-34616, 2003.

Becker *et al.*, *Tetrahedron*, 39:4189-4192, 1983.

Bhaskar *et al.*, *J. Transl. Med.*, 5:61, 2007.

Blase *et al.*, *Int. J. Cancer*, 60(6):860-866, 1995.

Clark, *et al.*, *Organic Process Research & Development*, 8:51-61, 2004.

Clark, *et al.*, *Organic Process Research & Development*, 8:571-575, 2004.

Collo, *J. Cell Sci.*, 112(Pt 4):569-578, 1999.

Danen *et al.*, *Histopathology*, 24(3):249-256, 1994.

Edward, *Curr. Opin. Oncol.*, 7(2):185-191, 1995.

Engleman *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 99(9):2284-2292, 1997.

Faulconbridge *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 41:2679-2681, 2000.

Ferrari *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(46):17260-17265, 2006.

Gao and Brigstock, *Gut*, 55:856-862, 2006.

Girsch *et al.*, *J. Med. Chem.*, 50:1658-1667, 2007.

10

20

30

- Girsch *et al.*, *J. Med. Chem.*, 51:6752-6760, 2008.
- Greene & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley, 1999.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth (Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Herlt, *et al.*, *Austr. J. Chem.*, 34(6):1319-1324, 1981.
- Horan *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 177(1):56-65, 2008.
- Huang, *et al.*, *Synlett*, 15:2518-2520, 2009.
- Jørgensen, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(42):12557-12565, 2002. 10
- Kim *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 156(4):1345-1362, 2000.
- Kurahashi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 133(21):8307-8316, 2011.
- Landis *et al.*, *Organic Process Research & Development*, 6:539-546, 2002.
- Li *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 50(12):5988-5996, 2009.
- Livant *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 105(11):1537-1545, 2000.
- Lobert *et al.*, *Dev. Cell*, 19(1):148-159, 2010.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007. 20
- Melton *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 120(12):4436-4444, 2010.
- Millard *et al.*, *Theranostics*, 1:154-88, 2011.
- Mu *et al.*, *Cell Biol.*, 157(3):493-507, 2002.
- Munger *et al.*, *Cell.*, 96(3):319-328, 1999.
- Munger *et al.*, *Mol. Biol. Cell*, 9:2627-2638, 1998.
- Nandrot *et al.*, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 290(4):C1256-1262, 2006.
- Nishimura, *Am. J. Pathol.*, 175(4):1362-1370, 2009. 30
- Nomura *et al.*, *Chemistry - A Europ. J.*, 13(16):4433-4451, 2007.
- Perdih, *Curr. Med. Chem.*, 17(22):2371-2392, 2010.
- Popov *et al.*, *J. Hepatol.*, 48(3):453-464, 2008.
- Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008
- Rico, *Tett. Let.*, 35:6599-6602, 1994.
- Scotton *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 119(9):2550-2563, 2009.
- Suchiro *et al.*, *J. Biochem.*, 128(4):705-710, 2000.
- Tanaka and Shishido, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(22):6079-6085, 2007 40
- Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Ed., p:1040, 1989.
- Wan, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 76(17):7048-7055, 2011.
- Wipff *et al.*, *J. Cell Biol.*, 179(6):1311-1323, 2007.
- Wu, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(45):15824-15832, 2005.

Yang *et al.*, *Development*, 119(4):1093-1105, 1993.

Yoshimura, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 350:127-147, 2011.

Zahn *et al.*, *Arch. Ophthalmol.*, 127(10):1329-1335, 2009.

Zahn *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 51(2):1028-1035, 2010

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 C 279/18	(2006.01)	C 0 7 C 279/18	
A 6 1 K 31/197	(2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4168	(2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ルミンスキ ピーター

アメリカ合衆国 ミズーリ州 セントルイス サウス グランド ブルバード 1 1 0 0 セント  
ルイス ユニバーシティ内

(72)発明者 グリッグス デビッド

アメリカ合衆国 ミズーリ州 セントルイス サウス グランド ブルバード 1 1 0 0 セント  
ルイス ユニバーシティ内

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2006-514050(JP,A)

特表平11-510814(JP,A)

特表2004-509950(JP,A)

NAGARAJAN SRINIVASAN R., R-ISOMERS OF ARG-GLY-ASP (RGD) MIMICS AS POTENT V 3 INHIBITORS, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 英国, PERGAMON, 2007年 4月26日, V15 N11, P3783-3800

DUGGAN MARK E., LIGANDS TO THE INTEGRIN RECEPTOR V 3, EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, 英国, INFORMA HEALTHCARE, 2000年 1月 1日, V10 N9, P1367-1383

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

C07C

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)