

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-546684

(P2008-546684A)

(43) 公表日 平成20年12月25日(2008.12.25)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|-------------------|-------------|
| C07D 213/73 (2006.01) | C07D 213/73 C S P | 4C055 |
| C07B 51/00 (2006.01) | C07B 51/00 D | 4C063 |
| A61K 31/444 (2006.01) | A61K 31/444 | 4C086 |
| C07D 401/14 (2006.01) | C07D 401/14 | 4H006 |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A61K 31/5377 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-516787 (P2008-516787)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月14日 (2006.6.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年2月15日 (2008.2.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2006/000709
 (87) 国際公開番号 W02006/135323
 (87) 国際公開日 平成18年12月21日 (2006.12.21)
 (31) 優先権主張番号 0501413-9
 (32) 優先日 平成17年6月17日 (2005.6.17)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

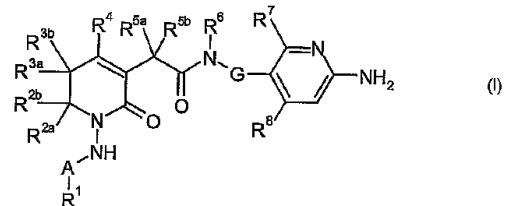
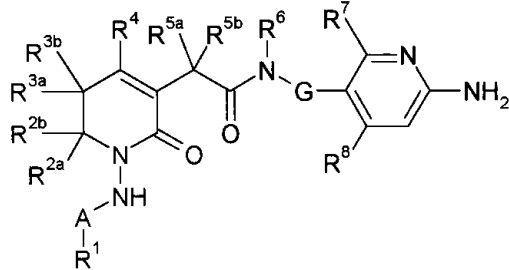
(71) 出願人 300022641
 アストラゼネカ アクチボラグ
 スウェーデン国 151 85 セーデル
 テルイエ (無番地)
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トロンピン阻害性2-オキソ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン誘導体

(57) 【要約】

式(1)



の化合物(式中、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶~R⁸、AおよびGは、明細書中に挙げた意味を有する)を提供する。これらの化合物は、トリプシン類似プロテアーゼ、たとえばトロンビンの競合阻害薬として有用であり、あるいはそのプロドラッグとして有用であり、したがって特にトロンビンの阻害が有益である状態(たとえば血栓塞栓症など、トロンビンの阻害が必要もしくは望ましい状態、および/または抗凝固療法が適用される状態)の処置に有用である。

R^{5a} および R^{5b} は、独立してH、Fまたはメチル（後の基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい）を表わし；

R^6 は、Hまたは C_{1-4} アルキル（後の基は、ハロおよびOHから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）を表わし；

Gは、 C_{1-4} アルキレンを表わし；

R^7 および R^8 は、独立して C_{1-4} アルキルを表わし、これは OR^{10} で置換されていてもよく、ただし、 R^7 および R^8 のうち少なくとも1つは OR^{10} で置換されており；

R^{10} は、H、 $-C(O)-X-R^{11}$ または C_{1-6} アルキル（後の基は、ハロおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）を表わし；

Xは、直接結合、O、SまたはNHを表わし；

R^{11} は、下記のもの表わし；

(a) C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、CN、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル（後2つの基は、ハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、 OR^{12a} 、 $C(O)OR^{12b}$ 、 $C(O)N(R^{12c})(R^{12d})$ 、アリーールおよびHet⁷）、

(b) C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル（後2つの基は、ハロ、OH、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリーールおよびHet⁸から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、

(c) アリーール、または

(d) Het⁹；

$R^{12a} \sim R^{12d}$ は、独立してHまたは C_{1-6} アルキルを表わし；

各アリーールは、独立して C_{6-10} 炭素環式芳香族基を表わし、これらの基は1または2つの環を含むことができ、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく；

(a) ハロ、

(b) CN、

(c) C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、OH、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル（後2つの基は、ハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、フェニル（後の基は、ハロで置換されていてもよい）、およびHet¹⁰）、

(d) C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル（後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、OH、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル（後の基は、ハロで置換されていてもよい）、およびHet¹¹）、

(e) OR^{13a} 、

(f) $S(O)_pR^{13b}$ 、

(g) $S(O)_2N(R^{13c})(R^{13d})$ 、

(h) $N(R^{13e})S(O)_2R^{13f}$ 、

(i) $N(R^{13g})(R^{13h})$ 、

(j) $B^5-C(O)-B^6-R^{13i}$ 、

(k) フェニル（後の基は、ハロで置換されていてもよい）、

(l) Het¹²、および

(m) $Si(R^{14a})(R^{14b})(R^{14c})$ ；

$R^{13a} \sim R^{13i}$ は、それぞれの場合、独立して下記のもの表わし；

(a) H、

(b) C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル（後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、OH、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル（後2つの基は、ハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル（後の基は、ハロ

10

20

30

40

50

で置換されていてもよい)、およびHet¹³)、

(c) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい: ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、およびHet¹⁴)、

(d) フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、または

(e) Het¹⁵、

ただし、pが1または2である場合、R^{13b}はHを表わさない;

Het¹~Het¹⁵は、独立して、酸素、窒素および/または硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む4~14員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は1、2または3つの環を含むことができ、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい:

(a) ハロ、

(b) CN、

(c) C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル(後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい: ハロ、OH、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、ハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシ、C(O)OH、C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NH₂、フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、およびHet^a)、

(d) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい: ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、およびHet^b)、

(e) =O、

(f) OR^{15a}、

(g) S(O)_qR^{15b}、

(h) S(O)₂N(R^{15c})(R^{15d})、

(i) N(R^{15e})S(O)₂R^{15f}、

(j) N(R^{15g})(R^{15h})、

(k) B⁷-C(O)-B⁸-R¹⁵ⁱ、

(l) フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、

(m) Het^c、および

(n) Si(R^{16a})(R^{16b})(R^{16c});

R^{15a}~R¹⁵ⁱは、それぞれの場合、独立して下記のもの表わし:

(a) H、

(b) C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル(後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい: ハロ、OH、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、ハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシ、フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、およびHet^d)、

(c) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい: ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、およびHet^e)、

(d) フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、または

(e) Het^f、

ただし、qが1または2である場合、R^{15b}はHを表わさない;

Het^a~Het^fは、独立して、酸素、窒素および/または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5-または6-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は、ハロ、=OおよびC₁₋₆アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく;

B¹~B⁸は、独立して直接結合、O、S、NHまたはN-C₁₋₄アルキルを表わし;

n、pおよびqは、独立して0、1または2を表わし;

R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{16a}、R^{16b}およびR^{16c}は、独立してC₁₋₆アルキルまたはフェニル(

10

20

30

40

50

後の基は、ハロまたは C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい)を表わし;

別途明記しない限り、

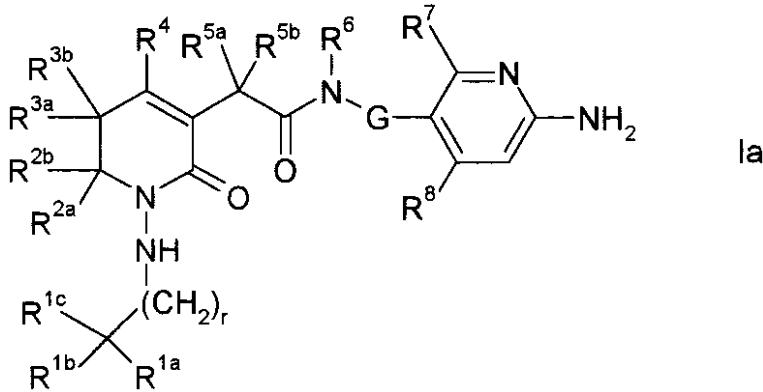
(i)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキレンおよびアルケニレン基、ならびにアルコキシ基のアルキル部分は、1個以上のハロ原子で置換されていてもよく、

(ii)シクロアルキルおよびシクロアルケニル基は、1または2つの環を含むことができ、さらに1または2つのフェニル基に環縮合していてもよい]。

【請求項2】

式1aの化合物である、請求項1に記載の化合物

【化2】



10

20

[式中:

R^{1a} は、アリアルまたは Het^3 を表わし;

R^{1b} および R^{1c} は、独立してH、ハロまたはメチルを表わし;

r は、0または1を表わし;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 $R^6 \sim R^8$ 、 G 、アリアルおよび Het^3 は、請求項1に定めたものである]。

【請求項3】

請求項2に記載の下記の式1aの化合物:

R^{1a} は、フェニル(ハロ、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシ(アルキルおよびアルコキシ基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい)から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)または Het^3 を表わし;

30

Het^3 は、ヘテロ原子として1個の酸素もしくは硫黄原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む5-または6-員複素環を表わし、これらの複素環式基は、ハロ、 C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、これらのアルキルおよびアルコキシ基は1個以上のF原子で置換されていてもよく;

R^{1b} および R^{1c} は、両方ともFを表わし;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} および R^{3b} は、すべてHを表わし;

R^4 は、メチルを表わし;

R^{5a} および R^{5b} は、両方ともHを表わし;

40

R^6 は、Hを表わし;

G は、 C_{1-2} n-アルキレンを表わし;

r は、1を表わし;

R^7 は、 CH_2OR^{10} を表わし;

R^8 は、メチルを表わし;

R^{10} は、Hまたは $-C(O)R^{11}$ を表わし;

R^{11} は、 C_{1-2} アルキル(1個以上のClまたはF原子で置換されていてもよい)またはフェニル(後の基は、Cl、Fおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)を表わす。

【請求項4】

50

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容できる誘導体を、
 医薬的に許容できる佐剤、希釈剤またはキャリアーと混合したものを含む、医薬配合物。

【請求項 5】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容できる誘導体。

【請求項 6】

トロンビンの阻害が有益である状態を処置する医薬の製造のための有効成分としての、
 請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容できる誘導体の使用。

【請求項 7】

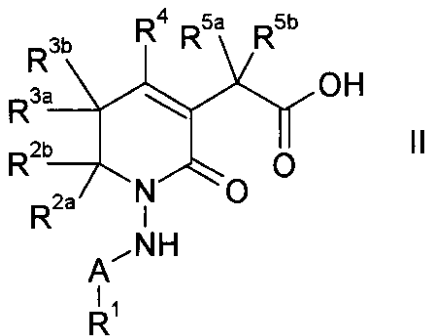
トロンビンの阻害が有益である状態を処置する方法であって、その状態に罹患している
 者または罹患しやすい者に、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬
 的に許容できる誘導体を投与することを含む前記方法。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 I の化合物を製造するための下記を含む方法：

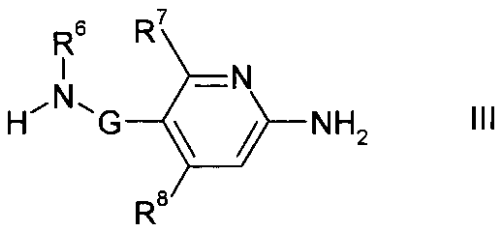
(a) 式 II の化合物

【化 3】



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} および A は、請求項 1 に定めたものである) を式 III の化合物

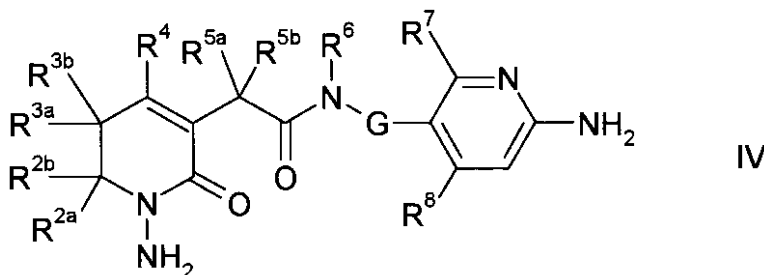
【化 4】



またはそのピリジン環の 2-アミノ置換基において保護された誘導体 (式中、 $R^6 \sim R^8$ および G は、請求項 1 に定めたものである) とカップリングさせること；

(b) 式 IV の化合物

【化 5】



またはそのピリジン環の 2-アミノ置換基において保護された誘導体 (式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 $R^6 \sim R^8$ および G は、請求項 1 に定めたものである) を、式 V の化合物

10

20

30

40

50



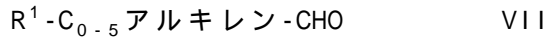
(式中、 Lg^1 は脱離基を表わし、 R^1 およびAは請求項1に定めたものである)と反応させること；

(c)式IにおいてAがC(O)NHを表わす化合物について、前記に定めた式IVの化合物、またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体を、式VIの化合物



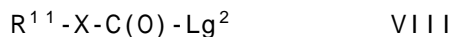
(式中、 R^1 は請求項1に定めたものである)と反応させること；

(d)式IにおいてAが C_{1-6} アルキレンを表わす化合物について、前記に定めた式IVの化合物、またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体を、式VIIの化合物



(式中、 R^1 は請求項1に定めたものである)と反応させること；

(e)式Iにおいて R^7 および/または R^8 が $-O-C(O)-X-R^{11}$ で置換された C_{1-4} アルキルを表わす化合物について、式Iにおいて R^7 および/または R^8 が $-OH$ で置換された C_{1-4} アルキルを表わす対応する化合物を、式VIIIの化合物



(式中、 Lg^2 は脱離基を表わし、 R^{11} およびXは請求項1に定めたものである)と反応させること；または

(f)請求項1に記載の化合物の保護された誘導体を脱保護すること。

【請求項9】

請求項8に記載の式IIIの化合物、またはその保護された誘導体。

【請求項10】

請求項8に記載の式IVの化合物、またはその保護された誘導体。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、医薬として有用な新規化合物、特に、トリプシン類似セリンプロテアーゼ(特にトロンビン)の競合阻害薬である化合物、および/または代謝されてその競合阻害薬である化合物になる化合物、医薬としてのそれらの使用、それらを含む医薬組成物、ならびにそれらを製造するための合成経路に関する。

【0002】

背景

血液凝固は、止血(すなわち、損傷血管からの血管損失の阻止)および血栓形成(すなわち、血管中での凝血塊の形成、時には血管閉塞に至る)の両方に関する重要なプロセスである。

【0003】

凝固は複雑な一連の酵素反応の結果である。この一連の反応における最終段階のひとつは、プロ酵素であるプロトロンビンから活性酵素であるトロンビンへの変換である。

トロンビンは凝固において中心的な役割を果たすことが知られている。トロンビンは血小板を活性化して血小板凝集をもたらす、フィブリノーゲンをフィブリンモノマーに変換し、これが自然重合してフィブリンポリマーになり、トロンビンはXIII因子を活性化し、次いでこれがこのポリマーを架橋して不溶性フィブリンを形成する。さらに、トロンビンはV因子、VIII因子およびFXI因子を活性化して、プロトロンビンからトロンビンの"正のフィードバック"生成をもたらす。

【0004】

有効なトロンビン阻害薬は、血小板の凝集ならびにフィブリンの形成および架橋を阻害することにより抗血栓活性を示すと期待される。さらに、正のフィードバック機序を効果的に阻害することにより、抗血栓活性が増強されると期待される。実際に、ヒトにおけるトロンビン阻害薬の説得力ある抗血栓効果が、S. SchulmanらによりN. Engl. J. Med. 34

10

20

30

40

50

9, 1713-1721 (2003)に最近記載された。

【 0 0 0 5 】

先行技術

初期の低分子量トロンピン阻害薬の開発が、ClaessonによりBlood Coagul. Fibrinol. 5, 411 (1994)に記載された。

【 0 0 0 6 】

Blombaeckら(J. Clin. Lab. Invest. 24, suppl. 107, 59 (1969))は、フィブリノーゲンAa鎖の開裂部位の周囲にあるアミノ酸配列に基づくトロンピン阻害薬を報告した。その著者らは、考察されたアミノ酸配列のうちトリペプチド配列Phe-Val-Arg (P9-P2-P1、以下においてP3-P2-P1配列と呼ぶ)が最も有効な阻害薬であろうと示唆した。

10

【 0 0 0 7 】

P-1位に環式または非環式の塩基性基(たとえばアミノ、アミジノまたはグアニジノ官能基を含む基)をもつペプチジル誘導体に基づくトロンピン阻害薬が、たとえば下記に記載されている: 国際特許出願番号WO 93/11152、WO 93/18060、WO 94/29336、WO 95/23609、WO 95/35309、WO 96/03374、WO 96/25426、WO 96/31504、WO 96/32110、WO 97/02284、WO 97/23499、WO 97/46577、WO 97/49404、WO 98/06740、WO 98/57932、WO 99/29664、WO 00/35869、WO 00/42059、WO 01/87879、WO 02/14270、WO 02/44145およびWO 03/018551、欧州特許出願番号185 390、468 231、526 877、542 525、559 046および641 779、648 780、669 317、ならびにUSP番号4,346,078。

【 0 0 0 8 】

P-1位の求電子ケトン類に基づくセリンプロテアーゼ(たとえばトロンピン)阻害薬、たとえば欧州特許出願番号195 212、362 002、364 344および530 167に開示される化合物も知られている。

20

【 0 0 0 9 】

アルギニン(およびそのイソチオウロニウム類似体)のC-末端ボロン酸誘導体に基づくトリプシン類似プロテアーゼ阻害薬が、欧州特許出願番号293 881から知られている。

分子のP2-位にフェニル基をもち、かつP3-位に環式または非環式の塩基性基をもつアキラルトロンピン阻害薬が、国際特許出願番号WO 94/20467、WO 96/06832、WO 96/06849、WO 97/11693、WO 97/24135、WO 98/01422およびWO 01/68605、ならびにBioorg. Med. Chem. Lett. 7, 1283 (1997)に開示されている。

30

【 0 0 1 0 】

国際特許出願番号WO 99/26920およびWO 01/79155には、P2-位にそれぞれ2-アミノフェノール類および1,4-ベンゾキノン類に基づく基をもつトロンピン阻害薬が開示されている。同様にフェノールに基づく化合物が国際特許出願番号WO 01/68605およびWO 02/28825にも開示されている。

【 0 0 1 1 】

トロンピンおよび他のトリプシン類似セリンプロテアーゼの他の既知の阻害薬は、(分子のP2-位における)3-アミノ-2-ピリドン構造単位に基づく。たとえば3-アミノ-2-ピリドン、3-アミノ-2-ピラジノン、5-アミノ-6-ピリミドン、5-アミノ-2,6-ピリミジオンおよび5-アミノ-1,3,4-トリアジン-6-オンに基づく化合物が下記に開示されている: 国際特許出願番号WO 96/18644、WO 97/01338、WO 97/30708、WO 98/16547、WO 99/26926、WO 00/73302、WO 00/75134、WO 01/38323、WO 01/04117、WO 01/70229、WO 01/79262、WO 02/057225、WO 02/064140およびWO 03/29224、USP番号5,668,289および5,792,779、ならびにBioorg. Med. Chem. Lett. 8, 817 (1998)およびJ. Med. Chem. 41, 4466 (1998)。

40

【 0 0 1 2 】

ピリジン-2-アミン1-オキシド構造単位に基づくトロンピン阻害薬が、国際特許出願番号WO 02/042272および米国特許出願番号US 2003/158218に開示されている。

2-オキソ-3-アミノ置換された飽和アザヘテロサイクルに基づくトロンピン阻害薬が、国際特許出願番号WO 95/35313に開示されている。より最近になって、4-アミノ-3-ホルリノンに基づくトロンピン阻害薬が示された(参照: J. Med. Chem. 46, 1165 (2003))。

50

さらに、構造単位1-アミノ-2-ピリドンならびにそのジ-およびテトラ-水素化類似体に基づく化合物が、未公開の国際特許出願番号PCT/SE2004/001878およびPCT/SE2005/000124に記載されている。

【0013】

前記の文献はいずれも、1-アミノ-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンに基づき、P1位に2,4-ジアルキル-6-アミノピリジン-3-イル基をもち、それらのアルキル置換基のうち一方または両方がO-結合置換基をもつ化合物を、具体的に開示または示唆していない。

【0014】

さらに、トリプシン類似セリンプロテアーゼ、たとえばトロンビンの有効な阻害薬がなお求められている。好ましい薬物動態プロファイルおよび/または増強した経口による生物学的利用能を備えた化合物も求められている。そのような化合物は、抗凝固薬として有用であり、したがって血栓症および関連障害の療法処置に有用であると期待される。

10

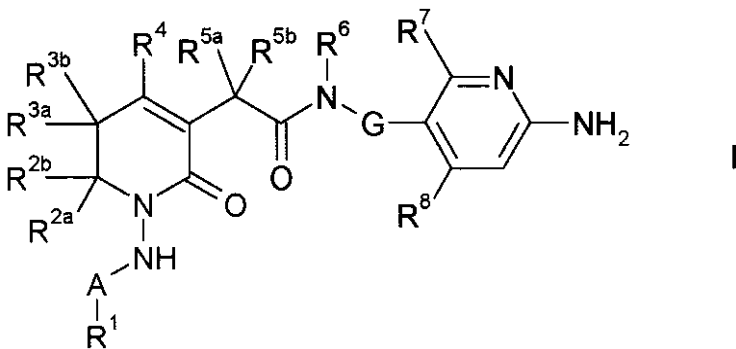
【0015】

発明の開示

本発明によれば、式Iの化合物

【0016】

【化1】



20

【0017】

またはその医薬的に許容できる誘導体が提供される：

式中：

Aは、C(O)、S(O)₂、C(O)O（後の基においては、O部分がR¹に結合している）、C(O)NH、S(O)₂NH（後2つの基においては、NH部分がR¹に結合している）、直接結合、またはC₁₋₆アルキレン（後の基は、NH部分が結合しているC原子において、C(O)OR^AまたはC(O)N(H)R^Aで置換されていてもよい）を表わし；

30

R^Aは、HまたはC₁₋₄アルキルを表わし；

R¹は、下記のものを表わし：

(a) C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル（後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、CN、C₃₋₁₀シクロアルキル（ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、OR^{9a}、S(O)_nR^{9b}、S(O)₂N(R^{9c})(R^{9d})、N(R^{9e})S(O)₂R^{9f}、N(R^{9g})(R^{9h})、B¹-C(O)-B²-R⁹ⁱ、アリールおよびHet¹）、

40

(b) C₃₋₁₀シクロアルキルまたはC₄₋₁₀シクロアルケニル；後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、=O、CN、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキル（ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、OR^{9a}、S(O)_nR^{9b}、S(O)₂N(R^{9c})(R^{9d})、N(R^{9e})S(O)₂R^{9f}、N(R^{9g})(R^{9h})、B³-C(O)-B⁴-R⁹ⁱ、アリールおよびHet²、

(c) アリール、または

(d) Het³；

R^{9a}~R⁹ⁱは、それぞれの場合、独立して下記のもの表わし：

(a) H、

(b) C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル（後3つの基は、ハロ、OH、

50

C₁₋₆アルコキシ、アリーールおよびHet⁴から選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)、

(c) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリーールおよびHet⁵から選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)、

(c)アリーール、または

(d) Het⁶、

ただし、nが1または2である場合、R^{9b}はHを表わさない;

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}およびR^{3b}は、独立してH、F、C₁₋₃アルキルまたは(CH₂)₀₋₃O(C₁₋₃アルキル)(後2つの基は、1個のOH基または1個以上のF原子で置換されているもよい)を表わし、あるいはR^{2a}およびR^{2b}のうち1つはR^{3a}およびR^{3b}のうち1つと一緒にC₁₋₄n-アルキレンを表わし;

10

R⁴は、C₁₋₄アルキルを表わし、これは1個以上のハロ置換基で置換されているもよく;

R^{5a}およびR^{5b}は、独立してH、Fまたはメチル(後の基は、1個以上のF原子で置換されているもよい)を表わし;

R⁶は、HまたはC₁₋₄アルキル(後の基は、ハロおよびOHから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)を表わし;

Gは、C₁₋₄アルキレンを表わし;

R⁷およびR⁸は、独立してC₁₋₄アルキルを表わし、これはOR¹⁰で置換されているもよく、ただし、R⁷およびR⁸のうち少なくとも1つはOR¹⁰で置換されており;

20

R¹⁰は、H、-C(O)-X-R¹¹またはC₁₋₆アルキル(後の基は、ハロおよびC₁₋₃アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)を表わし;

Xは、直接結合、O、SまたはNHを表わし;

R¹¹は、下記のものを表わし:

(a) C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル(後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい:ハロ、CN、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、ハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)、OR^{12a}、C(O)OR^{12b}、C(O)N(R^{12c})(R^{12d})、アリーールおよびHet⁷)、

(b) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリーールおよびHet⁸から選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)、

30

(c)アリーール、または

(d) Het⁹;

R^{12a}~R^{12d}は、独立してHまたはC₁₋₆アルキルを表わし;

各アリーールは、独立してC₆₋₁₀炭素環式芳香族基を表わし、これらの基は1または2つの環を含むことができ、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されているもよく:

(a)ハロ、

(b) CN、

40

(c) C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル(後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい:ハロ、OH、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、ハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい)、C₁₋₆アルコキシ、C(O)OH、C(O)O-C₁₋₆アルキル、C(O)NH₂、フェニル(後の基は、ハロで置換されているもよい)、およびHet¹⁰)、

(d) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されているもよい:ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェニル(後の基は、ハロで置換されているもよい)、およびHet¹¹)、

(e) OR^{13a}、

(f) S(O)_pR^{13b}、

50

- (g) $S(O)_2N(R^{13c})(R^{13d})$ 、
 (h) $N(R^{13e})S(O)_2R^{13f}$ 、
 (i) $N(R^{13g})(R^{13h})$ 、
 (j) $B^5-C(O)-B^6-R^{13i}$ 、
 (k) フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、
 (l) Het^{12} 、および
 (m) $Si(R^{14a})(R^{14b})(R^{14c})$;

$R^{13a} \sim R^{13i}$ は、それぞれの場合、独立して下記のものを表わし :

- (a) H、
 (b) C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハ口、OH、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル (後2つの基は、ハ口および C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、および Het^{13})、
 (c) C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル (後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハ口、OH、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、および Het^{14})、
 (d) フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、または
 (e) Het^{15} 、

10

ただし、pが1または2である場合、 R^{13b} はHを表わさない ;

20

$Het^1 \sim Het^{15}$ は、独立して、酸素、窒素および/または硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む4-~14-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は1、2または3つの環を含むことができ、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい :

- (a) ハ口、
 (b) CN、
 (c) C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハ口、OH、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル (後2つの基は、ハ口および C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、および Het^a)、
 (d) C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル (後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハ口、OH、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、および Het^b)、

30

- (e) =O、
 (f) OR^{15a} 、
 (g) $S(O)_qR^{15b}$ 、
 (h) $S(O)_2N(R^{15c})(R^{15d})$ 、
 (i) $N(R^{15e})S(O)_2R^{15f}$ 、
 (j) $N(R^{15g})(R^{15h})$ 、
 (k) $B^7-C(O)-B^8-R^{15i}$ 、
 (l) フェニル (後の基は、ハ口で置換されていてもよい)、
 (m) Het^c 、および
 (n) $Si(R^{16a})(R^{16b})(R^{16c})$;

40

$R^{15a} \sim R^{15i}$ は、それぞれの場合、独立して下記のもの表わし :

- (a) H、
 (b) C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル (後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハ口、OH、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-10} シクロアルケニル (後2つの基は、ハ口および C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ、フェニル (後の基は、ハ口

50

で置換されていてもよい)、およびHet^d)、

(c) C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀シクロアルケニル(後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい:ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、およびHet^e)、

(d) フェニル(後の基は、ハロで置換されていてもよい)、または

(e) Het^f、

ただし、qが1または2である場合、R^{15b}はHを表わさない;

Het^a~Het^fは、独立して、酸素、窒素および/または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5-または6-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は、ハロ、=OおよびC₁₋₆アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく;

B¹~B⁸は、独立して直接結合、O、S、NHまたはN-C₁₋₄アルキルを表わし;

n、pおよびqは、独立して0、1または2を表わし;

R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{16a}、R^{16b}およびR^{16c}は、独立してC₁₋₆アルキルまたはフェニル(後の基は、ハロまたはC₁₋₄アルキルで置換されていてもよい)を表わし;

別途明記しない限り、

(i)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキレンおよびアルケニレン基、ならびにアルコキシ基のアルキル部分は、1個以上のハロ原子で置換されていてもよく、

(ii)シクロアルキルおよびシクロアルケニル基は、1または2つの環を含むことができ、さらに1または2つのフェニル基に環縮合していてもよい;

これらの化合物を以下において"本発明化合物"と呼ぶ。

【0018】

用語"医薬的に許容できる誘導体"には、医薬的に許容できる塩類(たとえば酸付加塩)が含まれる。

誤解を避けるために、前記に示した用語アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキレン、アルケニレンおよびアルコキシ基の定義は、別途記載しない限り、本明細書中でそれらの用語をそれぞれ使用する際に適用される。

【0019】

用語"ハロ"は、本明細書中で使用する際、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを含む。

複素環式(Het¹~Het¹⁵およびHet^a~Het^f)基は、完全飽和、部分不飽和、全芳香族または部分芳香族の性質であってもよい。挙げることができる複素環式(Het¹~Het¹⁵およびHet^a~Het^f)基の意味には、下記のものが含まれる:1-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[c]イソオキサゾリジニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセパニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾモルホリニル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾ[e]ピリミジン、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、2,3-ジヒドロベンゾイミダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]フラニル、1,3-ジヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾリル、2,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジニル、ジオキサニル、フラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヒダントイニル、イミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[2,3-b]チアゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、マレイミド、モルホリニル、ナフト[1,2-b]フラニル、オキサジアゾリル、1,2-または1,3-オキサジナニル、オキサゾリル、フタラジニル、ペラジニル、ペリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[5,1-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-c]ピリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、スルホラニル、3-スルホレニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ

10

20

30

40

50

ピラゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ベンゾ[e]ピリミジン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、3,4,5,6-テトラヒドロ-ピリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリミジニル、3,4,5,6-テトラヒドロピリミジニル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チエノ[5,1-c]ピリジニル、チオクロマニル、トリアゾリル、1,3,4-トリアゾロ[2,3-b]ピリミジニル、キサントニルなど。

【0020】

挙げる事ができるHet³の意味には、ピリジニル（たとえばピリジン-2-イル）が含まれる。

複素環式（Het¹～Het¹⁵およびHet^a～Het^f）基上の置換基は、適切ならば、ヘテロ原子を含めて環系中のいかなる原子上にあってもよい。複素環式（Het¹～Het¹⁵およびHet^a～Het^f）基の結合点は、（適切ならば）ヘテロ原子を含めて環系中のいかなる原子上にあってもよく、あるいは環系の一部として存在する場合があるいずれかの縮合炭素環式環上の原子上にあってもよい。

10

【0021】

誤解を避けるために、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基は単環式であってもよく、あるいはC-原子数が許す限り、二環式または三環式であってもよい（ただし、単環式のシクロアルキルおよびシクロアルケニルが、挙げる事のできる格別な態様である）。さらに、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基が2つのフェニル基に縮合している場合、それらのフェニル基も互いに縮合していてもよい（縮合三環式環系を形成）。

【0022】

式Iの化合物は互変異性を示す場合がある。すべての互変異性形およびその混合物が本発明の範囲に含まれる。

20

式Iの化合物が1以上の不斉炭素原子を含む場合もあり、したがって光学異性および/またはジアステレオ異性を示す場合がある。ジアステレオ異性体は、常法、たとえばクロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離できる。種々の立体異性体は、ラセミ混合物または他の化合物混合物を、常法、たとえば分別結晶化法またはHPLC法によって分離することにより単離できる。あるいは、適切な光学活性出発物質をラセミ化もしくはエピマー化の起きない条件下で反応させることにより、またはたとえばホモキラル酸で誘導体化した後にそれらのジアステレオマーエステルを常法（たとえばHPLC、シリカ上でのクロマトグラフィー）によって分離することにより、目的とする光学異性体を製造できる。すべての立体異性形が本発明の範囲に含まれる。

30

【0023】

本明細書の末尾に略号を列記する。構造フラグメント中の結合上の波線は、それらのフラグメントの結合位置を示す。

式Iの化合物に関して挙げる事ができる格別な意味には、下記のものに含まれる：

(1) Aは、C₁₋₄アルキレンを表わし；

(2) R¹は、下記のものを表わし：

(a) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル（後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、CN、C₃₋₈シクロアルキル（ハロ、OH、=O、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシおよびアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、OR^{9a}、SR^{9b}、S(O)₂R^{9b}、S(O)₂N(H)R^{9c}、N(H)S(O)₂R^{9f}、N(R^{9g})(R^{9h})、C(O)R⁹ⁱ、OC(O)R⁹ⁱ、C(O)OR⁹ⁱ、N(H)C(O)R⁹ⁱ、C(O)N(H)R⁹ⁱ、アリールおよびHet¹)、

40

(b) C₃₋₈シクロアルキルまたはC₄₋₈シクロアルケニル；後2つの基は、1または2個のフェニル基に縮合していてもよく、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、=O、C₁₋₆アルキル、C₄₋₆シクロアルキル（ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシおよびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、OR^{9a}、SR^{9b}、S(O)₂R^{9b}、S(O)₂N(H)R^{9c}、N(H)S(O)₂R^{9f}、N(R^{9g})(R^{9h})、OC(O)R⁹ⁱ、C(O)OR⁹ⁱ、N(H)C(O)R⁹ⁱ、C(O)N(H)R⁹ⁱ、アリールおよびHet²、

(c) アリール、または

50

(d) Het³ ;

(3) R^{9a} ~ R⁹ⁱ は、それぞれの場合、独立して下記のものを表わし :

(a) H、

(b) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル (後3つの基は、ハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、アリールおよびHet⁴から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、

(c) C₄₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル (後2つの基は、ハロ、=OおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、

(c) アリール、または

(d) Het⁶、

ただし、nが1または2である場合、R^{9b}はHを表わさない ;

(4) R^{2a}およびR^{2b}は、両方ともHを表わすか、両方ともメチルを表わすか、または両方ともFを表わす ;

(5) R^{3a}およびR^{3b}は、両方ともHを表わすか、両方ともメチルを表わすか、または両方ともFを表わす ;

(6) R⁴は、C₁₋₄アルキルを表わし (後の基は1個以上のハロ置換基で置換されていてもよい) ;

(7) R^{5a}およびR^{5b}は、独立してHまたはFを表わし ;

(8) R⁶は、Hを表わし ;

(9) Gは、C₁₋₃アルキレンを表わし ;

(10) R⁷およびR⁸は、独立してC₁₋₂アルキルを表わし、これはOR¹⁰で置換されていてもよく、ただし、R⁷およびR⁸のうち少なくとも1つはOR¹⁰で置換されており ;

(11) R¹⁰は、Hまたは-C(O)-X-R¹¹を表わし ;

(12) Xは、O、または特に直接結合を表わし ;

(13) R¹¹は、下記のもの表わし :

(a) C₁₋₆アルキル ; これは、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハロ、C₃₋₆シクロアルキル、C₅₋₆シクロアルケニル (後2つの基は、ハロおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールおよびHet⁷)、

(b) C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₆シクロアルケニル (後2つの基は、ハロおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、

(c) アリール、または

(d) Het⁹ ;

(14) R^{12a} ~ R^{12d} は、独立してH、または特にC₁₋₄アルキル (たとえばメチルまたはエチル) を表わし ;

(15) 各アリールは、独立してフェニルを表わし、これは下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく :

(a) ハロ、

(b) CN、

(c) C₁₋₈アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル (後3つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハロ、OH、C₁₋₂アルコキシ、C(O)OH、C(O)O-C₁₋₂アルキルおよびフェニル) 、

(d) C₃₋₆シクロアルキル ; これは、ハロ、=OおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

(e) OR^{13a}、

(f) SR^{13b}、S(O)₂R^{13b}、

(g) S(O)₂N(H)R^{13c}、

(h) N(H)S(O)₂R^{13f}、

(i) N(H)R^{13g}、

(j) C(O)R¹³ⁱ、C(O)OR¹³ⁱ、OC(O)R¹³ⁱ、C(O)N(H)R¹³ⁱ、N(H)C(O)R¹³ⁱ、N(H)C(O)OR¹³ⁱ

10

20

30

40

50

i、

(k) フェニル (後の基は、1個以上のハロ原子で置換されていてもよい)、

(l) Het¹²、および

(m) Si(CH₃)₃ ;

(16) R^{13a} ~ R¹³ⁱ は、それぞれの場合、独立して下記のものを表わし :

(a) H、

(b) C₁₋₈ アルキル ; これは、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい : ハロ、OH、C₁₋₂ アルコキシ、フェニル (後の基は、1個以上のハロ原子で置換されていてもよい)、および Het¹³ (たとえばハロ、OH、C₁₋₂ アルコキシおよびフェニル (後の基は、1個以上のハロ原子で置換されていてもよい) から選択される1個以上の置換基)、

10

(c) C₃₋₆ シクロアルキル ; これは、ハロ、=O および C₁₋₄ アルキル から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

(d) フェニル (後の基は、1個以上のハロ原子で置換されていてもよい)、または

(e) Het¹⁵、

ただし、R^{13b} は H を表わさない ;

(17) Het¹ ~ Het¹⁵ は、独立して、酸素、窒素および / または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5-~13-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は1、2または3つの環を含むことができ、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい :

20

(a) ハロ、

(b) CN、

(c) C₁₋₈ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル (後3つの基は、ハロ、OH および C₁₋₂ アルコキシ から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、

(d) C₃₋₆ シクロアルキル ; これは、ハロ、=O および C₁₋₄ アルキル から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

(e) =O、

(f) OR^{15a}、

(g) S(O)₂R^{15b}、

(h) S(O)₂N(H)R^{15c}、

30

(i) N(H)S(O)₂R^{15f}、

(j) N(H)R^{15g}、

(k) C(O)R¹⁵ⁱ、C(O)OR¹⁵ⁱ、C(O)N(H)R¹⁵ⁱ、N(H)C(O)R¹⁵ⁱ、N(H)C(O)OR¹⁵ⁱ、

(l) フェニル (後の基は、ハロで置換されていてもよい)、および

(m) Het^c ;

(18) R^{15a} ~ R¹⁵ⁱ は、それぞれの場合、独立して下記のもの表わし :

(a) H、

(b) C₁₋₆ アルキル ; これは、ハロ、OH、C₁₋₂ アルコキシ および フェニル から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

(c) C₃₋₆ シクロアルキル ; これは、ハロ、=O および C₁₋₄ アルキル から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

40

(d) フェニル ; これはハロで置換されていてもよい、または

(e) Het^f、

ただし、R^{15b} は H を表わさない ;

(19) Het^a ~ Het^f は、独立して、ヘテロ原子として1個の酸素もしくは硫黄原子および / または1~3個の窒素原子を含む5-または6-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は、ハロおよび C₁₋₄ アルキル から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 2 4 】

挙げることができる式 I の化合物には、R^{5a} および R^{5b} が両方とも同じ定義である化合物 (すなわち、R^{5a} および R^{5b} が両方とも H を表わすか、両方とも F を表わすか、または両方と

50

もメチル、 CH_2F 、 CHF_2 もしくは CF_3 を表わす化合物)が含まれる。

【0025】

本発明の他の態様は、式 I においてAが $\text{C}(\text{O})$ または $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (後の基においては、NH部分が R^1 に結合している)を表わし、 R^1 が下記のものを表わす化合物に関する：

(a) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル；後3つの基は、

(i) 下記のものから選択される1個の置換基で置換されており： C_{3-8} シクロアルキル(ハロ、OH、=O、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよびアリールから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールおよび Het^1 、かつ

(ii) 下記のものから選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよい：ハロ、CN、 C_{4-6} シクロアルキル(ハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、 OR^{9a} 、 SR^{9b} 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^{9c}$ 、 $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9f}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{9g})(\text{R}^{9h})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{9i}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9i}$ 、 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^{9i}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{9i}$ 、アリールおよび Het^1 ；

(b) C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-8} シクロアルケニル；後2つの基は、

(i) 1または2個のフェニル基に縮合しており、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9i}$ から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、あるいは

(ii) アリールで置換され、さらにハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい；

(c) アリール；あるいは

(d) Het^3 ；

これらにおいて、 $\text{R}^{9a} \sim \text{R}^{9c}$ 、 $\text{R}^{9f} \sim \text{R}^{9i}$ アリール、 Het^1 および Het^3 は、前記または後記に定めるものである。

【0026】

本発明のさらに他の態様は、式 I においてAが $\text{S}(\text{O})_2$ を表わし、 R^1 が下記のもの表わす化合物に関する：

(a) C_{1-3} アルキルまたは C_{2-3} アルケニル；後2つの基はアリールで置換され、さらに1個以上のハロ原子で置換されていてもよい；

(b) C_{1-6} アルキル；ハロ、 OR^{9a} および $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{9b}$ から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい；

(c) C_{3-6} 単環式シクロアルキル；これは、ハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい；

(d) C_{6-8} 二環式シクロアルキル；これは、ハロ、=Oおよび C_{1-6} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい；

(c) アリール；または

(d) Het^3 ；

これらにおいて、 R^{6a} 、 R^{6b} および Het^3 は、前記または後記に定めるものである。

【0027】

本発明のさらに他の態様は、式 I においてAが C_{1-6} アルキレンを表わし、 R^1 が下記のもの表わす化合物に関する：

(a) C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニル；後2つの基はハロおよびOHから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい；

(b) C_{3-8} シクロアルキルまたは C_{4-8} (たとえば C_{4-6})シクロアルケニル；後2つの基は、下記のものから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい：ハロ、=O、OH、 C_{1-4} アルキル、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル(後2つの基は1個以上のハロ(たとえばF)原子で置換されていてもよい)、およびアリール、あるいは特に

(c) アリール(たとえばナフチル、または特にフェニル)；または

(d) Het^3 ；

ここで Het^3 は前記または後記に定めるものである。

【0028】

式 I の化合物に関して挙げることができる、より格別な意味には、下記のものが含まれる：

10

20

30

40

50

(1) Aは、 C_{1-3} アルキレンを表わし；

(2) R^1 は、下記のもの表わし：

(a) C_{1-5} アルキル、 C_{2-4} アルケニル（後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、 C_{6-8} 二環式シクロアルキル、 C_{3-6} 単環式シクロアルキル（後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよびフェニル（後2つの基は、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい））、 OR^{9a} 、 SR^{9b} 、 $S(O)_2R^{9b}$ 、 $C(O)R^{9i}$ 、 $OC(O)R^{9i}$ 、 $C(O)OR^{9i}$ 、アリーールおよび Het^1 ）、

(b) C_{3-6} シクロアルキルまたは C_{4-8} （たとえば C_{4-6} ）シクロアルケニル；後2つの基は、1または2個のフェニル基に縮合していてもよく、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル、 OR^{9a} 、 $C(O)OR^{9i}$ およびフェニル（後の基は、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、

(c) アリーール、または

(d) Het^3 ；

(3) $R^{9a} \sim R^{9i}$ は、それぞれの場合、独立して下記のもの表わし：

(a) H、

(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル（後2つの基は、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシおよびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、

(c) C_{4-6} シクロアルキル（後の基は、ハロおよび C_{1-2} アルキルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、または

(c) フェニル（後の基は、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、

ただし、 R^{9b} はHを表わさない；

(4) R^{2a} および R^{2b} は、両方ともHを表わす；

(5) R^{3a} および R^{3b} は、両方ともHを表わす；

(6) R^4 は、 C_{1-3} アルキルを表わし、これは1個以上のF原子で置換されていてもよい；

(7) R^{5a} および R^{5b} は、両方ともHを表わすか、または両方ともFを表わす；

(8) Gは、 $C_{1-3}n$ -アルキレンを表わし；

(9) R^7 および R^8 は、独立してメチルを表わし、これは OR^{10} で置換されていてもよく、ただし、 R^7 および R^8 のうち少なくとも1つは OR^{10} で置換されており；

(10) R^{10} は、Hまたは $-C(O)R^{11}$ を表わし；

(11) R^{11} は、下記のもの表わし：

(a) C_{1-4} アルキル；これは、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ、 C_{5-6} シクロアルキル、フェニル（後の基は、ハロおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、および Het^7 ）、

(b) C_{5-6} シクロアルキル；これは、クロロ、フルオロおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

(c) アリーール、または

(d) Het^9 ；

(12) 各アリーールは、独立してフェニルまたはナフチルを表わし、これらの基はそれぞれ下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく：

(a) F、Cl、Br、

(b) CN、

(c) C_{1-6} アルキル、 C_{2-3} アルケニル（後2つの基は、F、Cl、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ およびフェニルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）、

(d) C_{3-5} シクロアルキル、

(e) OR^{13a} 、

(f) $S-C_{1-2}$ アルキル、 $S(O)_2-C_{1-2}$ アルキル（後2つの基のアルキル部分は、1個以上

10

20

30

40

50

のF原子で置換されていてもよい)、

(g) $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$ 、

(h) $N(H)S(O)_2-C_{1-2}$ アルキル (後の基のアルキル部分は、1個以上のF原子で置換されていてもよい)、

(i) NH_2 、 $N(H)C_{1-2}$ アルキル、

(j) CHO 、 $C(O)-C_{1-4}$ アルキル (後の基のアルキル部分は、1個以上のFまたはCl原子で置換されていてもよい)、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(H)-C_{1-4}$ アルキル、 $N(H)C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $N(H)C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、

(k) フェニル (後の基は、F、ClおよびBrから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい)、

(l) Het^{12} 、および

(m) $Si(CH_3)_3$;

(13) R^{13a} は、下記のものを表わし :

(a) H、

(b) C_{1-5} アルキル ; これは、フェニルで、またはF、Clおよび Het^{13} から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

(c) C_{3-5} シクロアルキル、あるいは

(d) フェニル ; これは、F、ClおよびBrから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい ;

(14) Het^1 は、酸素、窒素および / または硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含む5-~10-員複素環式基を表わし、この複素環式基は1または2つの環を含むことができ、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、=OおよびOHから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい ;

(15) Het^3 、 Het^7 および Het^9 は、独立して、酸素、窒素および / または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5-~13-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は1、2または3つの環を含むことができ、下記のものから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい :

(a) F、Cl、Br、

(b) C_{1-4} アルキル (後の基は、F、ClおよびOHから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、

(c) C_{3-5} シクロアルキル、

(d) =O、

(e) OH、 $O-C_{1-2}$ アルキル (後の基は、FおよびClから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい)、

(g) $S(O)_2-C_{1-2}$ アルキル (後の基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい)、 $S(O)_2$ -フェニル (後の基のフェニル部分は、F、Cl、Br、メチルおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい)、

(h) $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2N(H)-C_{1-2}$ アルキル、

(i) $N(H)S(O)_2-C_{1-2}$ アルキル、

(j) NH_2 、 $N(H)-C_{1-2}$ アルキル、

(j) $C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)$ -フェニル (後の基のフェニル部分は、F、Cl、Br、メチルおよびメトキシから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい)、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(H)-C_{1-4}$ アルキル、 $N(H)C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $N(H)C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、

(l) フェニル (後の基は、F、ClおよびBrから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい)、および

(m) Het^c ;

(16) Het^{12} は、ヘテロ原子として1個の硫黄もしくは酸素原子および / または1~3個の窒素原子を含む5-または6-員単環式複素環式基を表わし、この複素環式基は1、2または3つの環を含むことができ、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、=OおよびOHから選択される1個以

10

20

30

40

50

上の置換基で置換されていてもよく；

(17) Het^oは、ヘテロ原子として1個の酸素原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む5-または6-員複素環式基を表わし、これらの複素環式基は、F、Cl、Brおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

【0029】

式Iの化合物に関して挙げることができるさらに格別な意味には、下記のものが含まれる：

Aは、1個以上のF原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを表わし；

R¹は下記のもの表わす：

(a) C₁₋₃アルキル；これはフェニル（後の基は、ハロ、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシ（後2つの基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい）から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）で置換されている；

10

(b) フェニルまたはナフチル（後2つの基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：CN、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ（後2つの基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい）、O-フェニル、O-CH₂-Het¹³およびHet¹²）

(c) ヘテロ原子として酸素もしくは硫黄原子および/または1~3個の窒素原子を含む5-または6-員単環式（たとえば芳香族）複素環式基；この複素環式基は、下記のものから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい：F、Cl、Br、=O、OH、C₁₋₄アルキル（後の基は、1個以上のハロ原子で、またはOHで置換されていてもよい）、C₁₋₄アルコキシ、S(O)₂-フェニル、C(O)-フェニル、フェニルおよびHet^o、

20

(d) 酸素、窒素および/または硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子（たとえば2個の酸素原子）を含む9-または10-員二環式（たとえば部分芳香族）複素環式基；この複素環式基は、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよい、

(e) C₁₋₅アルキル、あるいは

(f) C₄₋₇シクロアルキルまたはC₅₋₇シクロアルケニル；後2つの基は、1個以上のメチル基で置換されていてもよい；

Het¹²は、ヘテロ原子として1個の硫黄もしくは酸素原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む5-または6-員単環式複素環式基を表わし、この複素環式基は、F、Clおよびメチルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

30

Het¹³は、ヘテロ原子として1個の硫黄もしくは酸素原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む5-または6-員単環式芳香族複素環式基を表わし、この複素環式基は、F、Cl、メチルおよびメトキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

Het^oは、ヘテロ原子として酸素もしくは硫黄原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む5-または6-員単環式複素環式基を表わし、この複素環式基は、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく；

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}は、すべてHを表わし；

R⁴は、1個以上のF原子で置換されていてもよいメチルを表わし；

R^{5a}およびR^{5b}は、両方ともHを表わし；

40

Gは、CH₂または(CH₂)₂を表わし；

R⁷は、CH₂OR¹⁰を表わし；

R⁸は、メチルを表わし；

R¹¹は、C₁₋₄アルキル（1個以上のハロ原子で置換されていてもよい）またはフェニル（後の基は、ハロ、メチルおよびメトキシから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）を表わす。

【0030】

式Iの化合物に関して挙げることができる、よりさらに格別な意味には、下記のものが含まれる：

Aは、C₁₋₃（たとえばC₁₋₂）アルキレン（2個のF原子でgem-ジ置換されていてもよい）

50

を表わし；

R¹は下記のものを表わす：

(a) C₁₋₂アルキル；これはフェニル（後の基は、F、Clおよびメチルから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい）で置換されている；または

(b)フェニル（後の基は、下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい：F、Cl、Br、CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ（後2つの基は、1個以上のF原子で置換されていてもよい（したがって、たとえばC₁₋₂アルキル、CF₃、C₁₋₂アルコキシまたはOCF₃を形成する））、O-フェニル、O-CH₂-Het¹³およびHet¹²）、

(c)ナフチル（たとえば1-ナフチル）、または

(d)ピリジニル（たとえばピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イル）；これは、下記のものから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい：F、Cl、(N-)オキソ、OH、C₁₋₄アルキル（たとえばメチル、このC₁₋₄アルキル基は1個以上のハロゲン原子で、またはOHで置換されていてもよい）、または特にC₁₋₄アルコキシ（たとえばt-ブトキシまたはメトキシ）、もしくはHet^c、

(e)ピリドニル（たとえば2-ピリドン-3-イル）；これは、F、ClおよびC₁₋₄アルキル（たとえばメチル）から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい；

(f)ピラジニル（たとえばピラジン-2-イル）；これは、F、Clおよびメチルから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、

(g)ヘテロ原子として酸素もしくは硫黄原子および/または1~3個の窒素原子を含む5-員芳香族複素環式基（たとえばイミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリルまたはチエニル）；この複素環式基は、下記のものから選択される1~4個（たとえば1~3個）の置換基で置換されていてもよい：F、Cl、C₁₋₄アルキル（たとえばメチルまたはエチル）、C₁₋₄アルコキシ（たとえばメトキシ）、S(O)₂-フェニル、C(O)-フェニル、フェニル、モルホリニル（たとえばモルホリン-4-イル）、1,3,4-トリアゾリル（たとえば1,3,4-トリアゾール-1-イル）、チエニル（たとえば2-チエニル）およびピリジニル（たとえばピリジン-2-イル）、

(h) 2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾモルホリニル、ベンゾジオキサニル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル、または特にベンゾジオキサソリルもしくはキノリニル；これらの基はすべて、F、Cl、C₁₋₂アルキルおよびC₁₋₂アルコキシから選択される1個以上（たとえば1~3個）の置換基で置換されていてもよい、

(i) C₁₋₄アルキル（たとえばイソプロピルまたはt-ブチル）、あるいは

(j)シクロペンチル、シクロヘキシルまたはC₇二環式シクロアルケニル（たとえばビシクロ[2.2.1]ヘプテン）；後3つの基は、1~4個のメチル基で置換されていてもよい；

Het¹²は、ヘテロ原子として1個の酸素原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む6-員飽和単環式複素環式基を表わし、この複素環式基は1または2個のメチル置換基で置換されていてもよく；

Het¹³は、ヘテロ原子として1個の硫黄もしくは酸素原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む5-員単環式芳香族複素環式基を表わし、この複素環式基は、Clおよびメチルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく；

Het^cは、ヘテロ原子として1個の酸素原子および/または1もしくは2個の窒素原子を含む6-員飽和単環式複素環式基を表わし、この複素環式基は1または2個のメチル置換基で置換されていてもよい。

【0031】

式Iの化合物に関して挙げることができる他の格別な意味には、下記のものが含まれる：

Aは、CH(CH₃)CH₂（後の基においては、CH(CH₃)単位がR¹に結合している）、または特にCH₂、(CH₂)₂もしくはCF₂CH₂（後の基においては、CF₂単位がR¹に結合している）を表わし；

R¹は下記のものを表わす：

(a)イソプロピルまたはt-ブチル、

10

20

30

40

50

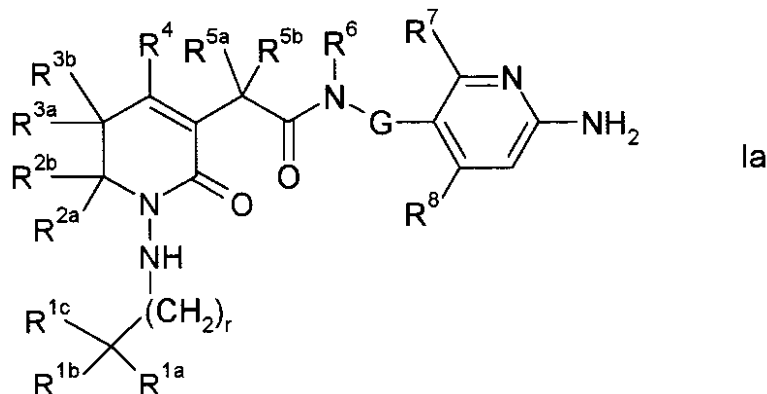
- (b)シクロペンチル、シクロヘキシルまたはビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン、
 (c)フェニル；これは、ハロ（たとえばFまたはCl）、CN、メチル、CF₃、メトキシまたはOCF₃から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、
 (d)イミダゾリル；これは、ハロ（たとえばFまたはCl）およびメチルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、
 (e)イソオキサゾリル（たとえばイソオキサゾール-3-イルまたはイソオキサゾール-4-イル）；これは、1または2個のメチル基で置換されていてもよい、
 (f)チアゾリル（たとえばチアゾール-5-イル）；これは、1または2個のメチル基で置換されていてもよい、
 (g)チエニル（たとえばチエン-2-イル）；これはハロ（たとえばFまたはCl）で置換されていてもよい、
 (h)ピラゾリル（たとえばピラゾール-4-イル）；これは、ハロ（たとえばFまたはCl）、メチルおよびエチルから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、
 (i)ピロリル（たとえばピロール-2-イルまたはピロール-3-イル）；これは、1~3個のメチル基で置換されていてもよい、
 (j)ピリジニル（たとえば、ピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イル）；これは、ハロ（たとえばFまたはCl）またはメチルで置換されていてもよく、N-オキシドの形であってもよい、
 (k)ピリドニル（たとえば2-ピリドン-3-イル）、
 (l)ピラジニル（たとえばピラジン-2-イル）、
 (m)ベンゾジオキサソリル（たとえば5-ベンゾジオキサソリル）；これはハロ（たとえばCl）で置換されていてもよい、
 (n)ベンゾモルホリニル（たとえば7-ベンゾモルホリニル）；これはメチルで置換されていてもよい、
 (o)2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル（たとえば2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル）、
 (p)2,3-ジヒドロベンゾフラニル（たとえば2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）、
 あるいは
 (q)キノリニル（たとえば8-キノリニル）。

【0032】

本発明の他の態様において、式Iの化合物は式Iaの化合物である：

【0033】

【化2】



【0034】

[式中：

R^{1a}は、アリアルまたはHet³を表わし；

R^{1b}およびR^{1c}は、独立してH、ハロまたはメチルを表わし；

rは、0または1を表わし；

R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R⁶~R⁸、G、アリアルおよびHet³は、前記に定め

たものである。

【 0 0 3 5 】

式 Ia の化合物に関して挙げることができる格別な意味には、下記のものが含まれる：

R^{1b} および R^{1c} は、両方とも H を表わすか、または r が 1 を表わす場合は両方とも F を表わし；

R^{2a} および R^{2b} は、両方とも H を表わし；

R^{3a} および R^{3b} は、両方とも H を表わし；

R^4 は、メチルを表わし；

R^{5a} および R^{5b} は、両方とも H を表わし；

R^6 は、H を表わし；

G は、 C_{1-2} n-アルキレン（たとえば CH_2 ）を表わす。

10

【 0 0 3 6 】

式 Ia の化合物に関して挙げることができる他の格別な意味には、下記のものが含まれる：

R^{1a} は、フェニル（下記のものから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい：ハロ（たとえば F または Cl）、 C_{1-3} アルキル（たとえばメチル）および C_{1-3} アルコキシ（たとえばメトキシ）（アルキルおよびアルコキシ基は、1 個以上の F 原子で置換されていてもよい））または Het^3 を表わし；

R^{1b} および R^{1c} は、両方とも F を表わし；

r は、1 を表わし；

Het^3 は、ヘテロ原子として 1 個の酸素もしくは硫黄原子および / または 1 もしくは 2 個の窒素原子を含む 5- または 6- 員複素環を表わし、これらの複素環式基は、ハロ（たとえば Cl）、 C_{1-3} アルキル（たとえばメチル）および C_{1-3} アルコキシ（たとえばメトキシ）から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、これらのアルキルおよびアルコキシ基は、1 個以上の F 原子で置換されていてもよく；

R^7 は、 CH_2OR^{10} を表わし；

R^8 は、メチルを表わし；

R^{11} は、 C_{1-2} アルキル（1 個以上の Cl または F 原子で置換されていてもよい）またはフェニル（後の基は、Cl、F およびメチルから選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい）を表わす。

20

30

【 0 0 3 7 】

誤解を避けるために、式 Ia の化合物に関して前記に挙げた格別な定義は、関連がある場合には式 I の化合物の同等な基の格別な定義でもある（たとえば基 R^{1a} の定義を基 R^1 の格別な定義とみなすことができる）。さらに、本明細書中で式 I の化合物という記載には、関連がある場合には式 Ia の化合物の記載も含まれる。

【 0 0 3 8 】

本発明の 1 態様は、式 I および Ia において R^{10} が H を表わす化合物に関する。ただし、本発明の他の態様は、式 I および Ia において R^{10} が $-C(O)-X-R^{11}$ を表わす化合物に関する。

本発明のさらに他の態様は、式 I および Ia において R^7 が OR^{10} で置換され、 R^8 がそれで置換されていない化合物に関する。

40

【 0 0 3 9 】

挙げることができる具体的な本発明の態様には、後記の実施例の化合物が含まれる。これに関して、挙げることができる本発明化合物には下記のものが含まれる：

N-{{6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル}メチル}-2-{{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}アセトアミド；

酢酸(6-アミノ-3-{{(1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}アセチル)アミノ}メチル}-4-メチルピリジン-2-イル)メチル；および

安息香酸(6-アミノ-3-{{(1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-

50

メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}アセチル)アミノ]メチル}-4-メチルピリジン-2-イル)メチル。

【0040】

製造

式Iの化合物(式Iaの化合物を含む)は、当業者に周知の方法、たとえば以下に記載する方法に従って製造できる。

【0041】

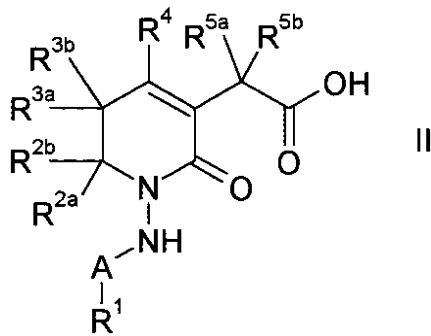
本発明の他の態様によれば、式Iの化合物を製造するための下記を含む方法が提供される：

(a) 式IIの化合物

10

【0042】

【化3】



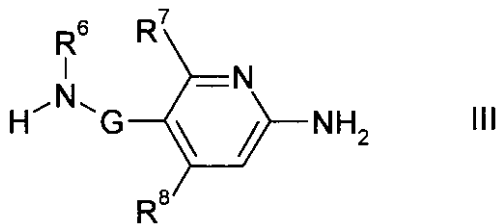
20

【0043】

(式中、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}、R^{5b}およびAは、前記に定めたものである)と式IIIの化合物

【0044】

【化4】



30

【0045】

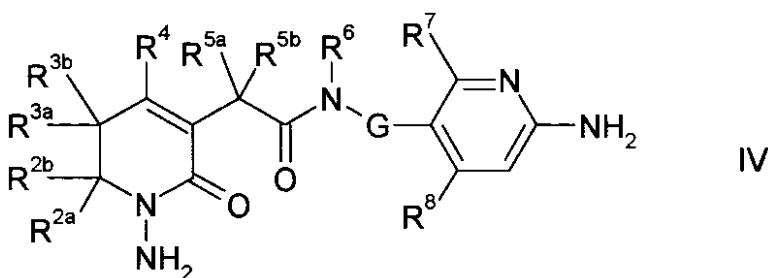
またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体(式中、R⁶~R⁸およびGは、前記に定めたものである)を、たとえば結合剤(たとえばDMF、EDC、DCC、HBTU、HATU、PyBOP、HOBTまたはTBTU中の塩化オキサリル)、適切な塩基(たとえばピリジン、DMA P、TEA、2,4,6-コリジンまたはDIPEA)および適切な有機溶媒(たとえばDCM、MeCN、EtOAcまたはDMF)の存在下で結合させる；

(b) 式IVの化合物

【0046】

40

【化5】



【0047】

50

またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体（式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 $R^6 \sim R^8$ およびGは、前記に定めたものである）と式Vの化合物



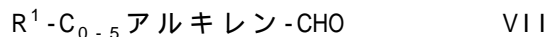
（式中、 Lg^1 は適切な脱離基（たとえばハロ、トリフルオロメタンスルホネートまたはOH）を表わし、 R^1 およびAは前記に定めたものである）を、たとえば当業者に既知の条件下で（たとえば適切な塩基（たとえば K_2CO_3 、ピリジンまたは2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジン）および適切な溶媒（たとえばDCMまたは1,2-ジクロロメタン）の存在下で）反応させる；

(c)式IにおいてAがC(O)NHを表わす化合物については、前記に定めた式IVの化合物、またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体と、式VIの化合物



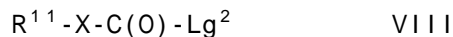
（式中、 R^1 は前記に定めたものである）を、たとえば当業者に既知の条件下で（たとえば周囲温度（たとえば15~25）で、適切な溶媒（たとえばDCM）の存在下に）反応させる；

(d)式IにおいてAが C_{1-6} アルキレンを表わす化合物については、前記に定めた式IVの化合物、またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体と、式VIIの化合物



（式中、 R^1 は前記に定めたものである）を、たとえば当業者に既知の条件下で反応させる（たとえば適切な溶媒（たとえばエタノール）の存在下で還流し、続いて還元剤（たとえば $NaBH_3CN$ ）の存在下に、たとえば当業者に既知の条件下で（たとえば周囲温度（たとえば15~25）で、適切な溶媒（たとえばエタノール）の存在下に還元する）；あるいは

(e)式Iにおいて R^7 および/または R^8 が-O-C(O)-X- R^{11} で置換された C_{1-4} アルキルを表わす化合物については、式Iにおいて R^7 および/または R^8 が-OHで置換された C_{1-4} アルキルを表わす対応する化合物と、式VIIIの化合物



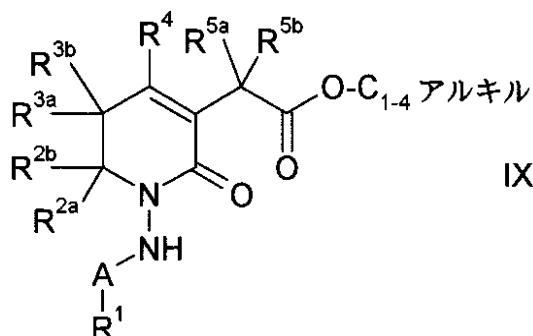
（式中、 Lg^2 は適切な脱離基（たとえばハロ、またはXが直接結合を表わす場合はOHもしくはOC(O) R^{11} ）を表わし、 R^{11} およびXは前記に定めたものである）を、たとえば当業者に既知の条件下で反応させる（たとえば適切な溶媒（たとえばDCM、MeCN、EtOAcまたはDMF）の存在下に、所望により適切な塩基（たとえばTEAまたはピリジン）の存在下で反応させ、および/またはXが直接結合を表わし、 Lg^2 がOHを表わす場合は、結合剤（たとえばDMF、EDC、DCC、HBTU、HATU、PyBOPまたはTBTU中の塩化オキサリル）の存在下で反応させる）。

【0048】

式IIの化合物は、式IXの化合物

【0049】

【化6】



【0050】

（式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} およびAは、前記に定めたものである）を、たとえば当業者に既知の条件下で加水分解することにより製造できる（たとえばアルカリ金属水酸化物（たとえばNaOH、または特にLiOH）および適切な溶媒（たとえば水、TH

10

20

30

40

50

F、またはその混合物)の存在下での塩基加水分解)。

【0051】

式IIIにおいて R^7 および/または R^8 がOHで置換された C_{1-4} アルキルを表わす化合物は、式IIIにおいて R^7 および/または R^8 が(適宜)OC(O) R^{11} で置換された C_{1-4} アルキルを表わす対応する化合物を、たとえば当業者に既知の条件下で加水分解することにより製造できる(たとえば式IIの化合物の製造に関して前記に述べたものと同様な条件下での加水分解)。

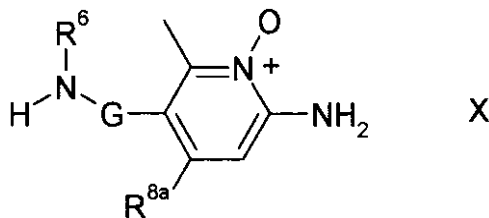
【0052】

式IIIにおいて R^7 が $CH_2OC(O)R^{11}$ を表わし、 R^8 が C_{1-4} アルキルを表わす化合物は、対応する式Xの化合物

10

【0053】

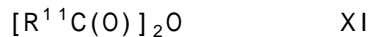
【化7】



【0054】

またはそのN-保護もしくはN,N'-ジ保護誘導体(式中、 R^{8a} は C_{1-4} アルキルを表わし、 R^6 は前記に定めたものである)と式XIの化合物

20



(式中、 R^{11} は前記に定めたものである)を反応させ、続いてアミン塩基(たとえば第一級アミン、または特にN,N'-ジアルキル化アルキレンジアミン、たとえばN,N'-ジエチルエチレンジアミン)と、たとえば当業者に既知の条件下で反応させることにより製造できる(たとえば、式XIの化合物と高められた温度(たとえば50~80)で反応させ、続いてアミン塩基と周囲温度で所望により適切な溶媒(たとえばMeCN)の存在下に反応させる)。

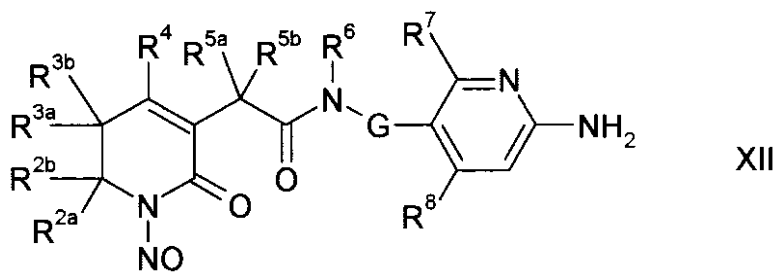
【0055】

式IVの化合物は、式XIIの化合物

【0056】

30

【化8】



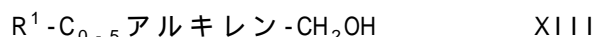
【0057】

40

またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 ~ R^8 およびGは前記に定めたものである)を、たとえば当業者に周知の条件下で還元することにより製造できる(たとえば、金属亜鉛(たとえば亜鉛末または金属鉄粉)と、適切な酸(たとえば酢酸または塩酸)の存在下で、所望により、適切な溶媒(たとえばメタノール)の存在下に反応させる)。

【0058】

式VIIの化合物は、式XIIIのアルコール



(式中、 R^1 は前記に定めたものである)を、たとえば当業者に既知の条件下で酸化することにより製造できる：たとえばPCC、塩化オキサリルおよびDMSOとの反応(スワーン(Swer

50

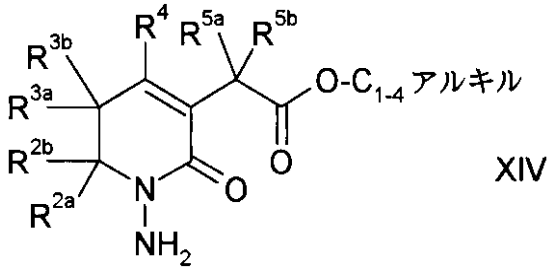
n) 酸化、または特に、適切な溶媒（たとえばDCM）の存在下でのデス-マーチン・ペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)との反応。

【0059】

式IXの化合物は、式XIVの化合物

【0060】

【化9】



10

【0061】

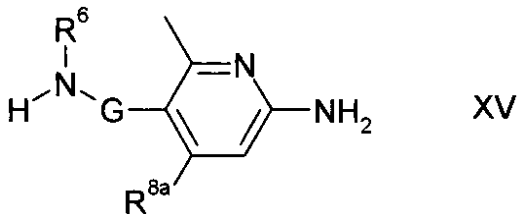
(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} および R^{5b} は前記に定めたものである)と、前記に定めた式Vまたは式VIまたは式VIIの化合物を、たとえば当業者に既知の条件(たとえば、式Iの化合物に関して前記の工程(b)、(c)および(d)に記載した条件)下で反応させることにより製造できる。

【0062】

式Xの化合物は、対応する式XVの化合物

【0063】

【化10】



20

【0064】

またはそのN-保護もしくはN,N'-ジ保護誘導体(式中、 R^6 および R^{8a} は前記に定めたものである)を、適切な酸化剤(たとえばmCPBA)の存在下で、たとえば当業者に既知の条件下に(たとえば周囲下温度(たとえば0)で、適切な溶媒(たとえばDCM)の存在下に)、酸化することにより製造できる。

30

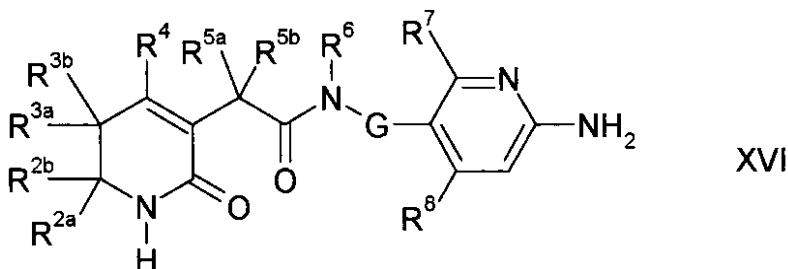
【0065】

式IIIの化合物の製造に用いる式XおよびXVの化合物の適切な保護された誘導体には、N、N'-ジ(t-ブチルオキシカルボニル)-保護(ジ-Boc-保護)化合物が含まれる。

式XIIの化合物は、対応する式XVIの化合物

【0066】

【化11】



40

【0067】

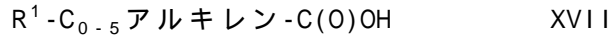
またはそのピリジン環の2-アミノ置換基において保護された誘導体(式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3

50

^a, R^{3b}, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶ ~ R⁸およびGは前記に定めたものである)を、たとえば当業者に周知の条件下でニトロソ化することにより製造できる;たとえば、ニトロソ化剤(たとえば亜硝酸、NOCl、N₂O₃、N₂O₄、または特に亜硝酸C₁₋₆アルキル(たとえば亜硝酸t-ブチル))と、適切な溶媒(たとえばジエチルエーテル)の存在下で、所望により適切な塩基(たとえばピリジン)の存在下に反応させる。

【0068】

式XIIIの化合物は、式XVIIのカルボン酸



(式中、R¹は前記に定めたものである)を、たとえば当業者に既知の条件下で還元することにより製造できる;たとえばLiAlH₄、または特にボランと、適切な溶媒(たとえばTHF)の存在下で反応させる。

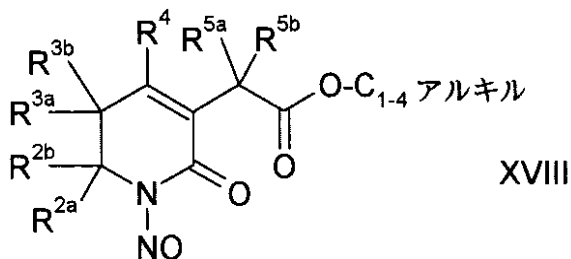
10

【0069】

式XIVの化合物は、式XVIIIの化合物

【0070】

【化12】



20

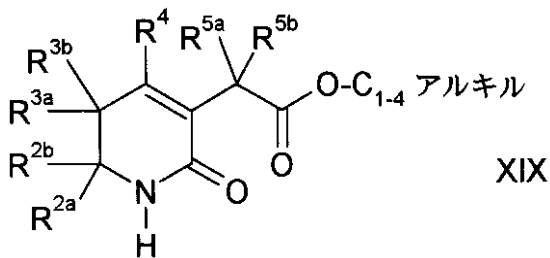
【0071】

(式中、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}およびR^{5b}は前記に定めたものである)を、たとえば式IVの化合物の製造に関して前記に述べた条件下で還元することにより製造できる。

あるいは、式XIVの化合物は式XIXの化合物

【0072】

【化13】



30

【0073】

(式中、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}およびR^{5b}は前記に定めたものである)と、O-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミンまたはO-(2,4-ジニトロフェニル)-ヒドロキシルアミンを、たとえば当業者に既知の条件下で(たとえば周囲温度(たとえば15~25))で、適切な塩基(たとえばCs₂CO₃またはNaH)および適切な溶媒(たとえばDMF)の存在下に)反応させることにより製造できる。

40

【0074】

式XVIの化合物は、式IおよびXIXの化合物と同様にして製造できる。

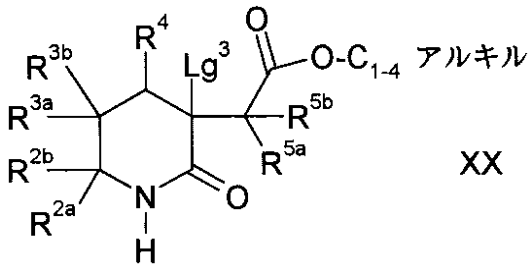
式XVIIIの化合物は、対応する前記の式XIXの化合物を、たとえば式XIIの化合物の製造に関して前記に述べた条件下でニトロソ化することにより製造できる。

【0075】

式XIXの化合物は、式XXのピペリジノン

【0076】

【化14】



【0077】

10

またはその保護された誘導体（式中、Lg³は熱1,2-脱離を行うことができる脱離基（たとえば-Se(O)-フェニル）を表わし、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}およびR^{5b}は前記に定めたものである）から、たとえば当業者に周知の条件下でH-Lg³を、-脱離（ピペリジン環のオキソ基に対して）することにより製造できる（たとえば、Lg³が-Se(O)-フェニルを表わす場合、周囲温度（たとえば15~25）で、適切な溶媒（たとえばDCM、水、またはその混合物）の存在下にPh-Se-OHを熱脱離する）。

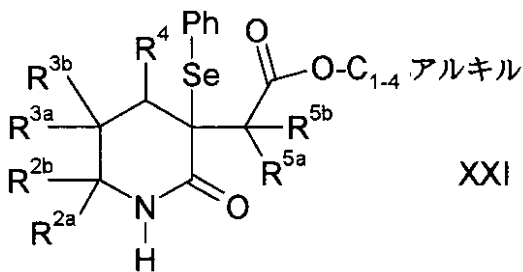
【0078】

式XXにおいてLg³が-Se(O)-フェニルを表わす化合物は、式XXIの化合物

【0079】

20

【化15】



【0080】

30

またはその保護された誘導体（式中、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R^{5a}およびR^{5b}は前記に定めたものである）を、たとえば当業者に周知の条件下で酸化することにより製造できる（たとえば、周囲下温度（たとえば0）で、適切な酸化剤（たとえばmCPBA、または特に過酸化水素）と、適切な溶媒（たとえばDCM、水、またはその混合物）の存在下に反応させる）。

【0081】

当業者に自明のとおり、式XXIの化合物から対応する式XIXの化合物への変換を“ワンポット”法で簡便に行うことができ、この場合、酸化された中間体（式XXにおいてLg³が-Se(O)-フェニルを表わす化合物）を単離せず、酸化反応の“仕上げ処理”中にPh-Se-OHの熱脱離を行う。

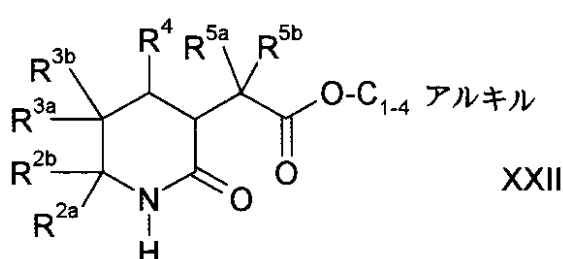
【0082】

40

式XXIの化合物は、式XXIIの化合物

【0083】

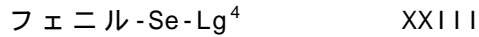
【化16】



50

【0084】

またはその保護された誘導體（式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^{5a} および R^{5b} は前記に定めたものである）と、式XXIIIの化合物



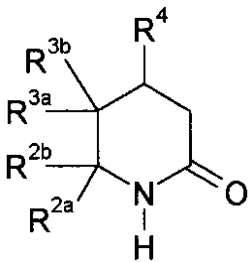
（式中、 Lg^4 は適切な脱離基（たとえばハロ、たとえばBr、または-SePh）を表わす）を、適切な塩基（たとえば金属水素化物、または特に金属アミド（たとえばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド)）の存在下に、たとえば当業者に既知の条件下で（たとえば低温（たとえば-78）で）適切な溶媒（たとえばTHF）の存在下に反応させることにより製造できる。

【0085】

式XXIIの化合物は、式XXIVの化合物

【0086】

【化17】



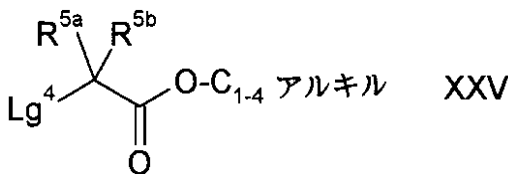
XXIV

【0087】

またはその保護された誘導體（式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^4 は前記に定めたものである）と、式XXVの化合物

【0088】

【化18】



XXV

【0089】

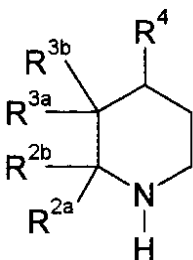
（式中、 Lg^4 、 R^{5a} および R^{5b} は前記に定めたものである）を、適切な塩基（たとえば金属水素化物、または特に金属アミド（たとえばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド)）の存在下に、たとえば当業者に既知の条件下で（たとえば低温（たとえば-78~-10）で）適切な溶媒（たとえばTHF）の存在下に反応させることにより製造できる。

【0090】

式XXIVの化合物は、式XXVIの化合物

【0091】

【化19】



XXVI

【0092】

またはその保護された誘導體（式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} および R^4 は前記に定めたものである）を、適切な酸化剤（たとえば H_2O_2 、 $(PhIO)_n$ 、 $Hg(OAc)_2$ 、または特に RuO_4 ；後者の試薬はその場で RuO_2 の酸化により（たとえば過剰の $NaIO_4$ により）形成できる）で、たと

10

20

30

40

50

えば当業者に既知の条件下に（たとえば周囲温度（たとえば15～25）で、適切な溶媒（たとえば酢酸エチル、水、またはその混合物）の存在下に）酸化することにより製造できる。

【0093】

当業者に自明のとおり、式XXVIの化合物から対応する式XIXの化合物への変換には、いずれかまたはすべての反応工程でピペリドン環系のN-H基を保護する必要がある。この目的に適切な保護基には、ベンジルオキシカルボニル、および特にt-ブチルオキシカルボニルが含まれる。保護基は当業者に周知の条件下で導入および除去できる。保護基は、式XXVIの化合物をXXIVの化合物に変換する前に簡便に導入できる（たとえば、当業者に周知の条件下でのXXVIの化合物と二炭酸ジ-t-ブチルとの反応による）。さらに保護基は、式XIXの化合物に変換された時点で、同様に当業者に周知の条件下で簡便に除去できる（たとえばトリフルオロ酢酸との反応による）。

10

【0094】

式V、VI、VIII、XI、XV、XVII、XXIII、XXVおよびXXVIの化合物は市販されているか、文献中に既知であるか、あるいは本明細書中に記載の方法により、または一般的な合成法により標準法に従って、容易に入手できる出発物質から適切な試薬および反応条件を用いて得ることができる。これに関して、本明細書に記載した化合物は前記に述べた先行技術文献（ならびに特にWO 94/20467、WO 94/29336、WO 95/23609、WO 96/06832、WO 96/06849、WO 97/11693、WO 97/24135、WO 98/01422、WO 01/68605、WO 99/26920、WO 01/79155、WO 01/68605、WO 96/18644、WO 97/01338、WO 97/30708、WO 98/16547、WO 99/26926、WO 00/73302、WO 01/04117、WO 01/79262、WO 02/057225、WO 02/064140、WO 03/29224、US 5,668,289、US 5,792,779およびWO 95/35313）に記載された合成法と同様にして得ることもできる。

20

【0095】

式I～XXIIおよびXXIII～XXVIの化合物中のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび複素環式基上の置換基は、当業者に周知の方法を用いて標準的な官能基相互変換法により、標準法に従って、容易に入手できる出発物質から、適切な試薬および反応条件を用いて、導入および/または相互変換することができる。たとえばヒドロキシをエステル化し、またはアルコキシに変換し、アシルオキシを加水分解してヒドロキシにし、フェニルをハロゲン化してハロフェニルにし、ハロをシアノで置換することなどが可能である。

30

【0096】

特定の式Iの化合物内で各種の標準的な置換基または官能基の相互変換法および変換法により他の式Iの化合物が得られることも、当業者には自明であろう。たとえばヒドロキシをエステル化してアセチルオキシまたはベンゾイルオキシを得ることができる。

【0097】

式Iの化合物は、それらの反応混合物から常法により単離できる。

本発明によれば、式Iの化合物の医薬的に許容できる誘導体には”保護された”誘導体、および/または式Iの化合物のプロドラッグとして作用する化合物も含まれる。

【0098】

挙げることができる式Iの化合物の保護された誘導体には、2,4-ジアルキル-6-アミノピリジン-3-イル上のアミノ(NH₂)置換基がアミノ保護基（たとえばt-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなど）をもつ誘導体が含まれる。これらの保護基は式Iの化合物の合成にも利用できる（たとえばそれらは式IIIおよびIVの化合物の保護された誘導体におけるピリジニル基の2-アミノ置換基上に存在してもよい）。

40

【0099】

挙げることができる特定の式Iの化合物（たとえば、式IにおいてR⁷および/またはR⁸がOHで置換された化合物）のプロドラッグとして作用する化合物には、式IにおいてR⁷および/またはR⁸がO-C(O)-X-R¹¹で置換された化合物が含まれる。

【0100】

50

本発明化合物は互変異性を示す場合がある。すべての互変異性形およびその混合物が本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物が1以上の不斉炭素原子を含む場合もあり、したがって光学異性および/またはジアステレオ異性を示す場合がある。ジアステレオ異性体は、常法、たとえばクロマトグラフィーにより分離できる。種々の立体異性体は、ラセミ混合物または他の化合物混合物を常法、たとえばHPLC法によって分離することにより単離できる。あるいは、適切な光学活性出発物質をラセミ化もしくはエピマー化の起きない条件下で反応させることにより、またはたとえばホモキラル酸で誘導体化した後にそれらのジアステレオマー誘導体を常法(たとえばHPLC、シリカ上でのクロマトグラフィー)によって分離することにより、目的とする光学異性体を製造できる。すべての立体異性体が本発明の範囲に含まれる。

【0101】

前記および後記のプロセスで中間化合物の官能基を保護基で保護する必要があることは、当業者には自明であろう。

保護することが望ましい官能基には、ヒドロキシ、アミノおよびカルボン酸が含まれる。ヒドロキシに適切な保護基には、場合により置換されたおよび/または置換されていないアルキル基(たとえばメチル、エチル、ベンジルまたはt-ブチル)、トリアルキルシリルまたはジアルキルシリル基(たとえばt-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、およびテトラヒドロピラニルが含まれる。カルボン酸に適切な保護基には、C₁₋₆アルキルエステルまたはベンジルエステルが含まれる。アミノおよびアミジノに適切な保護基には、t-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは2-トリメチルシリルエトキシカルボニル(Teoc)が含まれる。アミジノ窒素はヒドロキシまたはアルコキシ基で保護することもでき、モノ-またはジ保護のいずれであってもよい。

【0102】

官能基の保護および脱保護は、前記スキームにおける結合の前もしくは後、または他のいずれかの反応の前もしくは後に行うことができる。

保護基は、当業者に周知の後記の方法に従って除去できる。

【0103】

別法、場合によってはより好都合な方法で本発明化合物を得るために、前記の個々の工程を異なる順序で実施できること、および/または個々の反応を全経路中の異なる段階で実施できること(すなわち、特定の反応に関して前記に述べたものと異なる中間体に対して、置換基を付加し、および/または化学変換を行うことができる)は、当業者には自明であろう。これにより保護基の必要性がなくなり、または必要となる可能性がある。

【0104】

関係する化学反応のタイプが、保護基の必要性およびタイプ、ならびに合成を達成する順序を支配するであろう。

保護基の使用については、"Protective Groups in Organic Chemistry", J W F McOmie編, Plenum Press (1973)、および"Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)に記載されている。

【0105】

本発明化合物の保護された誘導体を標準的な脱保護方法(たとえば水素化)により本発明化合物に化学変換できる。式Iのある化合物(たとえばR⁷および/またはR⁸がO-C(O)-X-R¹¹で置換された化合物)を、式Iの他の化合物(たとえばR⁷および/またはR⁸がOHで置換された化合物)の保護された誘導体と呼ぶことができるのも当業者には自明であろう。

【0106】

式Iのある化合物が式Iの他の化合物の合成における中間体として有用なことも当業者には自明であろう。

前記の中間体のうちあるものは新規である。したがって本発明の他の観点によれば、(a)式IIIの化合物またはその保護された誘導体；(b)式IVの化合物またはその保護された誘導体；(c)式Xの化合物またはその保護された誘導体；(d)式XIIの化合物またはその保護さ

10

20

30

40

50

れた誘導体；および(e)式XVIの化合物またはその保護された誘導体が提供される。

【0107】

医療および医薬における使用

本発明化合物がそのまま薬理活性をもつ場合がある。しかし、本発明の他の化合物（式IにおいてR⁷および/またはR⁸がO-C(O)-X-R¹¹で置換された化合物を含む）はそのような活性をもたない場合があるが、非経口または経口投与された後に体内で代謝されて薬理活性をもつ化合物（式IにおいてR⁷および/またはR⁸がOHで置換された化合物を含むが、これに限定されない）を形成することができる。したがって、そのような化合物（若干の薬理活性をもつが、その活性はそれらが代謝された“活性”化合物のものよりかなり低い化合物をも含む）を活性化化合物の“プロドラッグ”と呼ぶことができる。

10

【0108】

したがって本発明化合物は、それらが薬理活性をもつので、および/または経口もしくは非経口投与後に体内で代謝されて薬理活性をもつ化合物を形成するので、有用である。したがって本発明化合物は医薬として適用される。

【0109】

したがって本発明の他の観点によれば、医薬として使用するための本発明化合物が提供される。

特に、本発明化合物はたとえば後記の試験において証明できるように、そのまま有効なトロンビン阻害薬であり、および/または（たとえばプロドラッグの場合は）投与後に代謝されて有効なトロンビン阻害薬を形成する。

20

【0110】

“トロンビン阻害薬のプロドラッグ”には、経口もしくは非経口投与後に（たとえば後記の試験法Eを参照）、または肝ミクロソームの存在下でのインキュベーション後に（たとえば後記の試験法Fを参照）、実験的に検出できる量のトロンビン阻害薬を予定時間（たとえば約1時間）以内に形成する化合物を含める。

【0111】

したがって本発明化合物は、トロンビンの阻害が有益である状態（臨床関連エンドポイント、たとえば血栓塞栓症など、トロンビンの阻害が必要もしくは望ましい状態、および/または抗凝固療法が適用される状態を参照して決定）に有用であると期待され、これには下記が含まれる：

30

ヒトを含めた動物の血液および/または組織における血栓症および凝固性亢進の治療および/または予防。凝固性亢進は血栓塞栓性疾患をもたらす可能性があることは知られている。凝固性亢進および血栓塞栓性疾患に関連する状態を、通常は血栓形成傾向状態という。これらの状態には、先天性または後天性の活性化プロテインC抵抗性、たとえばV因子変異（factor V Leiden）、先天性または後天性のアンチトロンビンIII、プロテインC、プロテインS、ヘパリン補因子IIの欠乏症、および凝固因子の血漿濃度上昇を伴う状態、たとえばプロトロンビンG20210A変異により起きるものが含まれるが、これらに限定されない。凝固性亢進および血栓塞栓性疾患に関連することが知られている他の状態には、循環性抗リン脂質抗体（ループス抗凝固物質）、ホモシステイン血症、ヘパリン誘発性血小板減少症およびフィブリン溶解障害、ならびに凝固症候群（たとえば播種性血管内凝固(DIC))および血管傷害全般（たとえば外傷または外科処置によるもの）が含まれる。さらに、身体活動低下、心拍出量減少または高齢が血栓症のリスクを高めることは知られており、凝固性亢進はリスク増大の原因となる幾つかの要因のひとつにすぎない。これらの状態には、長期の床上安静、長期の航空旅行、心不全または呼吸不全など急性の病的障害のための入院が含まれるが、これらに限定されない。1要因として凝固性亢進に伴う血栓症のリスクを高める他の状態は、妊娠およびホルモン療法（たとえばエストロゲン）である。

40

【0112】

凝固性亢進の徴候なしに不都合なトロンビン過剰がみられる状態、たとえばアルツハイマー病などの神経変性性疾患の処置。

50

挙げることができる具体的な疾病状態には、下記が含まれる：静脈血栓症（たとえば深在静脈血栓症、DVT）および肺塞栓症、動脈血栓症（たとえば心筋梗塞、不安定狭心症、血栓症による卒中、および末梢動脈血栓症）、ならびに通常は心房性細動（たとえば非弁性および弁性心房性細動）に際しての心房に由来する、もしくは壁内心筋梗塞後の左心室に由来する、またはうっ血性心不全により起きる全身性塞栓症の、治療および/または予防処置；血栓溶解処置、経皮経腔的血管形成術(PTA)および冠動脈バイパス術後の再閉塞（すなわち血栓症）の予防；顕微手術後および血管手術後全般における血栓症の予防。

【0113】

他の適応症には下記が含まれる：細菌、多重外傷、中毒その他の機序により起きる播種性血管内凝固の治療および/または予防処置；血液が体内で人工血管、血管ステント、血管カテーテル、機械的および生体補綴弁その他の医療用具などの異物表面に接触する際の抗凝固処置；ならびに血液が体外で人工心肺を用いる心血管手術中または血管透析中などに医療用具に接触する際の抗凝固処置；新生児特発性呼吸窮迫症候群および成人呼吸窮迫症候群、放射線療法または化学療法による処置に伴う肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、敗血症性ショック、敗血症、炎症反応の治療および/または予防処置；以下のものが含まれるが、これらに限定されない：水腫、急性または慢性アテローム性硬化症、たとえば冠動脈疾患、およびアテローム硬化斑形成、心不全、脳動脈疾患、脳梗塞、脳血栓症、脳塞栓症、末梢動脈疾患、虚血、狭心症（不安定狭心症を含む）、再灌流障害、経皮経腔的血管形成術(PTA)および冠動脈バイパス術後の再狭窄。

10

【0114】

トリプシンおよび/またはトロンピンを阻害する本発明化合物は、膵臓炎の処置にも有用である。

20

したがって本発明化合物は、これらの状態の治療および/または予防両方の処置に適用される。

【0115】

本発明の他の観点によれば、トロンピンの阻害が必要な状態を処置する方法であって、そのような状態に罹患している者または罹患しやすい者に、療法有効量の本発明化合物を投与する方法が提供される。

【0116】

本発明化合物は、普通は経口、静脈内、皮下、口腔、直腸、皮膚、鼻、気管、気管支に、他の非経口経路により、または吸入により、本発明化合物を遊離塩基、または医薬的に許容できる無毒性の有機酸もしくは無機酸付加塩として、医薬的に許容できる剤形中に含む医薬製剤の形で投与される。

30

【0117】

本発明化合物の好ましい投与経路は経口である。

処置される障害および患者、ならびに投与経路に応じて、本発明組成物を多様な用量で投与することができる。

【0118】

本発明化合物は、異なる作用機序をもつ抗血栓薬（1以上）、たとえば1種類以上の下記のもの組み合わせおよび/または共投与することもできる：抗凝固薬である未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、他のヘパリン誘導体、合成ヘパリン誘導体（たとえばフォンダパリヌクス(fondaparinux)）、ビタミンKアンタゴニスト、トロンピン以外の凝固因子の合成阻害薬またはバイオテクノロジー阻害薬（たとえば合成FXa、FVIIaおよび/またはFIXa阻害薬、ならびにrNAPc2）、抗血小板薬であるアセチルサリチル酸、チクロピジン(ticlopidine)およびクロピドグレル(clopidogrel)；トロンボキサン受容体および/またはシンセターゼの阻害薬；フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト；プロスタサイクリン模倣薬；ホスホジエステラーゼ阻害薬；ADP-受容体(P2X₁、P2Y₁、P2Y₁₂、[P₂T])アンタゴニスト；ならびにカルボキシペプチダーゼU (CPUまたはTAF1a)の阻害薬、およびプラスミノゲンアクチベーター阻害薬-1 (PAI-1)。

40

【0119】

50

本発明化合物はさらに、血栓性疾患、特に心筋梗塞の処置に際して、血栓溶解薬、たとえば1種類以上の組織プラスミノゲンアクチベーター(天然物、組換え体または修飾体)、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、アニソイル化プラスミノゲン-ストレプトキナーゼアクチベーター複合体(APSAC)、動物唾液腺プラスミノゲンアクチベーターなどと組み合わせおよび/または共投与することができる。

【0120】

したがって本発明の他の観点によれば、本発明化合物を医薬的に許容できる佐剤、希釈剤またはキャリアーと混合したものを含む、医薬配合物が提供される。

ヒトの療法処置に際して適切な本発明化合物の一日量は、経口投与の場合は約0.001~100 mg/kg(体重)、非経口投与の場合は0.001~50 mg/kg(体重)である。

10

【0121】

誤解を避けるために、本明細書中で用いる用語"処置"は、治療および/または予防処置を含む。

本発明化合物は、先行技術分野で既知の化合物より効果的である、毒性がより低い、作用時間がより長い、より広い活性範囲をもつ、より選択的である(たとえばトロンビン阻害に関して、他のセリンプロテアーゼ、特にトリプシンおよび止血に関連する他のものより)、より有効である、生じる副作用がより少ない、より容易に吸収される、および/またはより良好な薬物動態プロファイルをもつ(たとえばより高い経口による生物学的利用能、および/またはより低いクリアランス)、および/または他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的特性をもつ、という利点を備えている。

20

【0122】

生物学的試験

以下の試験法を採用できる。

試験法 A

トロンビン凝固時間(TT)の測定

阻害薬溶液(25 μL)を血漿(25 μL)と共に3分間インキュベートする。次いで、緩衝液(pH 7.4)中のヒトトロンビン(T 6769; Sigma Chem. CoまたはHematologic Technologies)(25 μL, 4.0 NIH単位/mL)を添加し、凝固時間を自動装置(KC 10; Amelung)で測定する。

【0123】

トロンビン凝固時間(TT)を、絶対値(秒)として、および阻害薬ありTT(TT_i)に対する阻害薬なしTT(TT₀)の比として表わす。後者の比(範囲1~0)を阻害薬濃度(log換算)に対してプロットし、下記の方程式に従ってS字状用量応答曲線にあてはめる：

30

$$y = a / [1 + (x / IC_{50})^s]$$

式中：a = 最大範囲、すなわち1；s = 用量応答曲線の勾配；およびIC₅₀ = 凝固時間を倍加させる阻害薬濃度。これらの計算は、PCによりソフトウェアプログラムGraFit Version 3を用い、方程式を0で出発して終点 = 1に定めるように設定して処理される(Erithacus Software, Robin Leatherbarrow, Imperial College of Science, 英国ロンドン)。

【0124】

試験法 B

発色性口ポットアッセイによるトロンビン阻害の測定

Plato 3300口ポットマイクロプレートプロセッサー(Rosys AG, CH-8634, スイス、ホムブレヒティコン(Hombrechtikon))により、96-ウェル半容量マイクロタイタープレート(Costar, 米国マサチューセッツ州ケンブリッジ; カタログNo 3690)を用いて、発色性基質法でトロンビン阻害薬力価を測定する。DMSO中0.1~1 mmol/Lの被験物質原液(72 μL)をDMSOで1:3(24 + 48 μL)系列希釈して、10種類の異なる濃度を得る。これらをアッセイに際し試料として分析する。2 μLの被験試料を124 μLのアッセイ用緩衝液で希釈し、アッセイ用緩衝液中の発色性基質溶液(S-2366, Chromogenix, スウェーデン、メルンデル(MoeInda I)) 12 μLを添加し、最後にアッセイ用緩衝液中のa-トロンビン溶液(ヒトa-トロンビン, Sigma Chemical Co.またはHematologic Technologies) 12 μLを添加し、試料を混合する。最終アッセイ濃度は、下記のとおりである：被験物質0.00068~133 μmol/L、S-2366 0.

40

50

30 mmol/L、a-トロンビン0.020 NIHU/mL。37 で40分間のインキュベーションに際しての直線的な吸収漸増を、阻害薬なしのブランクと比較した被験試料の阻害率%の計算に用いる。トロンビン活性の50%阻害を引き起こす阻害薬濃度に相当する IC_{50} -ロット値を、 \log 濃度-対-阻害率%の曲線から計算する。

【0125】

試験法 C

ヒトトロンビンに対する阻害定数 K_i の測定

37 でCobas Bio遠心分析装置(Roche, スイス、バーゼル)により実施する発色性基質法を用いて、 K_i -測定を行う。ヒトI-トロンビンを種々の濃度の被験化合物と共にインキュベートした後の残存酵素活性を、3種類の異なる基質濃度で判定し、405 nmにおける吸光度の変化として測定する。

10

【0126】

被験化合物溶液(100 μ L; 普通は緩衝液中または塩類溶液中: BSA 10 g/Lを含有)を、BSA (10 g/L)含有アッセイ用緩衝液(0.05 mol/L Tris-HCl pH 7.4, イオン強度0.15, NaClで調整)中のヒトa-トロンビン(Sigma Chemical Co) 200 μ Lと混合し、試料としてCobas Bioにより分析する。60 μ Lの試料を20 μ Lの水と共に、アッセイ用緩衝液中の基質S-2238 (Chromogenix AB, スウェーデン、メルンデル) 320 μ Lに添加し、吸光度の変化(?A/分)をモニターする。S-2238の最終濃度は16、24および50 μ mol/L、トロンビンの最終濃度は0.125 NIHU/mLである。

【0127】

20

定常状態反応速度を用いて、ディクソン(Dixon)プロット、すなわち阻害薬濃度-対- $1/(?A/分)$ の図を作成する。可逆的競合阻害薬については、異なる基質濃度に対するデータ点が一般に $x = -K_i$ で交差する直線を形成する。

【0128】

試験法 D

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の測定

プールしたクエン酸添加-正常ヒト血漿において、試薬PTT Automated 5 (Stago製)を用いてAPTTを測定する。血漿に阻害薬を添加し(10 μ Lの阻害薬溶液を90 μ Lの血漿に添加)、APTT試薬と共に3分間インキュベートし、続いて100 μ Lの塩化カルシウム溶液(0.025 M)を添加し、凝固分析装置KC10 (Amelung)を用いて試薬製造業者の指示に従ってAPTTを測定する。

30

【0129】

凝固時間を、絶対値(秒)として、および阻害薬ありAPTT($APTT_i$)に対する阻害薬なしAPTT($APTT_0$)の比として表わす。後者の比(範囲1~0)を阻害薬濃度(\log 換算)に対してプロットし、下記の方程式に従ってS字状用量応答曲線にあてはめる:

$$y = a/[1+(x/IC_{50})^s]$$

式中: a = 最大範囲、すなわち1; s = 用量応答曲線の勾配; および IC_{50} = 凝固時間を倍加させる阻害薬濃度。これらの計算は、PCによりソフトウェアプログラムGraFit Version 3を用い、方程式を0で出発して終点 = 1に定めるように設定して処理される(Erithacus Software, Robin Leatherbarrow, Imperial College of Science, 英国ロンドン)。

40

【0130】

IC_{50} APTTは、ヒト血漿において活性化部分トロンボプラスチン時間を倍加させる阻害薬濃度として定められる。

【0131】

試験法 E

ラットにおける血漿クリアランスおよび経口による生物学的利用能の測定

血漿クリアランスおよび経口による生物学的利用能を、雌Sprague Dawleyラットにおいて推定する。化合物を水その他の適切なビヒクルに溶解する。血漿クリアランス測定のためには、化合物を1~4 μ mol/kgの用量で皮下(sc)または静脈内(iv)ポラス注射として投与する。薬物投与後24時間まで頻りに血液試料を採集する。生物学的利用能推定値につい

50

ては、化合物を10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ で経口胃管投与し、薬物投与後24時間まで頻りに血液試料を採集する。血液試料をヘパリン処理試験管に採集し、血球から血漿を分離するために30分以内に遠心分離する。血漿をスクリーキャップ付きプラスチックバイアルへ移し、分析するまで-20 $^{\circ}\text{C}$ に保存する。分析する前に血漿を融解し、50 μL の血漿試料を150 μL の冷アセトニトリルで沈殿させる。試料を4000 rpmで20分間遠心分離する。75 μL の上清を75 μL の0.2%ギ酸で希釈する。得られた溶液10 μL 容量をLC-MS/MSにより分析し、標準曲線を用いてトロンビン阻害薬濃度を判定する。すべての薬物動態計算をコンピュータプログラムWinNonlinTMProfessional (Pharsight Corporation, 米国カリフォルニア州)、またはこれに相当するプログラムにより実施する。対数線形台形公式 (log/linear trapezoidal rule) を用いて血漿濃度-時間プロファイル下面積(AUC)を推定し、無限時間に外挿する。次いで化合物の血漿クリアランス(CL)を下記により判定する：

$$\text{CL} = \text{用量}(\text{iv/sc})/\text{AUC}(\text{iv/sc})$$

経口(po)による生物学的利用能を下記により計算する：

$$F = \text{CL} \times \text{AUC}(\text{po})/\text{用量}(\text{po})$$

血漿クリアランスをmL/分/kgとして報告し、経口による生物学的利用能をパーセント(%)として報告する。

【0132】

試験法 F

インビトロ(肝ミクロソーム)安定性の測定

内部SOPに従って、肝ミクロソームをSprague-Dawleyラットおよびヒトの肝臓試料から調製する。化合物を、37 $^{\circ}\text{C}$ において0.1 mol/Lのリン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)中の総ミクロソームタンパク質濃度0.5 mg/mLで、補因子NADPH (1.0 mmol/L)の存在下にインキュベートする。化合物の初期濃度は1.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$ である。インキュベーション開始後、5つの時点、0、7、15、20および30分目に分析用試料を採取する。0.8%ギ酸を含有する等容量のアセトニトリルを添加することにより、採集試料における酵素活性を直ちに停止させる。採集試料それぞれに残存する化合物の濃度をLC-MS/MSにより測定する。トロンビン阻害薬の排出速度定数(k)を、インキュベーション時間(分)に対するln[トロンビン阻害薬]のプロットの勾配として計算する。次いでこの排出速度定数を用いてトロンビン阻害薬の半減期($T_{1/2}$)を計算し、次いでこれを用いて下記のとおり肝ミクロソームにおけるトロンビン阻害薬の固有クリアランス(CL_{int})を計算する：

【0133】

【化20】

$$\text{CL}_{\text{int}} (\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}) = \frac{(\ln 2 \times \text{インキュベーション容量})}{(T_{1/2} \times \text{タンパク質濃度})}$$

【0134】

試験法 G

静脈血栓症モデル

血栓形成性刺激は、血管損傷および血流停滞である。ラットを麻酔し、開腹する。左腎静脈に対して尾側の大静脈を、静脈周囲のスネアおよびカニューレ(のちに取り除く)により部分閉塞する。FeCl₃に浸漬した濾紙を大静脈の遠位外面に乗せる。腹部に生理食塩水を満たして閉じる。実験終了時にラットを屠殺し、大静脈を摘出し、血栓を採取し、その湿潤重量を測定する。

【0135】

実施例

一般実験法

エレクトロスプレーインターフェースを備えたMicromass LCT質量分析計(LC-HRMS)により高分解能質量スペクトルを記録した。¹H NMR測定を、Varian UNITY plus 400、500および600分光計(それぞれ¹H周波数400、500および600 MHzで操作)により行った。溶媒を内標準としたppmで、化学シフトを示す。Merckシリカゲル60 (0.063~0.200 mm)を用いてフ

10

20

30

40

50

ラッシュクロマトグラフィー分離を行った。以下の化合物名は、ACD/命名、バージョン8.05/2004年4月13日 (Advanced Chemistry Development Inc. から入手, カナダ) を用いて命名した。

【0136】

中間体の製造

製造例 1

(1-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル

(a) 4-メチルピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

4-メチルピペリジン(5.0 g, 50 mmol)および二炭酸ジt-ブチル(13 g, 60 mmol)を、DCM (50 mL)に溶解した。TEA (7.65 mL, 1.1モル当量)を添加し、反応混合物を35 °Cで3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン)により精製して、副題化合物(7.29 g, 73%)を得た；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.81 (d, 3H), 0.86-1.00 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.13-1.49 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 3.93 (m, 2H)。

【0137】

(b) 4-メチル-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

4-メチルピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1.1 g, 5.5 mmol; 前記の工程(a)を参照)を酢酸エチル(70 mL)に溶解し、水(215 mL)に溶解した酸化ルテニウム(0.020 g, 0.15 mmol)および過ヨウ素酸ナトリウム(4.5 g, 21 mmol)の溶液に添加した。反応物を空気下で18時間、激しく撹拌した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を合わせて乾燥させ、セライト(Celite、登録商標)により濾過した。溶媒を真空中で除去し、残留物(副題化合物- 0.98 g, 83%)をさらに精製せずに使用した；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.02 (d, 3H), 1.43-1.57 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.04-2.30 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H)。

【0138】

(c) 3-エトキシカルボニルメチル-4-メチル-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.1 mL, THF中1 M, 2.1 mmol)を、4-メチル-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(0.40 g, 1.87 mmol; 前記の工程(b)を参照)の、THF (7 mL)中における溶液に、-78 °Cで徐々に添加した。溶液を40分間撹拌した。プロモ酢酸エチル(0.31 mL, 2.8 mmol, 1.5モル当量)を-78 °Cで添加し、反応混合物を2時間かけて-20 °Cに高めた。塩化アンモニウム(飽和, 10 mL)の添加により反応を停止した。混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過および減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中の10 - 20%酢酸エチル)により精製して、副題化合物(0.387 g, 69%)を無色の油として得た；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.95 (d, 3H) 1.15 (t, 3H), 1.33-1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.79-1.93 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 4.03 (q, 2H)。

【0139】

(d) 5-エトキシカルボニルメチル-4-メチル-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(3.1 mL, THF中1 M, 3.1 mmol)を、3-エトキシカルボニルメチル-4-メチル-2-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(0.77 g, 2.6 mmol; 前記の工程(c)を参照)の、THF (26 mL)中における溶液に、-78 °Cで徐々に添加した。溶液を90分間撹拌し、次いでTHF (2×3 mL)中の臭化フェニルセレン(0.80 g, 3.4 mmol)を-78 °Cで添加した。反応混合物を-78 °Cで90分間撹拌し、次いで2時間かけて-20 °Cに高め、塩化アンモニウム(飽和, 60 mL)の添加により反応停止した。混合物を酢酸エ

10

20

30

40

50

チル(50 mL)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。有機層を合わせて乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過および減圧濃縮した；

残留物をDCM (10 mL)に溶解し、0 に冷却した。過酸化水素(30%, 10 mL)を添加し、ピリジンでpHを約7に調整した。反応混合物を室温にまで高めた。反応混合物を10分後に0で塩化アンモニウム(飽和, 60 mL)の添加により反応停止し、混合物をDCM (50 mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , 20 - 60% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製および分離して、エンドサイクリック化合物(副題化合物 - 0.387 g, 69%)およびエキソサイクリック化合物を無色の油として得た；

エンドサイクリック化合物を次の工程に使用した；

エンドサイクリック化合物：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.24 (t, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.93 (s, 3H), 2.41 (t, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.12 (q, 2H)。

【0140】

(e) (4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル

TFA (0.1 mL, 0.1体積当量)を、5-エトキシカルボニルメチル-4-メチル-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(0.025 g, 0.084 mmol; 前記の工程(d)を参照)の、DCM (1 mL)中における溶液に添加し、反応物を室温で4時間撹拌した。TFAを減圧下でベンゼン(3×20 mL)と共沸除去して、副題化合物(脱保護アミン)を得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0141】

(f) (4-メチル-1-ニトロソ-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル

副題化合物を前記工程(c)の化合物から下記の2方法のいずれかにより製造した：

方法 A

亜硝酸t-ブチル(0.015 mL, 0.13 mmol, 1.5モル当量)およびピリジン(0.020 mL, 0.25 mmol, 3モル当量)を、粗製アミン(前記の工程(e)から)の、乾燥ジエチルエーテル(1 mL)中における溶液に添加した。反応混合物を16時間、加熱還流した。追過分の亜硝酸t-ブチル(0.010 mL, 0.084 mmol, 1モル当量)を添加し、還流を16時間続けた。溶媒を減圧下で除去し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , ヘキサン中の50%酢酸エチル)により精製して、副題化合物(0.0174 g, 91%)を黄色の油として得た。

【0142】

方法 B

粗製アミン(738 mg, 3.74 mmol; 前記の工程(e)から)を、水(7 mL)およびジメトキシエタン(3.5 mL)に溶解した。塩酸(0.7 mL, 濃)を添加し、混合物を0 に冷却した。水(3.5 mL)に溶解した亜硝酸ナトリウム(309 mg, 4.49 mmol)を600 mLずつ添加し、反応混合物を撹拌しながら徐々に室温にまで高めた。2.5時間後、さらに水(1 mL)中の亜硝酸ナトリウム(36 mg)を添加し、撹拌を45分間続けた。反応混合物をDCMで抽出し、有機相を相分離器により乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , ヘキサン：酢酸エチル2.1)により精製して、副題化合物(535 mg, 63%)を得た；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.30 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.20 (q, 2H)。

【0143】

(g) (1-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル

亜鉛末(0.014 g, 0.21 mmol, 3モル当量)を、(4-メチル-1-ニトロソ-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル(0.016 g, 0.071 mmol; 前記の工程(f)を参照)の、メタノールと酢酸の混合物(2 mL, 1:1)中における溶液に、0 で添加した。氷浴を取り除くと、約5~10分後に黄色が消えた。反応混合物をセライト(登録商標)により濾過し、濾過ケーキをメタノール(3×5 mL)で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、

10

20

30

40

50

過剰の酢酸をベンゼン(3×5 mL)と共沸除去して、表題化合物を得た。これをさらに精製せずに使用した。

【0144】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.49 (幅広いs, 1.4H), 4.17 (q, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)。

【0145】

製造例 2

{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}酢酸エチル

トリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル(1.235 g, 4.24 mmol; Organic Process & Development, 2004, 8 (2), 192-200に記載の方法に従って製造)、(1-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル(1.50 g, 純度60%の物質, 4.24 mmol)および2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルピリジン(1.306 g, 6.36 mmol)を、1,2-ジクロロエタン(17 mL)に溶解した。反応混合物をマイクロ波オーブン(120 °C)で20分間加熱した後、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc, 20-100% EtOAc)により精製して、0.858 g (57%)の表題化合物を得た。

10

【0146】

製造例 3

{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}酢酸

{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}酢酸エチル(0.858 g, 2.43 mmol; 前記の製造例 2を参照)を、THFと水の4:1混合物30 mLに溶解した。LiOH (3.6 mL, 水中の1 M溶液, 3.6 mmol)を添加し、溶液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、数ミリリットルの水を添加した。水を2 M HClで約pH 4の酸性にし、次いでジエチルエーテルDCM (1:2)で抽出した(4×)。有機相を蒸発させて、0.696 g (86%)の表題化合物を得た。

20

【0147】

製造例 4

{6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,4-ジメチル-1-オキシドピリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸t-ブチル

mCPBA (2.71 g, 11.0 mmol)の、DCM (15mL)中における溶液を調製し、0 °Cに冷却した。この冷却溶液に、{6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,4-ジメチルピリジン-3-イル}メチルカルバミン酸t-ブチル(3.514 g, 10.0 mmol; WO 97/01338の記載に従って得られる)の、DCM (15 mL)中における溶液を、徐々に添加した。反応混合物を一夜かけて室温にまで到達させ、希釈するためにDCMを添加した。溶液をNaHCO₃(3×)で洗浄し、有機相を乾燥および蒸発させて、3.696 g (97%)の表題化合物を得た。

30

【0148】

製造例 5

酢酸{6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[[{(t-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]メチル}

{6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,4-ジメチル-1-オキシドピリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸t-ブチル(3.676 g, 10.0 mmol; 前記の製造例 4を参照)を無水酢酸(40 mL)に溶解し、70 °Cに3時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、EtOHに再溶解し、次いで再び減圧濃縮した。得られたジアセチル化中間体を乾燥MeCN (35 mL)に溶解し、N,N-ジエチルエチレンジアミン(1.904 mL, 13.55 mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。減圧下で蒸発させると半固体残留物が得られ、これをジエチルエーテルと10% KHSO₄の間で分配した。有機相を10% KHSO₄ (3×)、NaHCO₃ (2×)およびブライン(2×)で十分に洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc, 10-60% EtOAc)により精製して、1.931 g (47%)の表題化合物を得た。

40

50

【 0 1 4 9 】

製造例 6[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチルピリジン-2-イル]メタノール

(a) {[6-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチル

K₂CO₃水溶液(1M, 9 mL, 9 mmol)を、酢酸(6-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]-3-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メチルピリジン-2-イル)メチル(1.851 g, 4.52 mmol; 前記の製造例 5 を参照)の、MeOH (30 mL)中における溶液に、室温で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMに溶解し、ブラインで洗浄した。有機相を相分離器で分離し、次いで減圧濃縮して、1.58 g (95%)の副題化合物を得た。

10

【 0 1 5 0 】

(b) [6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチルピリジン-2-イル]メタノール

濃HCl水溶液(12 mL)を、{[6-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチル(0.400 g, 1.09 mmol; 前記の工程(a)を参照)の、THF (25 mL)中における溶液に添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残留物をジエチルエーテル/EtOH 3:1で洗浄して、表題化合物の塩酸塩(0.248 g, 95%)を得た。

【 0 1 5 1 】

製造例 7酢酸[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチルピリジン-2-イル]メチル

酢酸(6-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]-3-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-メチルピリジン-2-イル)メチル(0.098 g, 0.24 mmol; 前記の製造例 5 を参照)の、DCM/TFA (4:1, 2 mL)中における溶液を、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、THF中の4 M HClに再溶解した。減圧濃縮して、副題化合物の塩酸塩(0.054 g, 80 %)を得た。

20

【 0 1 5 2 】

製造例 8安息香酸[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチルピリジン-2-イル]メチル

塩化ベンゾイル(0.026 g, 0.19 mmol)の、DCM (1 mL)中における溶液を、トリエチルアミン(0.03 mL, 0.22 mmol)および{[6-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸t-ブチル(0.068 g, 0.19 mmol; 前記の製造例 6 (a)を参照)の、DCM (4 mL)中における溶液に添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。得られた溶液を、硫酸(0.5 M)で2回、次いで飽和Na₂CO₃水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。これにより得た粗生成物をTHF (5 mL)に溶解した。得られた溶液に濃HCl水溶液(2 mL)を添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した後、減圧濃縮して残留物を得た。これをジエチルエーテル/EtOH (3:1)で洗浄した。これにより表題化合物の塩酸塩(0.050 g, 79 %)を得た。

30

【 0 1 5 3 】

製造例 9

2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル

(a) 1-エチル-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド

ヨードトリメチルシラン(1.99 mL, 14.0 mmol)を、2-メトキシニコチンアルデヒド(2.00 g, 14.58 mmol)の、乾燥CHCl₃ (15 mL)中における溶液に添加した。溶液を60 °Cに1時間加熱し、次いで乾燥MeOH (2.5 mL)で反応停止した。濃縮した後、固体残留物をTBME/EtOHで再結晶した。残存する白色固体を乾燥DME (25 mL)に溶解し、K₂CO₃(1.89 g, 13.70 mmol)を添加した。反応物を加熱還流しながら、ヨウ化エチル(0.62 mL, 7.70 mmol)を滴加した。8時間後、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、1.154 g (52 %)の1-エチル-2-オキソ-ピリジン-3-カ

40

50

ルポアルデヒドを得た。

【0154】

(b) 2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル

1-エチル-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド(0.211 g, 1.395 mmol)の、MeOH (6 mL)中における溶液を、(1-アミノ-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)酢酸エチルエステル(0.355 g, 1.674 mmol)の、MeOH (4 mL)中における懸濁液に添加した。AcOH (0.4 mL)を添加した。反応物を30分間攪拌し、次いでナトリウムシアノボロヒドリド(0.438 g, 6.975 mmol)の、MeOH/AcOH (5 mL/0.6 mL)中における溶液を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。蒸発させた後、残留物をEtOAc/水に溶解した。有機相を飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。水相を合わせてEtOAcで抽出し、有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を合わせてMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、0.393 gの粗製物質を得た。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、0.165 g (34 %)の表題化合物を得た。

【0155】

製造例 10

製造例9に記載した方法と同様な方法により、市販の、または製造例12、13もしくは14からの適切なアルデヒドを1-エチル-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒドの代わりに用いて、下記の化合物を製造した：

(a) 2-[1-[(1-エチル-4-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル；

(b) 2-[1-[(1-エチル-5-フルオロ-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル；

(c) 2-[4-メチル-1-[(2-モルホリノ-3-ピリジル)メチルアミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル；

(d) 2-[1-[(1-エチル-3-メチル-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル；

(e) 2-[1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル；

(f) 2-[1-[[2,2-ジフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル。

【0156】

製造例 11

製造例3に記載した方法と同様な方法により、製造例9、10または15からの適切なエステルを{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ}-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}酢酸エチルの代わりに用いて、下記の化合物を製造した：

(a) 2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸；

(b) 2-[1-[(1-エチル-4-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸；

(c) 2-[1-[(1-エチル-5-フルオロ-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸；

(d) 2-[4-メチル-1-[(2-モルホリノ-3-ピリジル)メチルアミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸；

(e) 2-[1-[(1-エチル-3-メチル-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸；

(e) 2-[1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸；

(f) 2-[1-[[2,2-ジフルオロ-2-(6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-4-メチル

ル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸。

【0157】

製造例 1 2

1-エチル-5-フルオロ-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド

(a) 5-フルオロ-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド

5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-カルボアルデヒド(1.551 g, 10.0 mmol)および塩酸ピリジン(6.9 g, 60.0 mmol)を入れたフラスコを、145 に10分間加熱した。熔融混合物は冷却すると凝固した。水およびEtOAcを添加し、塩酸ピリジンを水相と共に分離した。次いで水相をEtOAc (3x)で抽出し、有機相を合わせてMgSO₄で乾燥させた。蒸発により0.592 g (42 %)の of 5-フルオロ-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒドを得た。

10

【0158】

(b) 1-エチル-5-フルオロ-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド

K₂CO₃ (0.830 g, 6.00 mmol)を、5-フルオロ-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド(0.424, 3.00 mmol)の、乾燥DME (10 mL)中における溶液に添加した。反応物を加熱還流しながら、ヨウ化エチル(0.303 mL, 3.75 mmol)を滴加した。8時間後、反応物を室温に冷却し、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc, 10-100%)により精製して、0.249 g (49 %)の表題化合物を得た。

【0159】

製造例 1 3

製造例 12 に記載した方法と同様な方法により、適切なアルデヒドを5-フルオロ-2-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒドの代わりに用いて、下記の化合物を製造した：

20

(a) 1-エチル-4-オキソ-ピリジン-3-カルボアルデヒド。

【0160】

製造例 1 4

6-(1,1-ジフルオロ-2,2-ジヒドロキシ-エチル)-2-メトキシ-ピリジン

(a) 2,2-ジフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)酢酸エチル

青銅(4.19 g, 66.0 mmol)を、プロモジフルオロ酢酸エチル(6.39 g, 31.5 mmol)および2-プロモ-6-メトキシ-ピリジン(5.64 g, 30.0 mmol)の、DMSO (24 mL)中における溶液に添加した。混合物を50 に加熱し、この温度で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸イソプロピル(45 mL)で希釈した。リン酸二水素カリウム溶液(1.27 M; 69 mL)を添加し、混合物を30分間撹拌した後、濾過した。銅塩を酢酸イソプロピル(45 mL)で洗浄した。濾液層を分離し、有機層を水(2x45 mL)で洗浄した。有機層を蒸発させると橙色の油が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/TBME, 5-30 %)により精製して、3.27 g (47 %)の2,2-ジフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)酢酸エチルを得た。

30

【0161】

(b) 6-(1,1-ジフルオロ-2,2-ジヒドロキシ-エチル)-2-メトキシ-ピリジン

NaBH₄ (0.493 g, 13.03 mmol)を少量ずつ、2,2-ジフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)酢酸エチル(2.95 g, 12.78 mmol, 製造例 1 4 (a)に記載の方法と同様な方法による製造)およびLiCl (2.71 g, 63.88 mmol)の、MeOH (40 mL)中における溶液に、0 で添加した。30分間撹拌した後、冷却浴を取り除き、撹拌を1時間続けた。2M HCl (20 mL)で反応を停止し、溶液を濃縮した。残留物を少量のEtOHに懸濁し、1M HClとMTBEの間で分配し、水層をMTBEで抽出し、有機層を合わせてブラインで洗浄し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/アセトン, 10-60 %)により精製して、0.663 g (25 %)の表題化合物を得た。

40

【0162】

製造例 1 5

製造例 1 2 (a)に記載した方法と同様な方法により、2-[1-[[2,2-ジフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチルを5-フルオロ-2-メトキシ-ピリジン-3-カルボアルデヒドの代わりに用いて、下記の化合物を製造した：

50

(a) 2-[1-[[2,2-ジフルオロ-2-(6-オキソ-1-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸エチル。

【0163】

製造例 16

N-[5-(アミノメチル)-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル

(a) N-[5-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-4,6-ジメチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル

炭酸9-フルオロメチル-スクシンイミジル(4.33 g, 12.83 mmol)およびアセトン(80 mL)を、N-[5-(アミノメチル)-4,6-ジメチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル(2.93 g, 11.67 mmol)の、水(80 mL)中における溶液に添加した。炭酸ナトリウム(1.24 g, 11.67 mmol)を添加し、反応混合物を室温で一夜撹拌した。溶液を濃縮し、次いでジエチルエーテルで抽出した。水相を10% KHSO₄溶液で酸性にし、EtOAcで抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、5.42 g (98%)のN-[5-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-4,6-ジメチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチルを得た。

【0164】

(b) N-[5-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル

N-[5-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチルを、製造例4、5および6aに記載した方法と同様な方法により、N-[5-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-4,6-ジメチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチルを({6-[(t-プトキシカルボニル)アミノ]-2,4-ジメチルピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸t-ブチルの代わりに用いて製造した。

【0165】

(c) N-[5-(アミノメチル)-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル

ピペリジン(1.075 mL)を、N-[5-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)メチル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル(1.053 g, 2.15 mmol)の、DMF(20 mL)中における溶液に添加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を蒸発により除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH, 10:1 + 2% Et₃N)により精製して、0.459 g (80%)の表題化合物を得た。

【0166】

式Iの化合物の合成

実施例 1

N-{{6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル}メチル}-2-{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}アセトアミド

{1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}酢酸(0.037 g, 0.114 mmol; 前記の製造例3を参照)の、DMF(2 mL)中における溶液を、[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチル-ピリジン-2-イル]メタノール(0.041 g, 0.171 mmol; 前記の製造例6を参照)およびHOBT-水和物(0.026 g, 0.171 mmol)に添加した。トリエチルアミン(0.023 mL, 0.171 mmol)、続いてEDC(0.033 g, 0.171 mmol)を添加し、反応混合物を室温で2日間撹拌した。これにより得られた粗生成物を調製用HPLC(C8カラム, 300×50.8 mm, 50 mL/分, アセトニトリル/水中の0.1 M H₄OAc, 勾配20-100%アセトニトリル, 20分間)により精製して、0.020 g (37%)の表題化合物を得た;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.66 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.28 (

10

20

30

40

50

s, 2H), 3.71 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.42-2.37 (m, 5H), 1.91 (s, 3H).

HRMS (ESI) $C_{23}H_{29}N_6O_3F_2$ についての計算値475.2269 (M+H)⁺, 実測値475.228。

【 0 1 6 7 】

実施例 2

酢酸(6-アミノ-3-[(1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}アセチル)アミノ]メチル}-4-メチルピリジン-2-イル)メチル

実施例 1 に示した方法により、酢酸[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチルピリジン-2-イル]メチル(前記の製造例 7 を参照)を[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチル-ピリジン-2-イル]メタノールの代わりに用いて、表題化合物を製造した；

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

HRMS (ESI) $C_{25}H_{31}N_6O_4F_2$ についての計算値517.2375 (M+H)⁺, 実測値517.2331。

【 0 1 6 8 】

実施例 3

安息香酸(6-アミノ-3-[(1-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]-4-メチル-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル}アセチル)アミノ]メチル}-4-メチルピリジン-2-イル)メチル

実施例 1 に示した方法により、安息香酸[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチルピリジン-2-イル]メチルを[6-アミノ-3-(アミノメチル)-4-メチル-ピリジン-2-イル]メタノールの代わりに用いて、表題化合物を製造した；

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.96 (t, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

HRMS (ESI) $C_{30}H_{33}N_6O_4F_2$ についての計算値579.2531 (M+H)⁺, 実測値579.2569。

HRMS (ESI) $C_{30}H_{33}N_6O_4F_2$ についての計算値579.2531 (M+H)⁺, 実測値579.2569。

【 0 1 6 9 】

実施例 4

前記の実施例 1 に示した方法と同様な方法により、製造例 1 1 からの酸試薬を用いて、下記の化合物を製造した；

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[(1-エチル-4-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.85 (d, 1H), 7.74-7.71 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.39-6.37 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01-3.95 (q, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48 3.46 (dd, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.46-2.43 (dd, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.39-1.35 (t, 3H)。

【 0 1 7 0 】

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 6.46 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36-3.32 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

HRMS (ESI) $C_{22}H_{30}N_7O_3$ についての計算値475.98 (M+H)⁺, 実測値476.2171。

【 0 1 7 1 】

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[4-メチル-1-[(2-モルホリノ-3-ピリジル)メチルアミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 8.17-8.15 (dd, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.03-7.01 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.97-3.80 (m, 4H), 3.43-3.40 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.17-3.14 (t, 4H), 2.42-2.38 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【 0 1 7 2 】

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[(1-エチル-3-メチル-ピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.39-3.35 (t, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.38-2.35 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.38-1.32 (m, 3H).

HRMS (ESI) C₂₃H₃₃N₇O₃ についての計算値455,56 (M+H)⁺, 実測値456,2739.

【 0 1 7 3 】

実施例 5

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

(a) N-[5-[[[2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル

TEA (0.066 mL, 0.47 mmol)を、2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸(0.050 g, 0.157 mmol)の、乾燥DCM (1 mL)中における溶液に、0 で添加した。PyBOP (0.081 g, 0.157 mmol)の、乾燥DCM (1 mL)中における溶液を滴加した。5分後、N-[5-(アミノメチル)-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル(0.042 g, 0.157 mmol)の、乾燥DCM (1 mL)中における溶液を添加し、反応物を室温になるまで放置した。一夜攪拌した後、水を添加し、相分離器により相を分離した。有機相を水で洗浄し、相分離器により乾燥させ、蒸発させて、0.071 g (80 %)のN-[5-[[[2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチルを得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 1 7 4 】

(b) N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

濃HCl (2 mL)を、N-[5-[[[2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセチル]アミノ]メチル]-6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-2-ピリジル]カルバミン酸t-ブチル(0.085 g, 0.150 mmol)の、THF (4 mL)中における溶液に添加し、反応混合物を室温で一夜攪拌した。蒸発させた後、残留物をエーテル/EtOH (3:1)で洗浄し、粗生成物を塩酸塩として採集した。この粗生成物を調製用HPLC (C8カラム, 300 x 50.8 mm, 20 mL/分, MeCN/水中の0.1 M NH₄OAc, 勾配5-60% MeCN, 25分間)により精製して、0.014 g (19 %)の表題化合物を得た；

¹H NMR (400 MHz, D₂O): 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

HRMS (ESI) $C_{24}H_{32}N_6O_4$ についての計算値469.2563 (M+H)⁺, 実測値469.2556。

【 0 1 7 5 】

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[(1-エチル-5-フルオロ-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

実施例 5 に示した方法により、2-[1-[(1-エチル-5-フルオロ-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸を2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸の代わりに用いて、表題化合物を製造した；

¹H NMR (400 MHz, D₂O): 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

10

HRMS (ESI) $C_{24}H_{32}N_6O_4F$ についての計算値487.2469 (M+H)⁺, 実測値487.2481。

【 0 1 7 6 】

N-[[6-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3-ピリジル]メチル]-2-[1-[[2,2-ジフルオロ-2-(6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]アセトアミド

実施例 5 に示した方法により、2-[1-[[2,2-ジフルオロ-2-(6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル)エチル]アミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸を2-[1-[(1-エチル-2-オキソ-3-ピリジル)メチルアミノ]-4-メチル-2-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-3-イル]酢酸の代わりに用いて、表題化合物を製造した；

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD): 7.68 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.57 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

HRMS (ESI) $C_{23}H_{29}N_6O_4F_2$ についての計算値491.2218 (M+H)⁺, 実測値491.2227。

【 0 1 7 7 】

実施例 6

実施例の化合物を前記の試験法 B で試験して、50 μM未満の IC₅₀TT値を示すことが認められた。実際に、実施例 1 の化合物は4.7 nMの IC₅₀ 値を示すことが認められた。

30

【 0 1 7 8 】

実施例 7

実施例 2 および 3 の表題化合物を前記の試験法 F で試験して、ヒトおよびラットから得た肝ミクロソームにおいて対応する活性阻害薬 (実施例 1 の表題化合物) に変換されることが認められた。

【 0 1 7 9 】

略号

AcOH = 酢酸

aq. = 水性

AUC = 曲線下面積

Boc = t-ブチルオキシカルボニル

BSA = ウシ血清アルブミン

d = (NMR関連)二重線

DCC = ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCE = 1,2-ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン

DMAP = 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン

DME = 1,2-ジメトキシエタン

40

50

| | |
|---|----|
| DMF = ジメチルホルムアミド | |
| DMSO = ジメチルスルホキシド | |
| DVT = 深在静脈血栓症 | |
| EDC = 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 | |
| ESI = エレクトロスプレーイオン化 | |
| Et = エチル | |
| エーテル = ジエチルエーテル | |
| Et ₃ N = トリエチルアミン | |
| EtOAc = 酢酸エチル | |
| EtOH = エタノール | 10 |
| Et ₂ O = ジエチルエーテル | |
| h = 時間 | |
| HATU = ヘキサフルオロリン酸O-(アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム | |
| HBTU = [ヘキサフルオロリン酸N,N,N',N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム] | |
| HCl = 塩酸、塩化水素ガスまたは塩酸塩(内容による) | |
| HOAt = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール | |
| HOBt = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール | |
| HPLC = 高速液体クロマトグラフィー | 20 |
| HRMS = 高分解能質量分析 | |
| LC = 液体クロマトグラフィー | |
| mCPBA = メタ-クロロ過安息香酸 | |
| Me = メチル | |
| MeCN = アセトニトリル | |
| MeOH = メタノール | |
| min = 分 | |
| MS = 質量分析 | |
| NADH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、還元形 | |
| NADPH = ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸、還元形 | 30 |
| NBS = N-ブロモスクシンイミド | |
| NIH = 国立予防衛生研究所(米国) | |
| NIHU = NIH単位 | |
| OAc = アセテート | |
| PCC = クロロギ酸ピリジニウム | |
| Ph = フェニル | |
| Pr = プロピル | |
| PyBOP = ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム | |
| rt/RT = 室温 | 40 |
| SOPs = 標準操作法 | |
| TBME = t-ブチルメチルエーテル | |
| TBTU = [テトラフルオロホウ酸N,N,N',N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム] | |
| TEA = トリエチルアミン | |
| TFA = トリフルオロ酢酸 | |
| THF = テトラヒドロフラン | |
| 接頭辞n、s、iおよびtは、それらの通常の意味をもつ：直鎖、第二級、イソおよび第三級。接頭辞cはシクロを意味する。 | |

【 国際調査報告 】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000709

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--|---|--|
| IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) | | |
| IPC: C07D, A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| SE,DK,FI,NO classes as above | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | |
| EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 9740024 A1 (MERCK & CO., INC.), 30 October 1997 (30.10.1997), page 61, example XI, abstract | 9 |
| A | -- | 1-8,10 |
| X | US 5866573 A (PHILIP E. SANDERSON ET AL), 2 February 1999 (02.02.1999), column 38, example XI, abstract | 9 |
| A | -- | 1-8,10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 31 October 2006 | | 06-11-2006 |
| Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86 | | Authorized officer Per Renström/MP Telephone No. +46 8 782 25 00 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|--|
| International application No. PCT/SE2006/000709 |
|--|

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 9701338 A1 (MERCK & CO. INC.), 16 January 1997 (16.01.1997), page 58 - page 59, abstract; abstract, example XXI | 9 |
| A | -- | 1-8,10 |
| X | WO 9631504 A1 (MERCK & CO., INC.), 10 October 1996 (10.10.1996), page 60 - page 62, examples 6, step B; examples 8-9 | 9 |
| A | -- | 1-8,10 |
| A | WO 03048155 A1 (UNIVERSITY OF LJUBLJANA), 12 June 2003 (12.06.2003), examples, abstract | 1-10 |
| A | -- | |
| A | WO 0228825 A2 (3-DIMENSIONAL PHARMACEUTICALS, INC.), 11 April 2002 (11.04.2002), page 62, examples, abstract | 1-10 |
| A | -- | |
| A | US 5668289 A (PHILIP E. SANDERSON ET AL), 16 Sept 1997 (16.09.1997), column 42, example XXI, abstract | 1-10 |
| A | -- | |
| A | WO 02064140 A1 (MERCK & CO., INC.), 22 August 2002 (22.08.2002), abstract, examples | 1-10 |
| A | -- | |
| A | WO 02057225 A2 (MERCK & CO., INC.), 25 July 2002 (25.07.2002), abstract, examples | 1-10 |
| | -- | |
| | ----- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|--|
| International application No. PCT/SE2006/000709 |
|--|

International patent classification (IPC)

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **RKFWYLLJRJ**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|--|
| International application No. PCT/SE2006/000709 |
|--|

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 7 relates to a method of treatment of the human or animal body by therapy (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
2. Claims Nos.: 1, 4-10 (all partly)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See next sheet.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

In order to fulfil the requirements of unity of invention, it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate compound. However, the
.../...

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000709

Continuation of Box No. II

Claims 1 and 4-10 lack clarity according to Article 6 PCT due to the unclear expressions "pharmaceutically-acceptable derivative thereof", "derivative thereof that is protected at the 2-amino substituent" and "protected derivative thereof" in claims 1 and 8-10. Said expressions are unclear since they relate to a large and undefined number of compounds with unspecified structure. A meaningful search over the whole of the claimed scope is therefore impossible. Accordingly, the claims have not been searched with respect to these expressions.

Continuation of Box No. III

present application lacks a single general inventive concept based on the above principle. This leads to the presence of the subjects listed below, each falling under its own restricted inventive concept.

The following separate inventions were identified:

1: Claims 1-8 and 10, directed to compounds comprising 1-amino-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridine.

2: Claim 9, directed to 2-aminopyridines (intermediate compounds).

The present application has been considered to contain 2 inventions which are not linked such that they form a single general inventive concept, as required by Rule 13 PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/10/2006

International application No.
PCT/SE2006/000709

| | | | | | | | |
|-------|----------|----|------------|------|-------------|-----|------------|
| WO | 9740024 | A1 | 30/10/1997 | AT | 209191 | T | 15/12/2001 |
| | | | | AU | 714985 | B | 13/01/2000 |
| | | | | AU | 2679997 | A | 12/11/1997 |
| | | | | BG | 102948 | A | 30/11/1999 |
| | | | | BR | 9708859 | A | 03/08/1999 |
| | | | | CA | 2252964 | A | 30/10/1997 |
| | | | | CZ | 9803408 | A | 17/02/1999 |
| | | | | DE | 69709727 | D,T | 08/08/2002 |
| | | | | EE | 9800353 | A | 15/04/1999 |
| | | | | EP | 0900207 | A,B | 10/03/1999 |
| | | | | GB | 9609714 | D | 00/00/0000 |
| | | | | HR | 970211 | A | 30/06/1998 |
| | | | | ID | 17202 | A | 00/00/0000 |
| | | | | IL | 126404 | D | 00/00/0000 |
| | | | | IS | 4853 | A | 25/09/1998 |
| | | | | JP | 3140790 | B | 05/03/2001 |
| | | | | JP | 2000508334 | T | 04/07/2000 |
| | | | | KR | 2000010650 | A | 25/02/2000 |
| | | | | NO | 984928 | A | 22/12/1998 |
| | | | | NZ | 331993 | A | 28/04/2000 |
| | | | | PL | 329441 | A | 29/03/1999 |
| | | | | SK | 145398 | A | 07/05/1999 |
| | | | | TR | 9802133 | T | 00/00/0000 |
| | | | | US | 5866357 | A | 02/02/1999 |
| | | | | ZA | 9703437 | A | 23/10/1997 |
| ----- | | | | | | | |
| US | 5866573 | A | 02/02/1999 | NONE | | | |
| ----- | | | | | | | |
| WO | 9701338 | A1 | 16/01/1997 | AU | 703744 | B | 01/04/1999 |
| | | | | AU | 6391796 | A | 30/01/1997 |
| | | | | CA | 2224437 | A | 16/01/1997 |
| | | | | EP | 0835109 | A | 15/04/1998 |
| | | | | GB | 9603450 | D | 00/00/0000 |
| | | | | JP | 11508558 | T | 27/07/1999 |
| ----- | | | | | | | |
| WO | 9631504 | A1 | 10/10/1996 | AU | 698911 | B | 12/11/1998 |
| | | | | AU | 5438596 | A | 23/10/1996 |
| | | | | CA | 2216859 | A | 10/10/1996 |
| | | | | EP | 0820453 | A | 28/01/1998 |
| | | | | JP | 11503161 | T | 23/03/1999 |
| ----- | | | | | | | |
| WO | 03048155 | A1 | 12/06/2003 | AU | 2002351076 | A | 00/00/0000 |
| | | | | EP | 1451175 | A | 01/09/2004 |
| | | | | SI | 21097 | A | 30/06/2003 |
| | | | | US | 20050165034 | A | 28/07/2005 |
| ----- | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/10/2006

International application No.
PCT/SE2006/000709

| | | | | | | | |
|-------|----------|----|------------|----|-------------|-----|------------|
| WO | 0228825 | A2 | 11/04/2002 | AT | 337299 | T | 15/09/2006 |
| | | | | AU | 1146402 | A | 15/04/2002 |
| | | | | BR | 0114263 | A | 02/03/2004 |
| | | | | CA | 2423883 | A | 11/04/2002 |
| | | | | CN | 1568307 | A | 19/01/2005 |
| | | | | EP | 1324981 | A,B | 09/07/2003 |
| | | | | HR | 20030252 | A | 31/10/2005 |
| | | | | HU | 0303149 | A | 28/01/2004 |
| | | | | IL | 155160 | D | 00/00/0000 |
| | | | | MX | PA03002998 | A | 12/02/2004 |
| | | | | NO | 20031390 | A | 03/06/2003 |
| | | | | NZ | 525438 | A | 24/09/2004 |
| | | | | PL | 361185 | A | 20/09/2004 |
| | | | | US | 6521663 | B | 18/02/2003 |
| | | | | US | 6900231 | B | 31/05/2005 |
| | | | | US | 20020061872 | A | 23/05/2002 |
| | | | | US | 20030073833 | A | 17/04/2003 |
| | | | | US | 20050159457 | A | 21/07/2005 |
| | | | | ZA | 200303091 | A | 22/07/2004 |
| ----- | | | | | | | |
| US | 5668289 | A | 16/09/1997 | US | 5744486 | A | 28/04/1998 |
| ----- | | | | | | | |
| WO | 02064140 | A1 | 22/08/2002 | CA | 2436068 | A | 22/08/2002 |
| | | | | EP | 1359913 | A | 12/11/2003 |
| | | | | JP | 2004520399 | T | 08/07/2004 |
| | | | | US | 7026324 | B | 11/04/2006 |
| | | | | US | 20040097730 | A | 20/05/2004 |
| ----- | | | | | | | |
| WO | 02057225 | A2 | 25/07/2002 | AU | 2002246675 | A | 30/07/2002 |
| ----- | | | | | | | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------|-------|------------|
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01) | A 6 1 P | 7/02 | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 P 1/18 (2006.01) | A 6 1 P | 1/18 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72) 発明者 ニルソン, イングマー

スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル

(72) 発明者 ポーラ, マグヌス

スウェーデン国エス - 4 3 1 8 3 メルンダル, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダル

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA03 BA06 BA16 BA52 CA02 CA06 CA28 CB02 CB10
 DA06 EA02 FA15
 4C063 AA03 BB09 CC22 DD11 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC73 GA07 GA08 GA12 MA01
 MA04 NA05 NA06 NA07 NA11 NA12 NA14 ZA16 ZA54 ZA66
 ZB11 ZC02 ZC20
 4H006 AA02 AC80