

(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2007-505901

(P2007-505901A)

(43) 公表日 平成19年3月15日(2007.3.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/82 (2006.01)	C07D 213/82 CSP	4C055
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	4C063
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	4C086
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	
C07D 405/04 (2006.01)	C07D 405/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-526855 (P2006-526855)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ ASTRAZENECA AKTIEBO LAG スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(86) (22) 出願日	平成16年9月15日 (2004. 9. 15)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稔
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月15日 (2006. 5. 15)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/001335	(72) 発明者	マリアナ・アンデション スウェーデン、エス-221 87ルンド 、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ ・ルンド
(87) 国際公開番号	W02005/026123		
(87) 国際公開日	平成17年3月24日 (2005. 3. 24)		
(31) 優先権主張番号	0302486-6		
(32) 優先日	平成15年9月18日 (2003. 9. 18)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		

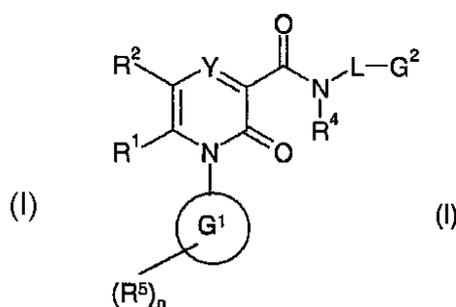
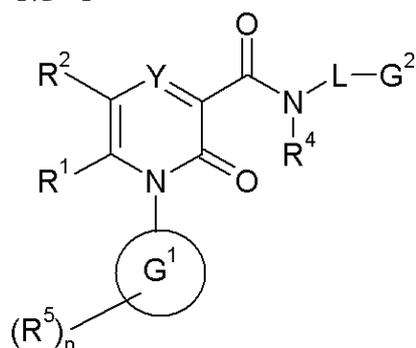
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 好中球エラスターゼ阻害剤としての2-ピリドン誘導体およびそれらの使用

(57) 【要約】

式(I)

【化1】



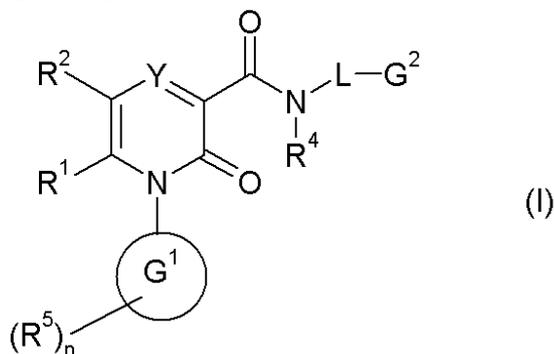
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 G^1 、 G^2 、 L 、 Y および n は明細書で定義される通りである)の新規なる化合物、ならびにその光学異性体、ラセミ化合物および互変異性体、さらにその医薬上許容される塩が、それらの製造方法、それらを含有する組成物および治療におけるそれらの使用とともに提供される。これらの化合物は

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

[式中、

Y は C R³ または N を表し；R¹ は H または C 1 ~ 6 アルキルを表し；

R² はフェニル、または O、S および N から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素芳香環を表し；該芳香環は OH、ハロゲン、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルコキシ、NR^{5 8} COR^{5 0}、COOR^{5 1}、COR^{5 2}、CONR^{5 3} R^{5 4} および NR^{4 7} R^{4 8} から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意に置換されていてもよく；該アルキルは OH、C 1 ~ 6 アルコキシ、CN または CO₂ R^{4 9} によりさらに任意に置換されていてもよく；

20

R^{4 7} および R^{4 8} は独立に H、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 2 ~ 6 アルカノイルを表し；R³ は H または F を表し；G¹ はフェニル、または O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環を表し；

R⁵ は H、ハロゲン、C 1 ~ 6 アルキル、CN、C 1 ~ 6 アルコキシ、NO₂、NR^{1 4} R^{1 5}、1 以上の F 原子により置換されている C 1 ~ 3 アルキルまたは 1 以上の F 原子により置換されている C 1 ~ 3 アルコキシを表し；

30

R^{1 4} および R^{1 5} は独立に H または C 1 ~ 3 アルキルを表し；該アルキルは 1 以上の F 原子により任意にさらに置換されていてもよく；n は整数 1、2 または 3 を表し、n が 2 または 3 を表すときには、各 R⁵ 基は独立に選択され；R⁴ は H または C 1 ~ 6 アルキルを表し；該アルキルは OH または C 1 ~ 6 アルコキシによりさらに任意に置換されていてもよいが；

または、R⁴ および L は、-NR⁴L 基が O、S および NR^{1 6} から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい 5 ~ 7 員のアザ環状環を表すように一緒に結合し；

40

L は結合、O、S(O)_p、NR^{2 9} または C 1 ~ 6 アルキルを表し；該アルキルは O、S および NR^{1 6} から選択されるヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく；該アルキルは OH または OMe により任意にさらに置換されていてもよく；

G² は、

i) フェニルもしくはフェノキシ、

ii) O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環、

iii) C 3 ~ 6 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

iv) O、S(O)_p および NR^{1 7} から独立に選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ、1 個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい C 4 ~ 7 飽和もし

50

くは部分不飽和の複素環式環、
から選択される単環式環系を表すか；または

G^2 は、2つの環の各々が

i) フェニル、

ii) O、SおよびNから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環、

iii) C₃～6飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

iv) O、S(O)_p およびNR^{1 7} から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含み、かつ、1個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよいC₄～7飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、

10

から独立に選択される二環式環系を表し；

この二環は一緒に縮合されているか、または一緒に直接結合されている、またはO、S(O)_q もしくはCH₂ から選択されるリンカー基により分離されているかのいずれかであり、

該単環式もしくは二環式環系はCN、OH、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、ハロゲン、NR^{1 8} R^{1 9}、NO₂、OSO₂ R^{3 8}、CO₂ R^{2 0}、C(=NH)NH₂、C(O)NR^{2 1} R^{2 2}、C(S)NR^{2 3} R^{2 4}、SC(=NH)NH₂、NR^{3 1} C(=NH)NH₂、S(O)_s R^{2 5}、SO₂ NR^{2 6} R^{2 7}、1以上のF原子により置換されているC₁～3アルコキシ、およびSO₂ R^{3 9}により、またはNR^{5 6} R^{5 7}により、または1以上のF原子により置換されているC₁～3アルキルから独立に選択される1～3個の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；または

20

Lが結合を表さないときには、 G^2 はHを表してもよく；

各々存在する場合には、p、q、sおよびtは独立に整数0、1または2を表し；

R^{1 8} およびR^{1 9} は独立にH、C₁～6アルキル、ホルミル、C₂～6アルカノイル、S(O)_t R^{3 2} またはSO₂ NR^{3 3} R^{3 4} を表し；該アルキル基はハロゲン、CN、C₁～4アルコキシまたはCONR^{4 1} R^{4 2} により任意にさらに置換されていてもよく；

R^{2 5} はH、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキルを表し；該アルキルはOH、CN、CONR^{3 5} R^{3 6}、CO₂ R^{3 7}、OCOR^{4 0}、C₃～6シクロアルキル、C₄～7飽和複素環式環(O、S(O)_p およびNR^{4 3} から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む)、およびフェニル、または5員もしくは6員の芳香族複素環(O、SおよびNから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む)から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；該芳香環はハロゲン、CN、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、OH、CONR^{4 4} R^{4 5}、CO₂ R^{4 6}、S(O)_s R^{4 7} およびNHCOCH₃ から独立に選択される1以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；

30

R^{3 2} はH、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキルを表し；

R^{1 6}、R^{1 7}、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{2 4}、R^{2 6}、R^{2 7}、R^{2 9}、R^{3 1}、R^{3 3}、R^{3 4}、R^{3 5}、R^{3 6}、R^{3 7}、R^{3 8}、R^{3 9}、R^{4 0}、R^{4 1}、R^{4 2}、R^{4 3}、R^{4 4}、R^{4 5}、R^{4 6}、R^{4 9}、R^{5 0}、R^{5 1}、R^{5 2}、R^{5 3}、R^{5 4}、R^{5 5}、R^{5 6}、R^{5 7} およびR^{5 8} は独立にHまたはC₁～6アルキルを表す]

40

で表される化合物、およびその医薬上許容される塩。

【請求項2】

YがCR³を表す、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

G¹がフェニルを表す、請求項1または請求項2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

R⁵がCl、CH₃、CNまたはCF₃を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

50

【請求項 5】

薬剤として用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項で定義された式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩を、医薬上許容される希釈剤または担体と任意に混合して含む、医薬製剤。

【請求項 7】

好中球エラストラーゼ活性の障害が有益であるヒトの疾患または症状を処置する、またはそのリスクを軽減する方法であって、そのような疾患または症状に罹患している、または罹患しやすい人に、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項で定義された式 (I) の化合物、またはその医薬上許容される塩の治療上有効な量を投与することを含む、方法。

10

【請求項 8】

好中球エラストラーゼ活性の障害が有益であるヒトの疾患または症状の処置または予防のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項で定義された式 (I) の化合物、またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項 9】

炎症性疾患または症状の処置または予防のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項で定義された式 (I) の化合物、またはその医薬上許容される塩の使用。

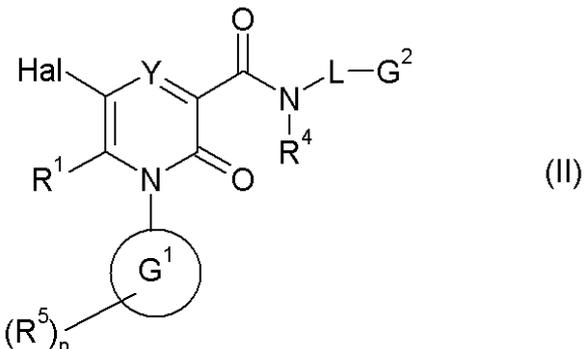
【請求項 10】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項で定義された式 (I) の化合物、ならびにその光学異性体、ラ

20

セミ化合物および互変異性体、ならびにその医薬上許容される塩の製造方法であって、

a) 式 (II)



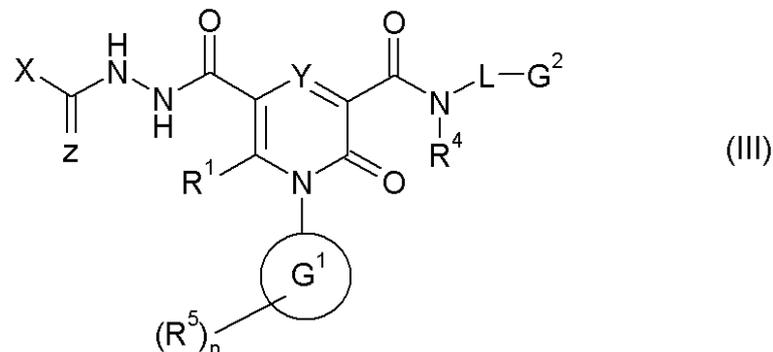
30

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式 (I) において定義した通りであり、 Hal はハロゲン原子、好ましくはプロモまたはヨードを表す)

の化合物を求核試薬 $R^2 - M$ (ここで、 R^2 は式 (I) において定義した通りであり、 M は有機スズまたは有機ボロン酸基を表す) と反応させること；または

b) R^2 が 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イルまたは 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル環を表す場合は、式 (III)

【化 3】



40

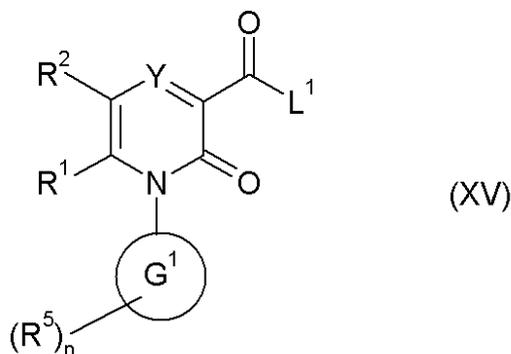
50

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式(I)において定義した通りであり、 Z はOまたはSを表し、 X はC¹~6アルキルまたは $NR^{4,7}$ $R^{4,8}$ を表し、 $R^{4,7}$ および $R^{4,8}$ は式(I)において定義した通りである)

の化合物を、塩化ホスホリルまたはポリリン酸トリメチルシリルのような好適な脱水剤と反応させること；または

c) 式(XV)

【化4】



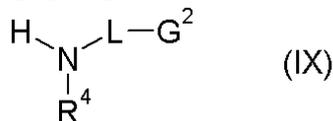
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 n 、 G^1 および Y は式(I)において定義した通りであり、 L^1 は脱離基を表す)

の化合物を式(IX)

20

【化5】



(式中、 R^4 、 G^2 および L は式(I)において定義した通りである)

の化合物またはその塩と反応させること；

および望ましいかまたは必要であれば、得られた式(I)の化合物またはその別の塩を、その医薬上許容される塩に変換すること；または式(I)のある化合物を式(I)の別の化合物に変換すること；および望ましければ、得られた式(I)の化合物をその光学異性体に変換

30

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な2-ピリドン誘導体、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

エラスターゼは、おそらく身体の中で最も破壊的な酵素であり、ほとんど全ての結合組織成分を分解する能力を有している。エラスターゼによる無制御のタンパク質分解が数多くの病態と関連づけられている。セリンプロテアーゼのキモトリプシンスーパーファミリーの一員であるヒト好中球エラスターゼ(hNE)は、好中球中の好アズール性顆粒に保存されている33kDaの酵素である。好中球中では、NEの濃度は5mMを超え、その細胞中の総量は3pgにのぼると推定されている。活性化を受けると、NEは顆粒から細胞外の空間へと迅速に放出されるが、ある一部は好中球の原形質膜に結合したまま残る(Kabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10参照)。NEの主要な細胞内生理機能は、好中球により貪食された外来有機分子の分解であるが、細胞外エラスターゼの主要な標的はエラスチンである(Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155)。NEは、それがほとんど全ての細胞外マトリックスおよび主要な原形質タンパク質を分解

40

50

する能力を有しているという点で、他のプロテアーゼ(例えば、プロテアーゼ3)と比較してユニークである(Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10参照)。それは、エラスチン、3型および4型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、サイトカインなどのような広範囲の細胞外マトリックスタンパク質を分解する(Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980)。NEは、上皮損傷を含む慢性肺疾患において見られる多くの病的変化の主要な共通メディエーターである(Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113)。

【0003】

NEの破壊的役割は、およそ40年前、LaurelおよびErikssonが慢性気道閉塞および血清 α_1 -アンチトリプシンの欠損を持つ肺気腫との関連を報告した際に確実なものとなった(Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)。その後、 α_1 -アンチトリプシンはヒトNEの最も重要な内因性阻害剤であること判定された。ヒトNEと内因性アンチプロテアーゼとの間の不均衡が肺組織における過剰なヒトNEを招くと考えられており、この過剰なヒトNEが慢性閉塞性肺疾患(COPD)の主要な病原因子であるとされている。過剰なヒトNEは顕著な破壊特性を示し、正常な肺構造の破壊に引き続いて、主として肺気腫に見られるような呼吸空間の不可逆的拡大に積極的に関与する。肺への好中球動員の増加が見られるが、これは α_1 -プロテイナーゼ阻害剤の欠損したマウスにおける肺エラストーゼ負荷の増大および肺気腫と関連している(Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280)。気管支洗浄液中に高レベルのNE- α_1 -プロテアーゼ阻害剤複合体を持つ個体は、低レベルの個体と比べて肺機能に有意に加速された低下を示す(Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267)。ラットに気管を介してヒトNEの点滴注入を行うと、肺出血、急性期の好中球蓄積および慢性期の気腫性変化が起こる(Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500)。ハムスターにおいてNEにより引き起こされる急性期の肺気腫および肺出血は、NE阻害剤での前処置により阻害できることを示した研究がある(Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167)。

【0004】

好中球優勢の気道炎症および気道の粘液閉塞は、嚢胞性線維症および慢性気管支炎を含む、COPDの主要な病理学的特徴である。NEはムチン生産を損ない、気道の粘液閉塞に至る。NEは主要な呼吸器ムチン遺伝子であるMUC5ACの発現を増強すると報告されている(Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452)。モルモットへNEのエアゾール投与を行うと、接触20分以内に広範な上皮損傷が起こる(Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411)。さらに、NEはin vitroでヒト呼吸上皮の線毛運動の頻度を減少させるが(Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667)、これはCOPD患者に見られる粘膜絨毛のクリアランスの低下と一致している(Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130)。気道へのNEの点滴注入は、ハムスターにおいて粘液腺過形成を招く(Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366)。また、NEの役割は喘息における粘液分泌過多にも関連づけられている。アレルギー感作モルモット急性喘息モデルにおいて、NE阻害剤は、杯細胞の脱顆粒および粘液分泌過多を阻止した(Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196)。

【0005】

また、NEは肺線維症の病因に役割を果たすことも示されている。NE- α_1 -プロテイナーゼ阻害剤複合体は、肺線維症患者の血清中で増加しており、これはこれらの患者の臨床パラメータと相関している(Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125)。ヒト肺線維症のマウスモデルにおいて、NE阻害剤は、ブレオマイシン誘発性肺線維症を減少させた(Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265)。さらに、研究者らは、NE欠損マウスは、ブレオマイシン誘発性肺線維症に抵抗性であることを示している(Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S)。血漿NEレベルはARDSに進行した患者で上昇することが見出されており、初期のARDSの病因におけるN

10

20

30

40

50

Eの重要性を示唆している(Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-1433)。アンチプロテアーゼおよびアンチプロテアーゼと複合体を形成したNEは、肺癌領域で増加している(Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629)。最近の研究では、NE遺伝子のプロモーター領域における多型が肺癌の発生と関連があることを示している(Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120)。

【0006】

実験動物においてエンドトキシンにより引き起こされる急性肺損傷は、NEレベルの上昇と関連している(Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018)。マウスにおけるリポ多糖の気管内注入により引き起こされる急性の肺炎症は、気管支肺胞洗浄液中のNE活性を上昇させることが示されているが、これはNE阻害剤により有意に阻害される(Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299)。NEはまた、単離灌流ウサギ肺において、腫瘍壊死因子(TNF)および酢酸ミリスチン酸ホルボール(PMA)により引き起こされた急性肺損傷のモデルで観察される、好中球誘発性の肺微小血管透過性の増大においても重要な役割を果たしている(Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94)。

【0007】

NEの役割は、モノクロトリン誘発性の肺血管壁肥厚および心肥大においても示唆されている(Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419)。セリンエラスターゼ阻害剤は、モノクロトリン誘発性の肺性高血圧およびラット肺動脈のリモデリングを元に戻す(Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702)。最近の研究では、セリンエラスターゼ、すなわちNEまたは血管エラスターゼが、モルモットにおける喫煙誘発性の肺小動脈筋肉化において重要であることが示されている(Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960)。

【0008】

NEは、実験的大脳虚血損傷(Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60)、虚血再灌流肺傷害(Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918)およびラット心臓における心筋虚血(Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570)において重要な役割を果たしている。血漿中のヒトNEレベルは、炎症性腸疾患、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎において、正常を上回って有意に増加している(Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311)。加えて、NEはまた、関節リウマチの病因にも関与していると推測されている(Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57)。マウスにおけるコラーゲン誘発性関節炎の発症は、NE阻害剤により抑制される(Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32)。

【0009】

このように、ヒトNEは最も破壊的なセリンプロテアーゼの1つとして知られ、多様な炎症性疾患に関連づけられている。ヒトNEの重要な内因性阻害因子は α_1 -アンチトリプシンである。ヒトNEとアンチプロテアーゼの間の不均衡がヒトNE過剰をもたらし、その結果、無制御の組織破壊が起こると考えられている。タバコの煙のような酸化剤による不活性化により、または遺伝的に十分な血清レベルを作り出せないために、 α_1 -アンチトリプシンのアベイラビリティの低下により、プロテアーゼ/アンチプロテアーゼの均衡が壊される可能性がある。ヒトNEは、肺気腫、肺線維症、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、虚血再灌流傷害、関節リウマチ、および肺性高血圧のような数多くの疾患の進行または増悪と関連づけられている。

【0010】

WO 02 / 053543では、カンナビノイド2型受容体に親和性を有するピリドン誘導体が開示されている。

【0011】

本発明は、ヒト好中球エラスターゼならびにプロテイナーゼ3および膵臓エラスターゼのような相同なセリンプロテアーゼの阻害剤であって、そのために治療に有用である新規

10

20

30

40

50

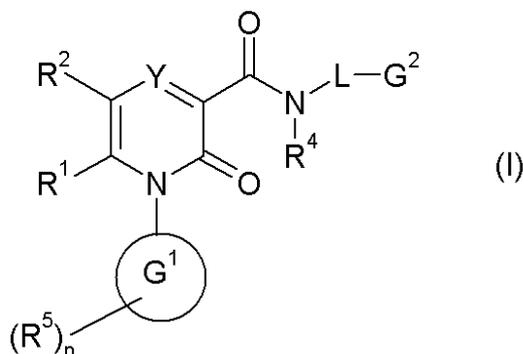
なる 2 - ピリドン誘導体を開示する。

【発明の開示】

【0012】

本発明は、式(I)

【化1】



10

[式中、

YはC R³ またはNを表し；

R¹ はHまたはC 1 ~ 6アルキルを表し；

R² はフェニル、またはO、SおよびNから独立に選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を含む5員または6員の複素芳香環を表し；該芳香環はOH、ハロゲン、C 1 ~ 6アルキル、C 1 ~ 6アルコキシ、NR^{5 8} COR^{5 0}、COOR^{5 1}、COR^{5 2}、CONR^{5 3} R^{5 4} およびNR^{4 7} R^{4 8} から独立に選択される1 ~ 3個の置換基により任意に置換されていてもよく；該アルキルはOH、C 1 ~ 6アルコキシ、CNまたはCO₂ R^{4 9} によりさらに任意に置換されていてもよく；

20

R^{4 7} およびR^{4 8} は独立にH、C 1 ~ 6アルキルまたはC 2 ~ 6アルカノイルを表し；

R³ はHまたはFを表し；

G¹ はフェニル、またはO、SおよびNから独立に選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環を表し；

R⁵ はH、ハロゲン、C 1 ~ 6アルキル、CN、C 1 ~ 6アルコキシ、NO₂、NR^{1 4} R^{1 5}、1以上のF原子により置換されているC 1 ~ 3アルキルまたは1以上のF原子により置換されているC 1 ~ 3アルコキシを表し；

30

R^{1 4} およびR^{1 5} は独立にHまたはC 1 ~ 3アルキルを表し；該アルキルは1以上のF原子により任意にさらに置換されていてもよく；

nは整数1、2または3を表し、nが2または3を表すときには、各R⁵基は独立に選択され；

R⁴ はHまたはC 1 ~ 6アルキルを表し；該アルキルはOHまたはC 1 ~ 6アルコキシによりさらに任意に置換されていてもよいが；

または、R⁴ およびLは、-NR⁴L基がO、SおよびNR^{1 6}から選択されるさらに1個のヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5 ~ 7員のアザ環状環を表すように一緒に結合し；

40

Lは結合、O、S(O)_p、NR^{2 9}またはC 1 ~ 6アルキルを表し；該アルキルはO、SおよびNR^{1 6}から選択されるヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく；該アルキルはOHまたはOMeにより任意にさらに置換されていてもよく；

【0013】

G² は、

i) フェニルもしくはフェノキシ、

ii) O、SおよびNから独立に選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環、

iii) C 3 ~ 6飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

50

iv) O、S(O)_p および NR^{1 7} から独立に選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ、1 個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい C 4 ~ 7 飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、
から選択される単環式環系を表すか；または
G² は、2 つの環の各々が

i) フェニル、

ii) O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環、

iii) C 3 ~ 6 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

iv) O、S(O)_p および NR^{1 7} から独立に選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ、1 個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい C 4 ~ 7 飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、
から独立に選択される二環式環系を表し；

この二環は一緒に縮合されているか、または一緒に直接結合されている、または O、S(O)_q もしくは CH₂ から選択されるリンカー基により分離されているかのいずれかであり、

該単環式もしくは二環式環系は CN、OH、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルコキシ、ハロゲン、NR^{1 8} R^{1 9}、NO₂、OSO₂ R^{3 8}、CO₂ R^{2 0}、C(=NH)NH₂、C(O)NR^{2 1} R^{2 2}、C(S)NR^{2 3} R^{2 4}、SC(=NH)NH₂、NR^{3 1} C(=NH)NH₂、S(O)_s R^{2 5}、SO₂ NR^{2 6} R^{2 7}、1 以上の F 原子により置換されている C 1 ~ 3 アルコキシ、および SO₂ R^{3 9} により、または NR^{5 6} R^{5 7} により、または 1 以上の F 原子により置換されている C 1 ~ 3 アルキルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；または

L が結合を表さないときには、G² は H を表してもよく；

各々存在する場合には、p、q、s および t は独立に整数 0、1 または 2 を表し；

【0014】

R^{1 8} および R^{1 9} は独立に H、C 1 ~ 6 アルキル、ホルミル、C 2 ~ 6 アルカノイル、S(O)_t R^{3 2} または SO₂ NR^{3 3} R^{3 4} を表し；該アルキル基はハロゲン、CN、C 1 ~ 4 アルコキシまたは CONR^{4 1} R^{4 2} により任意にさらに置換されていてもよく；

R^{2 5} は H、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し；該アルキルは O、H、CN、CONR^{3 5} R^{3 6}、CO₂ R^{3 7}、OCOR^{4 0}、C 3 ~ 6 シクロアルキル、C 4 ~ 7 飽和複素環式環 (O、S(O)_p および NR^{4 3} から独立に選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む)、およびフェニル、または 5 員もしくは 6 員の芳香族複素環 (O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む) から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；該芳香環はハロゲン、CN、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルコキシ、OH、CONR^{4 4} R^{4 5}、CO₂ R^{4 6}、S(O)_s R^{4 7} および NHCOCH₃ から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；

R^{3 2} は H、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し；

R^{1 6}、R^{1 7}、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{2 4}、R^{2 6}、R^{2 7}、R^{2 9}、R^{3 1}、R^{3 3}、R^{3 4}、R^{3 5}、R^{3 6}、R^{3 7}、R^{3 8}、R^{3 9}、R^{4 0}、R^{4 1}、R^{4 2}、R^{4 3}、R^{4 4}、R^{4 5}、R^{4 6}、R^{4 9}、R^{5 0}、R^{5 1}、R^{5 2}、R^{5 3}、R^{5 4}、R^{5 5}、R^{5 6}、R^{5 7} および R^{5 8} は独立に H または C 1 ~ 6 アルキルを表す]

で表される化合物、およびその医薬上許容される塩を提供する。

【0015】

式 (I) の化合物は鏡像異性体および / または互変異性体の形で存在し得る。全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物およびそれらの混合物が本発明の範囲内に含まれると理解すべきである。

10

20

30

40

50

【0016】

特に断りのない限り、本明細書において「C 1 ~ 6 アルキル」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。このような基の例としては、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。「C 1 ~ 3 アルキル」および「C 1 ~ 4 アルキル」も同様に解釈すべきである。

【0017】

「1 以上の F 原子により置換されている C 1 ~ 3 アルキル」の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチルおよび 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルが挙げられる。

10

【0018】

特に断りのない限り、本明細書において「C 1 ~ 6 アルコキシ」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基に結合されている酸素置換基を意味する。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシおよび s - ブトキシが挙げられる。「C 1 ~ 3 アルコキシ」および「C 1 ~ 4 アルコキシ」も同様に解釈すべきである。

【0019】

「1 以上の F 原子により置換されている C 1 ~ 3 アルコキシ」の例としては、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよび 3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシが挙げられる。

20

【0020】

特に断りのない限り、本明細書において「C 2 ~ 6 アルカノイル」とは、カルボニル基を介して分子に結合されている 1 ~ 5 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。このような基の例としては、アセチル、プロピオニルおよびピバロイルが挙げられる。

【0021】

特に断りのない限り、本明細書において「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0022】

O、S および N から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素芳香環の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンおよびテトラゾールが挙げられる。O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の複素芳香環の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジンおよびピラジンが挙げられる。

30

【0023】

特に断りのない限り、本明細書において「C 3 ~ 6 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル」とは、1 以上の二重結合を任意に組み込んでいてもよい 3 ~ 6 員の非芳香族炭素環式環を意味する。例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。「5 員または 6 員の飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル環」も同様に解釈すべきである。

40

【0024】

特に断りのない限り、本明細書において「O、S(O)_p および NR¹⁻⁷ から独立に選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含み、かつ、1 個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい、C 4 ~ 7 飽和もしくは部分不飽和の複素環式環」とは、1 以上の二重結合を任意に組み込んでいてもよく、かつ、1 個のカルボニル基を任意に組み込んでい

50

てもよい、4～7員の非芳香族複素環式環を意味する。例としては、テトラヒドロフラン、チオラン1,1-ジオキソド、テトラヒドロピラン、4-オキソ-4H-ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、ジヒドロ-オキサゾール、ジヒドロピラゾール、1,3-ジオキサラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、パーヒドロアゼピン、ピロリドンおよびピペリドンが挙げられる。「O、SおよびNR^{1 3}から選択される1個のヘテロ原子を含む5員または6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環」も同様に解釈すべきである。

【0025】

「O、SおよびNR^{1 6}から選択されるさらに1個のヘテロ原子を任意に組み込んでよい5～7員のアザ環状環」の例としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリンおよびピペラジンが挙げられる。

10

【0026】

Lの定義において、「C1～6アルキル；該アルキルは、O、SおよびNR^{1 6}から選択されるヘテロ原子を任意に組み込んでよい」とは、何れか2個の炭素原子がO、SまたはNR^{1 6}により任意に分離されていてもよい、1～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖配列を包含する。従って、この定義には、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ヘキサメチレン、エチルエチレン、-CH₂CH₂O-CH₂-、-CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-、-CH₂CH₂S-および-CH₂CH₂NR^{1 6}-が含まれる。

【0027】

二環が一緒に縮合されているか、または一緒に直接結合されているか、またはO、S(O)_qもしくはCH₂から選択されるリンカー基により分離されている、二環式環系の例としては、ピフェニル、チエニルフェニル、ピラゾリルフェニル、フェノキシフェニル、フェニルシクロプロピル、ナフチル、インダニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、イソキノリル、クロマニル、インデニル、キナゾリル、キノキサリル、クロマニル、イソクロマニル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、キヌクリジル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリン-4-イルフェニル、1,3-ベンゾジオキサリル、1,1-ジオキソド-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキシニルおよび3,4-ジヒドロ-イソクロメニルが挙げられる。

20

30

【0028】

1つの実施形態では、式(I)のYはCR³を表す。もう1つの実施形態では、YはNを表す。

1つの実施形態では、式(I)のR¹はC1～6アルキルを表す。もう1つの実施形態では、R¹はCH₃を表す。

【0029】

1つの実施形態では、式(I)のR²は任意に置換されていてもよいフェニルを表す。もう1つの実施形態では、式(I)のR²は、O、SおよびNから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む、任意に置換されていてもよい5員または6員の複素芳香環を表す。もう1つの実施形態では、式(I)のR²は、O、SおよびNから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換されていてもよい5員または6員の複素芳香環を表す。もう1つの実施形態では、式(I)のR²は、O、SおよびNから独立に選択される2個または3個のヘテロ原子を含む、任意に置換されていてもよい5員の複素芳香環を表す。もう1つの実施形態では、式(I)のR²は、任意に置換されていてもよいフラン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、チオフエン、チアゾロ、イソオキサゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールを表す。もう1つの実施形態では、式(I)のR²は、任意に置換されていてもよいイソオキサゾールを表す。

40

【0030】

1つの実施形態では、式(I)のR³はHを表す。

50

1つの実施形態では、式(I)の G^1 はフェニルまたはピリジルを表す。もう1つの実施形態では、式(I)の G^1 はフェニルを表す。

【0031】

1つの実施形態では、式(I)の R^5 はハロゲン、 $C^1 \sim 6$ アルキル、 CN または1以上のF原子により置換されている $C^1 \sim 3$ アルキルを表す。もう1つの実施形態では、式(I)の R^5 は Cl 、 CH_3 、 CN または CF_3 を表す。

【0032】

1つの実施形態では、 n は整数1を表す。

もう1つの実施形態では、式(I)の G^1 はフェニルを表し、 R^5 は CF_3 を表し、 n は整数1を表す。

10

【0033】

1つの実施形態では、 R^4 はHを表す。

1つの実施形態では、 L は $C^1 \sim 6$ アルキルを表す。もう1つの実施形態では、 L は $-CH_2-$ を表す。もう1つの実施形態では、 L は $NR^{2,9}$ を表し、 $R^{2,9}$ はHを表す。

【0034】

1つの実施形態では、 G^2 は、

- i) フェニル、
 - ii) O、SおよびNから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環、
 - iii) $C^3 \sim 6$ 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または
 - iv) O、 $S(O)_p$ および $NR^{1,7}$ から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含み、かつ、1個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい $C^4 \sim 7$ 飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、
- から選択される、任意に置換されていてもよい単環式環系を表す。

20

【0035】

もう1つの実施形態では、 G^2 は任意に置換されていてもよいフェニルを表す。もう1つの実施形態では、 G^2 は、 $OSO_2R^{3,8}$ 、 $S(O)_sR^{2,5}$ 、 $SO_2NR^{2,6}R^{2,7}$ 、 $NR^{1,8}R^{1,9}$ (ここで、 $R^{1,8}$ および $R^{1,9}$ の少なくとも一方は $S(O)_tR^{3,2}$ または $SO_2NR^{3,3}R^{3,4}$ を表す)または $SO_2R^{3,9}$ により置換されている $C^1 \sim 3$ アルキルにより置換されているフェニルを表す。もう1つの実施形態では、 G^2 は、 $S(O)_sR^{2,5}$ により置換されているフェニルを表し、 $R^{2,5}$ は $C^1 \sim 6$ アルキルまたは $C^3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、 s は整数2を表す。

30

【0036】

もう1つの実施形態では、 G^2 は、2つの環の各々が

- i) フェニル、
 - ii) O、SおよびNから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環、
 - iii) $C^3 \sim 6$ 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または
 - iv) O、 $S(O)_p$ および $NR^{1,7}$ から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含み、かつ、1個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい $C^4 \sim 7$ 飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、
- から独立に選択され、

40

その二環が一緒に縮合されているか、または一緒に直接結合されている、またはO、 $S(O)_q$ もしくは CH_2 から選択されるリンカー基により分離されているかのいずれかである、

任意に置換されていてもよい二環式環系を表す。

【0037】

1つの実施形態では、式(I)の Y は CR^3 を表し、 R^3 はHを表し； R^1 は $C^1 \sim 6$ アルキルを表し； R^2 は、O、SおよびNから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む任意に置換されていてもよい5員または6員の複素芳香環を表し； G^1 はフェニルを表

50

し； R^5 はハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN または 1 以上の F 原子により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルを表し； R^4 は H を表し；L は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； G^2 は、

i) フェニル、

ii) O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の複素芳香環、

iii) $C_3 \sim 6$ 飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{1-7} から独立に選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、かつ、1 個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよい $C_4 \sim 7$ 飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、

から選択される、任意に置換されていてもよい単環式環系を表す。

10

【0038】

1 つの実施形態では、式 (I) の Y は CR^3 を表し、 R^3 は H を表し； R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； R^2 は、O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、任意に置換されていてもよい 5 員の複素芳香環を表し； G^1 はフェニルを表し； R^5 はハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN または 1 以上の F 原子により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルを表し； R^4 は H を表し；L は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； G^2 は、 OSO_2R^{3-8} 、 $S(O)_sR^{2-5}$ 、 $SO_2NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $NR^{1-8}R^{1-9}$ (ここで、 R^{1-8} および R^{1-9} の少なくとも一方は $S(O)_tR^{3-2}$ または $SO_2NR^{3-3}R^{3-4}$ を表す) または SO_2R^{3-9} により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルにより置換されているフェニルを表す。

20

【0039】

1 つの実施形態では、式 (I) の Y は CR^3 を表し、 R^3 は H を表し； R^1 はメチルを表し； R^2 は、O、S および N から独立に選択される 2 個または 3 個のヘテロ原子を含む、任意に置換されていてもよい 5 員の複素芳香環を表し； G^1 はフェニルを表し； R^5 は Cl 、 CH_3 、 CN または CF_3 を表し； R^4 は H を表し；L は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； G^2 は、 OSO_2R^{3-8} 、 $S(O)_sR^{2-5}$ 、 $SO_2NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $NR^{1-8}R^{1-9}$ (ここで、 R^{1-8} および R^{1-9} の少なくとも一方は $S(O)_tR^{3-2}$ または $SO_2NR^{3-3}R^{3-4}$ を表す) または SO_2R^{3-9} により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルにより置換されているフェニルを表す。

30

【0040】

1 つの実施形態では、式 (I) の Y は CR^3 を表し、 R^3 は H を表し； R^1 はメチルを表し； R^2 は任意に置換されていてもよいイソオキサゾール環を表し； G^1 はフェニルを表し； R^5 は Cl 、 CH_3 、 CN または CF_3 を表し； R^4 は H を表し；L は $C_1 \sim 3$ アルキルを表し； G^2 は、 OSO_2R^{3-8} 、 $S(O)_sR^{2-5}$ 、 $SO_2NR^{2-6}R^{2-7}$ 、 $NR^{1-8}R^{1-9}$ (ここで、 R^{1-8} および R^{1-9} の少なくとも一方は $S(O)_tR^{3-2}$ または $SO_2NR^{3-3}R^{3-4}$ を表す) または SO_2R^{3-9} により置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルにより置換されているフェニルを表す。

40

【0041】

1 つの実施形態では、式 (I) の Y は CR^3 を表し、 R^3 は H を表し； R^1 はメチルを表し； R^2 は、O、S および N から独立に選択される 2 個または 3 個のヘテロ原子を含む、任意に置換されていてもよい 5 員の複素芳香環を表し； G^1 はフェニルを表し； R^5 は Cl 、 CH_3 、 CN または CF_3 を表し； R^4 は H を表し；L は $C_1 \sim 6$ アルキルを表し； G^2 は、 $S(O)_sR^{2-5}$ により置換されているフェニルを表し、 R^{2-5} は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、s は整数 2 を表す。

【0042】

1 つの実施形態では、式 (I) の Y は CR^3 を表し、 R^3 は H を表し； R^1 はメチルを表し； R^2 は任意に置換されていてもよいイソオキサゾール環を表し； G^1 はフェニルを表し； R^5 は Cl 、 CH_3 、 CN または CF_3 を表し； R^4 は H を表し；L は $C_1 \sim 3$ アルキルを表し； G^2 は $S(O)_sR^{2-5}$ により置換されているフェニルを表し、 R^{2-5} は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを表し、s は整数 2 を表す。

50

【 0 0 4 3 】

1つの実施形態では、式(I)のYは CR^3 またはNを表し； R^1 はHまたはC1～6アルキルを表し； R^2 はフェニル、またはO、SおよびNから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環を表し；該芳香環はOH、ハロゲン、C1～6アルキル、C1～6アルコキシ、 $NCOR^{50}$ 、 $COOR^{51}$ 、 COR^{52} 、 $CONR^{53}$ 、 R^{54} および NR^{47} 、 R^{48} から独立に選択される1～3個の置換基により任意に置換されていてもよく；該アルキルはOH、CNまたは CO_2R^{49} により任意にさらに置換されていてもよく； R^{47} および R^{48} は独立にH、C1～6アルキルまたはC2～6アルカノイルを表し； R^3 はHまたはFを表し； G^1 はフェニル、またはO、SおよびNから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環を表し； R^5 はH、ハロゲン、C1～6アルキル、CN、C1～6アルコキシ、 NO_2 、 NR^{14} 、 R^{15} 、1以上のF原子により置換されているC1～3アルキルまたは1以上のF原子により置換されているC1～3アルコキシを表し； R^{14} および R^{15} は独立にHまたはC1～3アルキルを表し；該アルキルは1以上のF原子により任意にさらに置換されていてもよく；nは整数1、2または3を表し、nが2または3を表すときには、各 R^5 基は独立に選択され； R^4 はHまたはC1～6アルキルを表し；該アルキルはOHまたはC1～6アルコキシにより任意にさらに置換されていてもよい；または R^4 およびLは、 $-NR^4$ 、L基がO、Sおよび NR^{16} から選択されるさらに1個のヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよい5～7員のアザ環状環を表すように一緒に結合し；Lは結合、O、 NR^{29} またはC1～6アルキルを表し；該アルキルはO、Sおよび NR^{16} から選択されるヘテロ原子を任意に組み込んでいてもよく；該アルキルはOHまたはOMeにより任意にさらに置換されていてもよく； G^2 は、

i) フェニルもしくはフェノキシ、

ii) O、SおよびNから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環、

iii) C3～6飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{17} から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含み、かつ、1個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよいC4～7飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、

から選択される単環式環系を表すか；または

G^2 は、2つの環の各々が

i) フェニル、

ii) O、SおよびNから独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の複素芳香環、

iii) C3～6飽和もしくは部分不飽和シクロアルキル、または

iv) O、 $S(O)_p$ および NR^{17} から独立に選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含み、かつ、1個のカルボニル基を任意にさらに組み込んでいてもよいC4～7飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、

から独立に選択される二環式環系を表し；この二環は一緒に縮合されているか、または一緒に直接結合されている、またはO、 $S(O)_q$ もしくは CH_2 から選択されるリンカー基により分離されているかのいずれかであり；該単環式もしくは二環式環系はCN、OH、C1～6アルキル、C1～6アルコキシ、ハロゲン、 NR^{18} 、 R^{19} 、 NO_2 、 OSO_2 、 R^{38} 、 CO_2R^{20} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(O)NR^{21}$ 、 R^{22} 、 $C(S)NR^{23}$ 、 R^{24} 、 $SC(=NH)NH_2$ 、 NR^{31} 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $S(O)_s$ 、 R^{25} 、 SO_2NR^{26} 、 R^{27} 、1以上のF原子により置換されているC1～3アルコキシ、および SO_2R^{39} により、または1以上のF原子により置換されているC1～3アルキルから独立に選択される1～3個の置換基により任意にさらに置換されていてもよく；またはLが結合を表さないときには、 G^2 はHを表してもよく；p、q、sおよびtは独立に整数0、1または2を表し； R^{18} および R^{19} は独立にH、C1～6アルキル、ホルミル、C2～6アルカノイル、 $S(O)_t$ 、 R^{32} または SO_2NR^{33} 、 R^{34} を表し；該アルキル基はハロゲン

10

20

30

40

50

、CN、C 1 ~ 4 アルコキシまたは $\text{CONR}^{4 1} \text{R}^{4 2}$; C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルコキシまたは $\text{SO}_2 \text{R}^{3 0}$ により任意に置換されるフェニルにより任意にさらに置換されていてもよく ; $\text{R}^{2 5}$ は H、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し ; 該アルキルは OH、CN、 $\text{CONR}^{3 5} \text{R}^{3 6}$ 、 $\text{CO}_2 \text{R}^{3 7}$ 、 $\text{OCOR}^{4 0}$ 、C 3 ~ 6 シクロアルキル、O、 S(O)_p および $\text{NR}^{4 3}$ から独立に選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む C 4 ~ 7 飽和複素環式環、およびフェニル、または O、S および N から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員もしくは 6 員の芳香族複素環から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよく ; 該芳香環は八口ゲン、CN、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルコキシ、OH、 $\text{CONR}^{4 4} \text{R}^{4 5}$ 、 $\text{CO}_2 \text{R}^{4 6}$ 、 $\text{S(O)}_s \text{R}^{4 7}$ および NHC(O)CH_3 から独立に選択される 1 以上の置換基により任意にさらに置換されていてもよく ; $\text{R}^{3 2}$ は H、C 1 ~ 6 アルキルまたは C 3 ~ 6 シクロアルキルを表し ; $\text{R}^{1 6}$ 、 $\text{R}^{1 7}$ 、 $\text{R}^{2 0}$ 、 $\text{R}^{2 1}$ 、 $\text{R}^{2 2}$ 、 $\text{R}^{2 3}$ 、 $\text{R}^{2 4}$ 、 $\text{R}^{2 6}$ 、 $\text{R}^{2 7}$ 、 $\text{R}^{2 9}$ 、 $\text{R}^{3 1}$ 、 $\text{R}^{3 3}$ 、 $\text{R}^{3 4}$ 、 $\text{R}^{3 5}$ 、 $\text{R}^{3 6}$ 、 $\text{R}^{3 7}$ 、 $\text{R}^{3 8}$ 、 $\text{R}^{3 9}$ 、 $\text{R}^{4 0}$ 、 $\text{R}^{4 1}$ 、 $\text{R}^{4 2}$ 、 $\text{R}^{4 3}$ 、 $\text{R}^{4 4}$ 、 $\text{R}^{4 5}$ 、 $\text{R}^{4 6}$ 、 $\text{R}^{4 9}$ 、 $\text{R}^{5 0}$ 、 $\text{R}^{5 1}$ 、 $\text{R}^{5 2}$ 、 $\text{R}^{5 3}$ 、 $\text{R}^{5 4}$ および $\text{R}^{5 5}$ は独立に H または C 1 ~ 6 アルキルを表す。

【0044】

もう 1 つの態様において、本発明は具体的に、本明細書の実施例に記載されているような化合物またはその遊離塩基もしくはその医薬上許容される塩を提供する。特定の化合物としては、

6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - フラン - 3 - イル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド ;

6' - メトキシ - 2 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 6 - ジヒドロ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - カルボキサミド ;

5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - [4 - (アセチルアミノ)フェニル] - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (1 H - ピロール - 3 - イル) - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド ;

5 - フラン - 2 - イル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド ;

5 - (3, 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1

- (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 -
 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 5 - (2, 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 -
 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタ
 ンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 5 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - メ
 チル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリ
 ジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ
 - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン 10
 酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (5 - プロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イ
 ル) - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボ
 ン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 【0045】
- {5 - [5 - (4 - メタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - メチル - 6 - オキソ
 - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] -
 [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル} - 酢酸エチルエステル ;
- 5 - (5 - シアノメチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 -
 オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ 20
 ルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 5 - (5 - アミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ
 - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン
 酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 5 - (5 - アミノ - [1, 3, 4]チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ -
 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸
 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 5 - (5 - エチルアミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 -
 オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カ 30
 ルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 5 - (5 - N, N - ジメチルアミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メ
 チル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリ
 ジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - ピラジン - 2
 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 -
 カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチ
 ルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベン
 ジルアミド ;
- 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (40
 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メ
 タンスルホニル - ベンジルアミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - トリフルオ
 ロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル
 - ベンジルアミド ;
- 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - ピリミジン -
 2 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3
 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (ト
 リフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンス 50

ルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - (3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 5 - (3 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (エチルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

【0046】

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - m - トリル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

5 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

5 - (5 - ヒドロキシ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 4 H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メチルスルホニル - ベンジルアミド ;

5 - (4, 5 - ジメチル - 4 H - [1, 2, 4]トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

5 - (5 - メトキシメチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - [4 - (エチルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

【0047】

6 - メチル - 5 - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ベンジルアミド ;

10

6 - メチル - 5 - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - シクロプロパンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

20

5 - (2, 5 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - アミノ - 5 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

30

5 - (2 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

40

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

6 - メチル - 5 - (4 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

【0048】

5 - (4, 5 - ジメチル - オキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド ;

50

- N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [2 - (1H - インドール - 3 - イル)エチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (1 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [(2R) - 2 - フェニルシクロプロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - N - (1 - ナフチルメチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (2 - チエニルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (2 - シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルエチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - N - (4 - フェノキシベンジル) - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 【0049】
- N - [(2, 5 - ジメチル - 3 - フリル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - {2 - [4 - (アミノスルホニル)フェニル]エチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ベンジル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 6 - メチル - 2 - オキソ - N - フェノキシ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメ

チル)フェニル]- 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(6 - フルオロ - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシン - 8 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)プロピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (3 - アゼパン - 1 - イルプロピル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - シアノベンジル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 5 0 】

6 - メチル - 2 - オキソ - N - [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)プロピル] - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド ;

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(5 - メタンシルホニルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - アミド ;

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸([1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - アミド ;

6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N - {[5 - (メチルシルホニル)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 5ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - {[5 - (メチルシルホニル)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド ;

その許容される塩
が挙げられる。

【 0 0 5 1 】

本発明には、塩の形態、特に酸付加塩の形態のる式(I)の化合物が含まれる。好適な塩としては、有機酸および無機酸の双方で形成されるものが含まれる。このような酸付加塩は通常には医薬上許容されるものであるが、医薬上許容されない酸の塩を、対象とする化合物の製造および精製において有用であり得る。このように、好ましい塩としては、塩酸

10

20

30

40

50

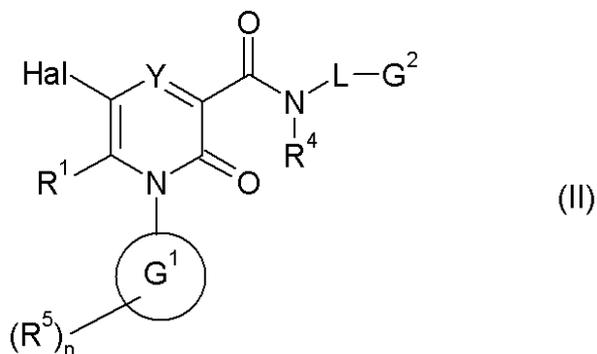
、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸から形成されるものが含まれる。

【0052】

さらなる態様において、本発明は式(I)の化合物の製造方法であって、

a) 式(II)

【化2】



10

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式(I)において定義した通りであり、 Hal はハロゲン原子、好ましくはブromoまたはヨードを表す)

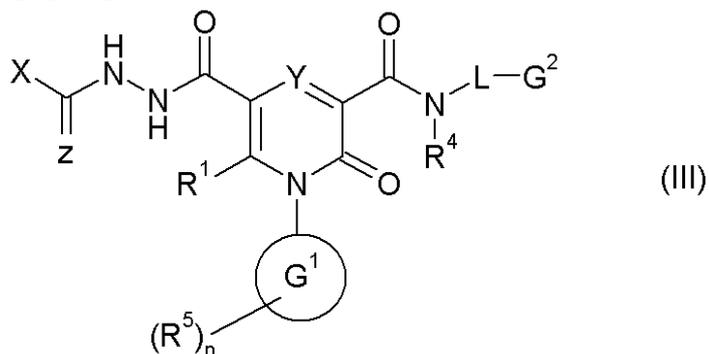
の化合物を求核試薬 R^2-M (ここで、 R^2 は式(I)において定義した通りであり、 M は有機スズまたは有機ボロン酸基を表す)と反応させること；または

20

【0053】

b) R^2 が1,3,4-オキサジアゾール-2-イルまたは1,3,4-チアジアゾール-2-イル環を表す場合は、式(III)

【化3】



30

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式(I)において定義した通りであり、 Z はOまたはSを表し、 X はC1~6アルキルまたは $NR^{4,7}R^{4,8}$ を表し、 $R^{4,7}$ および $R^{4,8}$ は式(I)において定義した通りである)

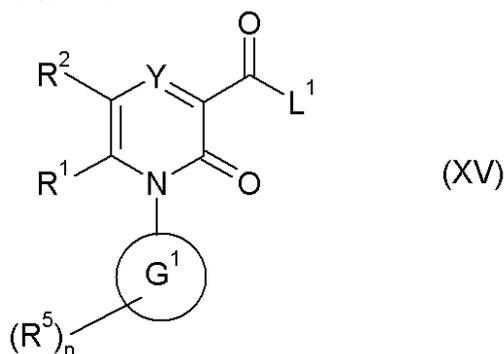
の化合物を、塩化ホスホリルまたはポリリン酸トリメチルシリルのような好適な脱水剤と反応させること；または

40

【0054】

c) 式(XV)

【化 4】

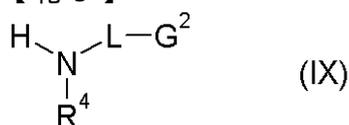


10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 n 、 G^1 および Y は式 (I) において定義した通りであり、 L^1 は脱離基を表す)

の化合物を式 (IX)

【化 5】



(式中、 R^4 、 G^2 および L は式 (I) において定義した通りである)

20

の化合物またはその塩と反応させること；

および望ましいかまたは必要であれば、得られた式 (I) の化合物またはその別の塩を、その医薬上許容される塩に変換すること；または式 (I) のある化合物を式 (I) の別の化合物に変換すること；および望ましければ、得られた式 (I) の化合物をその光学異性体に変換すること

を含む方法を提供する。

【0055】

方法 (a) では、反応は好適な温度、一般に 50 ~ 150 の間で、トルエンのような好適な溶媒中、パラジウムのような遷移金属触媒の存在下で行う。所望により、この反応は、炭酸カリウムのような塩基の存在下で行ってもよい。

30

【0056】

方法 (b) では、反応は好適な温度、一般に 20 ~ 100 の間で、ジクロロメタンのような好適な溶媒中、必要に応じて密閉バイアルを用いて行う。

【0057】

当業者ならば、 R^2 が 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イルまたは 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル環以外の 5 員の複素芳香環を表す式 (I) の化合物もまた、最終段階が 5 員複素芳香環の閉環である方法によって製造可能であることが容易に分かるであろう。このような方法の具体例は本明細書の実施例の節に記載されている。このような方法は本発明のもう一つの態様をなす。

【0058】

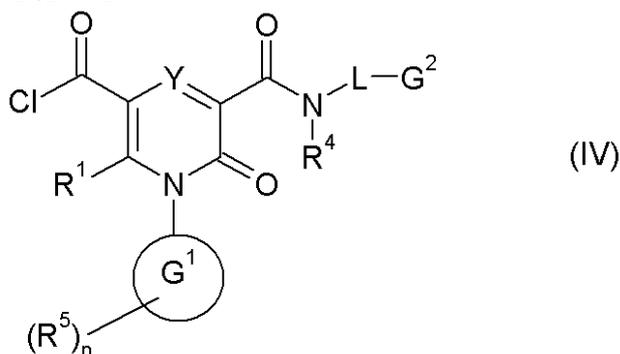
方法 (c) では、反応は好適な温度、一般に 0 ~ 溶媒の沸点の間で、ジクロロメタンまたは *N*-メチルピロリジノンのような好適な溶媒中で行う。この方法は所望により、塩基および/または *HATU*、*HOAT*、*HOBT* もしくは *DIEA* のようなカップリング試薬の存在下で行ってもよい。好適な脱離基 L^1 としては、*OH* およびハロゲンが挙げられる。

40

【0059】

式 (III) の化合物は式 (IV)

【化6】

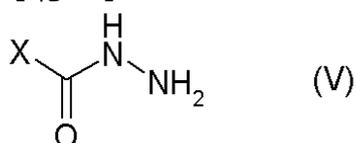


10

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式(I)において定義した通りである)

の化合物を一般式(V)

【化7】



20

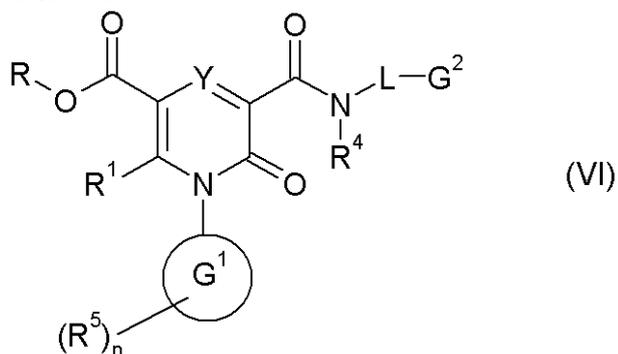
(式中、 X は式(III)において定義されている)

の化合物と反応させることにより製造することができる。この反応は好適な温度、一般に0 ~ 50 の間で、1,4-ジオキサンのような好適な溶媒中で行うことができる。

【0060】

式(IV)の化合物は、式(VI)

【化8】



30

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式(I)において定義した通りであり、 R はC1~6アルキルを表す)

の化合物を、水酸化ナトリウムのような水性塩基と反応させた後、その生成物を塩化チオニルのような塩素化剤で処理することにより製造することができる。この方法は好適な温度、一般に10 ~ 50 の間で、テトラヒドロフランまたはジクロロメタンのような好適な溶媒中に行うことができる。

40

【0061】

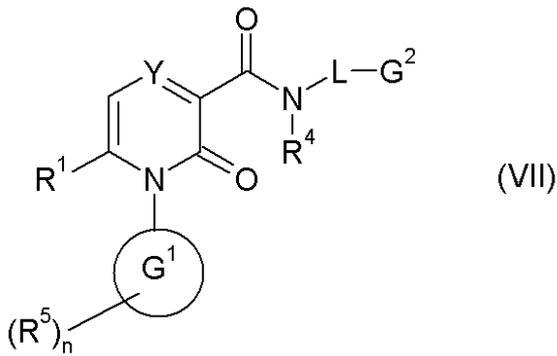
式(VI)の化合物は、メタノールまたはエタノールのようなアルコールの存在下、好適な遷移金属触媒の存在下で、式(III)の化合物を一酸化炭素と反応させることにより製造することができる。この方法は好適な温度、一般に50 ~ 150 の間で、メタノールまたはエタノールのような好適な溶媒中、高压、一般に2気圧~10気圧の間の一酸化炭素雰囲気下で行うことができる。この反応はパラジウムのような遷移金属触媒の存在下で行う。

【0062】

50

式 (I I) の化合物は、式 (V I I)

【化 9】



10

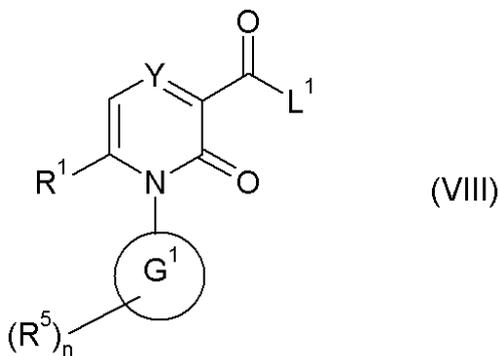
(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 G^1 、 G^2 、 L および n は式 (I) において定義した通りである)

の化合物を、 N -ヨードスクシンイミドのようなハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。この方法は好適な温度、一般に $0 \sim 50$ の間で、アセトニトリルのような好適な溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸のような酸の存在下で行う。

【0063】

式 (V I I) の化合物は、式 (V I I I)

【化 10】

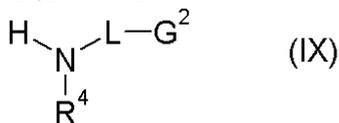


20

(式中、 R^1 、 R^5 、 Y 、 G^1 および n は式 (I) において定義した通りであり、 L^1 は脱離基を表す)

の化合物を式 (I X)

【化 11】



30

(式中、 R^4 、 G^2 および L は式 (I) において定義した通りである)

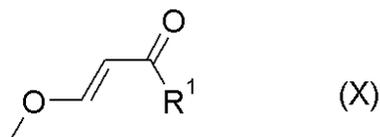
のアミンまたはその塩と反応させることにより製造することができる。この方法は好適な温度、一般に $0 \sim$ 溶媒の沸点の間で、ジクロロメタンまたは N -メチルピロリジノンのような好適な溶媒中で行う。この方法は所望により、塩基および/または $H A T U$ 、 $H O A T$ 、 $H O B T$ もしくは $D I E A$ のようなカップリング試薬の存在下で行ってもよい。好適な脱離基 L^1 としては、 $O H$ およびハロゲンが挙げられる。

40

【0064】

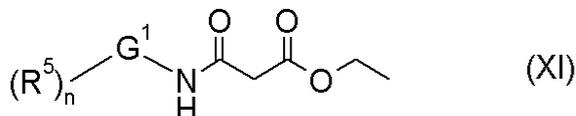
Y が $C R^3$ であり、 L^1 が $O H$ であり、 R^3 が水素である式 (V I I I) の化合物は、式 (X)

【化 1 2】



(式中、 R^1 は式(I)において定義した通りである)
の化合物を式(X I)

【化 1 3】



10

(式中、 G^1 、 R^5 および n は式(I)において定義した通りである)
の化合物と、エタノールのような好適な溶媒中、ナトリウムメトキシドのような好適な塩基の存在下で縮合させた後、水酸化ナトリウムのような好適な塩基を用いて加水分解することによって製造することができる。

【0065】

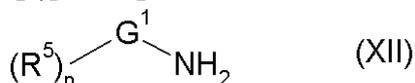
一般に、式(X)および(X I)の化合物は公知であるか、当業者に容易に明らかとなる方法を用いて製造し得るかのいずれかである。例えば、式(X)の化合物はS.M Brombridge et al., Synthetic Communications, 1993, 23, 487-494の方法に従って製造することができる。そして、式(X I)の化合物はIgor V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, 50, 10331-10338の方法に従って製造することができる。

20

【0066】

Y が C R^3 であり、 L^1 が OH であり、 R^1 が水素である式(V I I I)の化合物は、式(X I I)

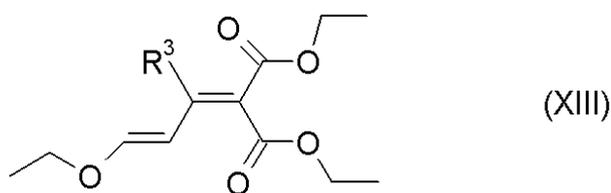
【化 1 4】



30

(式中、 G^1 、 R^5 および n は式(I)において定義した通りである)
の化合物を式(X I I I)

【化 1 5】



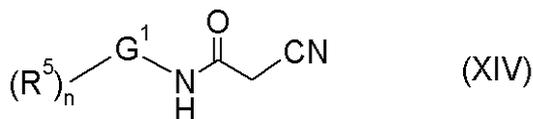
(式中、 R^3 は式(I)において定義されている)
の化合物と、160 °Cのような好適な温度で反応させた後、塩基により促進される環化と酸加水分解を行うことにより製造することができる。式(X I I I)の化合物は米国特許第3,838,155号に従って製造することができる。

40

【0067】

Y が C R^3 であり、 L^1 が OH であり、 R^1 がメチルであり、 R^3 が水素である式(V I I I)の化合物は、式(X I V)

【化16】



(式中、 G^1 、 R^5 および n は式(I)において定義した通りである)

の化合物を 4 - メトキシ - 3 - ブテン - 2 - オンと、1,4 - ジアザピシクロ[2.2.2]オクタンのような好適な塩基の存在下、好適な温度、ジエチレングリコールモノメチルエーテルのような好適な溶媒中で縮合させた後、酸加水分解を行うことによって製造することができる。

10

【0068】

式(I)の化合物の塩は、遊離塩基または塩、鏡像異性体、互変異性体またはその保護誘導体を1当量以上の適当な酸と反応させることにより形成させることができる。この反応は其中でその塩が不溶である溶媒または媒体中で、または其中でその塩が可溶である溶媒中に行った後、真空下で溶媒を除去するか、または凍結乾燥を行えばよい。好適な溶媒としては、例えば、水、ジオキサン、エタノール、2 - プロパノール、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル、またはその混合物が挙げられる。この反応は複分解プロセスであり得るか、またはイオン交換樹脂上で行ってもよい。

【0069】

式(I)の化合物およびそれへの中間体化合物は、それ自体でまたは保護された形で製造され得る。官能基の保護および脱保護は、例えば 'Protective Groups in Organic Chemistry', J. W. F. McOmie編, Plenum Press (1973)、および 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, WileyInterscience (1999)に記載されている。

20

【0070】

本発明の化合物および中間体は、それらの反応混合物から、標準的な方法を使用することにより、単離され、必要に応じてさらに精製することができる。

【0071】

式(I)の化合物は、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体の形態またはその混合物で存在し得るが、それらはすべて本発明の範囲内に含まれる。これら種々の光学異性体は、常法、例えば、分別結晶またはHPLCを用いて化合物のラセミ混合物の分離により単離することができる。あるいは、個々の鏡像異性体は、ラセミ化を引き起こさない反応条件下で適当な光学的に活性な出発材料を反応させることにより製造することができる。

30

【0072】

中間体化合物は鏡像異性体の形態で存在してもよいし、精製された鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体またはその混合物として用いてもよい。

【0073】

本発明のさらなる態様によれば、本発明らは、薬剤として用いるための式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0074】

式(I)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩は、それらが動物において薬理的活性を有していることから有用である。式(I)の化合物は、医薬品として、特にヒト好中球エラスターゼならびにプロテイナーゼ3および膵臓エラスターゼのような相同なセリンプロテアーゼのモジュレーターとして活性を有し、それ自体治療に有用であると予想されている。式(I)の化合物はヒト好中球エラスターゼの阻害剤として特に有用である。従って、それらは、炎症性疾患および症状の処置および予防に使用することができる。

40

【0075】

これらの症状の例としては、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、嚢胞性線維症、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および虚血再灌流傷害がある。本発明の化合物はまた、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、心筋梗塞；限定されるものではないが、肝硬変を含む肝臓

50

障害、全身性紅斑性狼瘡、限定されるものではないが、Tリンパ球、Bリンパ球、胸腺細胞を含むリンパ系起源の炎症性疾患；自己免疫疾患、骨髄；関節の炎症(特に関節リウマチ、骨関節炎および痛風)；胃腸管の炎症(特に炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、膵炎および胃炎)；皮膚の炎症(特に乾癬、湿疹、皮膚炎)を引き起こし、かつ/または増悪させる内因性および/または外因性の生物学的刺激物質の調整において；腫瘍転移または浸潤において；骨関節炎のような細胞外マトリックスの無制御の破壊に関連する疾患において；骨吸収疾患(骨粗鬆症およびパジェット病など)において；異常な血管形成に関連する疾患；糖尿病に関連するコラーゲンのリモデリングの亢進；歯周病(歯肉炎など)；角膜潰瘍、皮膚の潰瘍、術後症状(結腸吻合など)および皮膚創傷治癒；中枢および末梢神経系の脱髄性疾患(多発性硬化症など)；痴呆症のような加齢性疾患、心血管起源の炎症性疾患；肉芽腫性疾患；限定されるものではないが、腎炎を含む腎疾患および多発性動脈炎；癌；肺性高血圧、毒物摂取、皮膚接触、刺傷、咬傷；喘息；鼻炎；HIV疾患の進行において；限定されるものではないが、ヒト臓器を含む臓器移植における臓器拒絶作用を最小限にするために；ならびにプロテイナーゼ阻害剤の置換療法にも有用であり得る。

10

20

30

40

50

【0076】

このように、本発明のもう1つの態様は、好中球エラストラーゼ活性の障害が有益である、疾患もしくは症状の処置または予防のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用；ならびに好中球エラストラーゼ活性の障害が有益である疾患もしくは症状を処置するか、またはそのリスクを軽減する方法であって、該疾患もしくは症状に罹患しているか、またはそのリスクのある人に、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【0077】

もう1つの態様において、本発明は、炎症性疾患もしくは症状の処置または予防のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の使用；ならびに炎症性疾患もしくは症状を処置するか、またはそのリスクを軽減する方法であって、該疾患もしくは症状に罹患しているか、またはそのリスクのある人に、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

【0078】

特に、本発明の化合物は、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、嚢胞性線維症、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺性高血圧、喘息、鼻炎、虚血再灌流傷害、関節リウマチ、骨関節炎、癌、アテローム性動脈硬化症および胃粘膜傷害の処置に使用できる。

【0079】

予防は、対象とする疾患もしくは症状の既往歴がある人、またはその高いリスクがあると考えられる人の処置に特に適切であると考えられるものである。特定の疾患もしくは症状を発症するリスクのある人には一般に、その疾患もしくは症状の家族病歴を有する人々、または遺伝子診断もしくはスクリーニングによって特にその疾患もしくは症状を発症しやすいと確認された人々が含まれる。

【0080】

上述の治療的適用に関して、投与すべき化合物の用量は、用いる化合物、処置する疾患、投与様式、患者の年齢、体重および性別によって異なる。このような要素は主治医により決定され得る。しかしながら、一般に、化合物が一日量0.1mg/kg~100mg/kg(有効成分として評価)でヒトに投与される場合に満足な結果が得られる。

【0081】

式(I)の化合物はそれら自体で用いても、または本発明の化合物を医薬上許容される希釈剤、アジュバントもしくは担体と組み合わせて含む適当な医薬製剤の形態で用いてもよい。特に好ましいのは、副作用、例えば、アレルギー反応を引き起こし得る物質を含有しない組成物である。好適な医薬製剤の選択および製造のための常法は、例えば、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

【0082】

本発明によれば、好ましくは95重量%未満の、さらに好ましくは50重量%未満の式(I)の化合物を医薬上許容される希釈剤もしくは担体と混合して含む医薬製剤が提供される。

我々はまた、成分を混合することを含むそのような医薬製剤の製造方法を提供する。

【0083】

これらの化合物は局所的に、例えば、肺および/または気道へ、溶液、懸濁液、HFAエアゾールまたは乾燥粉末製剤、例えば、Turbuhaler(登録商標)として知られる吸入器中の製剤の形態で；あるいは全身的に、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤もしくは顆粒剤の形態での経口投与により；あるいは例えば、無菌非経口溶液もしくは懸濁液の形態での非経口投与により；あるいは例えば、坐薬の形態での直腸内投与により投与することができる。

10

【0084】

本発明の化合物の乾燥粉末製剤および加圧HFAエアゾール剤は、口腔または鼻腔吸入により投与してもよい。吸入のためには、本化合物は望ましくは微粉化される。このような微粉化合物は好ましくは10 μ m未満の粒径を有し、C₈~C₂₀脂肪酸またはその塩(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、過フッ化もしくはポリエトキシル化界面活性剤、または他の医薬上許容される分散剤のような分散剤の助けで噴射混合物中に懸濁させればよい。

【0085】

本発明の化合物はまた、乾燥粉末吸入器によって投与してもよい。吸入器は、単回または多回用量吸入器であってもよいし、呼吸作動式の乾燥粉末吸入器であってもよい。

20

【0086】

1つの可能性として、微粉化合物を担体物質、例えば、単糖、二糖もしくは多糖、糖アルコール、または他のポリオールと混合するものがある。好適な担体としては、糖類、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール；およびデンプンがある。あるいは、この微粉化合物を別の物質でコーティングしてもよい。この粉末混合物を、所望の用量の有効化合物をそれぞれ含有する硬ゼラチンカプセルの中に分配してもよい。

【0087】

もう1つの可能性としては、吸入過程の際に崩壊する球体に微粉化合物を加工するものがある。この球状粉末を、その中で投与ユニットが患者により吸入される所望量を計量する多回用量吸入器(例えば、Turbuhaler(登録商標)として知られる)の薬物リザーバーに充填してもよい。このシステムによって、担体物質を伴い、または伴わずに有効化合物が患者に送達される。

30

【0088】

経口投与のためには、有効化合物は、アジュバントもしくは担体、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトール、マンニトール；デンプン、例えば、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプンもしくはアミロペクチン；セルロース誘導體；結合剤、例えば、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドン；ならびに/または滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ろう、パラフィンなどと混合した後に打錠すればよい。コーティング錠が必要であれば、上記のように調製した核が、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンなどを含み得る濃縮糖溶液でコーティングすればよい。あるいは、錠剤は、容易に揮発する有機溶媒に溶解した好適なポリマーでコーティングしてもよい。

40

【0089】

軟ゼラチンカプセルの製造のためには、化合物を、例えば、植物油またはポリエチレングリコールと混合すればよい。硬ゼラチンカプセルは、上述の錠剤用賦形剤のいずれかを用いて化合物の顆粒を包含し得る。また、薬物の液体または半固形の製剤を硬ゼラチンカプセルに充填してもよい。

【0090】

50

経口適用のための液体製剤は、シロップ剤または懸濁剤、例えば、化合物を含有し、その残部が糖ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である溶液の形態であってよい。所望により、このような液体製剤は、着色剤、香味剤、サッカリンおよび/または増粘剤としてのカルボキシメチルセルロース、または当業者に公知の他の賦形剤を含有してもよい。

【0091】

本発明の化合物はまた、上記の症状の処置に使用される他の化合物と一緒に投与してもよい。

以下、実施例を示して説明するが、これらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。

10

【実施例】

【0092】

一般法

^1H -NMRおよび ^{13}C -NMRスペクトルは、Varian Inova 400 MHzまたはVarian Mercury-VX 300 MHzの機器で記録した。クロロホルム-d ($_{\text{H}} 7.27 \text{ ppm}$)、ジメチルスルホキシド-d ($_{\text{H}} 2.50 \text{ ppm}$)、アセトニトリル-d ($_{\text{H}} 1.95 \text{ ppm}$)またはメタノール-d ($_{\text{H}} 3.31 \text{ ppm}$)の中央ピークを内部標準として用いた。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(0.040~0.063 mm、Merck)を用いて行った。特に断りのない限り、出発材料は市販にて入手可能であった。全ての溶媒および市販の試薬は実験室用等級のもので、そのまま使用した。

20

【0093】

次の略号を用いた。

【表1】

HBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート;
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート;
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール;
HOAT	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール;
DEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン;
NMP	1-N-メチル-2-ピロリジノン;
DME	1,2-ジメトキシエタン;
THF	テトラヒドロフラン;
TFA	トリフルオロ酢酸;
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド;
DCM	ジクロロメタン

30

【0094】

LC/MS分析には次の方法を用いた。

機器 Agilent 1100; カラム Waters Symmetry 2.1 x 30 mm; Mass APC I; 流速 0.7 ml/分; 波長 254 nm; 溶媒 A: 水 + 0.1% TFA; 溶媒 B: アセトニトリル + 0.1% TFA; 勾配 15~95% / B 8分、95% B 1分

40

【0095】

分析的クロマトグラフィーは、粒径 3.5 μ の Symmetry C₁₈-カラム、2.1 x 30 mmにて、アセトニトリル/水/0.1%トリフルオロ酢酸を移動相とし、8分で5%~95%アセトニトリルの勾配、流速 0.7 ml/分で行った。

【0096】

50

実施例 1

6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 3 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミノ } プロパン酸エチル
アセトン (700 ml) 中、3 - (トリフルオロメチル)アニリン (64.5 g、0.40 mol) およびトリエチルアミン (60 ml) の氷冷溶液に、アセトン (50 ml) 中の 3 - クロロ - 3 - オキソプロパン酸エチル (63.6 g、0.42 mol) を滴下した。添加後 (約 30 分)、室温で一晩攪拌を続けた。溶媒を除去し、水 (1200 ml) を加えた。生じた沈殿を濾別し、水で 2 回十分に洗浄した後、乾燥させ、標題化合物を黄色粉末として得た (109 g、99%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t).

APCI-MS m/z : 276.1 [MH^+].

【0097】

b) 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

EtOH (250 ml) 中、3 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] アミノ } プロパン酸エチル (19.2 g、70 mmol) およびナトリウムメトキシド (7.6 g、140 mmol) の溶液に 4 - メトキシプト - 3 - エン - 2 - オン (90%) (7.72 g、77 mmol) を加えた。添加後、反応混合物を 2 時間還流した後、冷却した。水 (50 ml) と 2 M NaOH を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。有機溶媒を除去し、反応混合物を EtOAc で抽出 (洗浄) した。水相を塩酸で pH 3 ~ 4 に酸性化すると、橙色の沈殿が現れ、これを濾別し、水で洗浄し、乾燥させた。ヘプタン / EtOAc (4 : 1) から 2 回再結晶させ、標題化合物 (12 g、58%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s).

APCI-MS m/z : 298.1 [MH^+].

【0098】

c) 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

NMP (65 ml) 中、6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (7.43 g、25 mmol)、HATU (10.5 g、27.5 mmol)、HOAT (3.75 g、27.5 mmol) および DIEA (14.2 ml、82.5 mmol) の混合物を 1 時間反応させた後、4 - メチルスルホニルベンジルアミン塩酸塩 (5.8 g、26 mmol) を加えた。1 時間後、反応混合物を攪拌した氷水 (1 L) 中にゆっくり注いだ。粉末が生じ、この水混合物をクエン酸 (0.5 M) で pH 3 に酸性化し、攪拌を 1 時間続けた。沈殿を濾別し、水で洗浄し、一晩真空乾燥させた。EtOAc から再結晶させ、8.1 g (70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS m/z : 465.1 [MH^+].

【0099】

d) 5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

室温、アルゴン下、MeCN (1.5 ml) 中、6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.43 mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml)、次いで N - ヨードスクシンイミド (97 mg、0.43 mmol) を加えた。4

10

20

30

40

50

5 分後、反応混合物を DCM で希釈し、 NaHCO_3 水溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液、および水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させ、標題化合物 (200 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s).
APCI-MS m/z : 591.0 [MH^+].

【0100】

e) 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

フェニルボロン酸 (25 mg、0.20 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (4 mg、0.005 mmol)、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (100 mg、0.17 mmol)、トルエン (1 ml)、エタノール (99%、0.25 ml) および Na_2CO_3 (2 M、0.25 ml) の混合物を 80 で一晩攪拌し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (70 mg、76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.04 (1H, brt); 8.64 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.58 (1H, s); 7.54-7.39 (6H, m); 7.31 (2H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z : 541 [MH^+].

【0101】

実施例 2

5 - フラン - 3 - イル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンサルホニル - ベンジルアミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 1 (d)、0.0413 g、0.07 mmol)、フラン - 3 - ボロン酸 (0.009 g、0.08 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.004 g、3.46 nmol)、DME (2 ml) および Na_2CO_3 (2 ml、2 M) の混合物を密閉バイアル中、窒素下、80 で 2 時間激しく攪拌した。フラン - 3 - ボロン酸 (0.005 g) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.004 g) を追加し、反応をさらに 1 時間進行させた。この混合物を冷却した後、EtOAc と水の層間に分配した。有機相を回収し、水相をさらなる EtOAc (10 ml) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発を行って粗油状物を得、シリカで精製し (ヘプタン : EtOAc 2 : 1 ~ 1 : 1 ~ 1 : 2)、純粋な画分を蒸発させ、0.023 g (62%) の標題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.94 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.36 (1H, s); 7.96-7.73 (7H, m); 7.54 (2H, d, J 8.14 Hz); 7.46 (1H, d, J 7.4 Hz); 6.73 (1H, s); 4.59 (2H, d, J 6.13 Hz); 3.17 (3H, s); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z : 531.3 [MH^+].

【0102】

実施例 1 の一般法を用い、実施例 3 ~ 6 の化合物を製造した。

実施例 3

5 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.04 (1H, brs); 8.64 (1H, brs); 7.88-7.77 (4H, m); 7.58-7.47 (6H, m); 7.32 (2H, brs); 4.78 (2H, s) 4.70 (2H, brs); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z : 571 [MH^+].

【 0 1 0 3 】

実施例 4

6'-メトキシ-2-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-6-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-3,3'-ピピリジン-5-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.00 (1H, t); 8.58 (1H, s); 8.12 (1H, d); 7.89-7.74 (4H, m); 7.58-7.49 (5H, m); 6.85 (1H, d); 4.69 (2H, m); 4.00 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z : 572 $[\text{MH}^+]$.

【 0 1 0 4 】

実施例 5

5-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-6-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.93 (1H, brt); 8.56 (1H, s); 8.51 (2H, s); 7.89-7.75 (4H, m); 7.57-7.48 (4H, m); 4.69 (2H, m); 4.09 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z : 573 $[\text{MH}^+]$.

【 0 1 0 5 】

実施例 6

5-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-6-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.05 (1H, brt); 8.61 (1H, s); 7.89-7.73 (4H, m); 7.61-7.49 (6H, m); 7.39 (1H, s); 7.24 (1H, s); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.21 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z : 598 $[\text{MH}^+]$.

【 0 1 0 6 】

実施例 7

6-メチル-2-オキソ-5-(1H-ピロール-3-イル)-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 4-メタンサルホニル-ベンジルアミド

5-ヨード-6-メチル-N-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド (0.060 g、0.10 mmol)、1-トリメチルシリル-1H-ピロール-3-イル-ボロン酸 (0.033 g、0.12 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.005 g、4.34 nmol)、DM E (2 ml) および Na_2CO_3 (2 ml、2 M) の混合物を密閉バイアル中、窒素下、80 で 2 時間激しく攪拌した。1-トリメチルシリル-1H-ピロール-3-イル-ボロン酸 (0.005 g) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.004 g) を追加し、反応をさらに 1 時間進行させた。この混合物を冷却し、EtOAc と水の層間に分配した。有機相を回収し、水相をさらなる EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発を行って粗油状物を得、シリカで精製し(ヘプタン: EtOAc 2:1~1:1~1:2)、純粋な画分を蒸発させ、0.08 g (80%) の中間体を白色固体として得た。フッ化テトラブチルアンモニウム三水和物 (0.025 g、0.08 mmol) を含有する THF (10 ml) 中、この固体の溶液を室温で 1 時間攪拌した。蒸発およびシリカでの精製(ヘプタン: EtOAc 2:1~1:1~1:2) を行い、0.02 g (47%) の標題化合物が白色固体として得られ、これは放置すると暗色となった。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.12 (1H, t, J 5.5 Hz); 8.68 (1H, s); 8.53 (1H, bs); 7.86 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.79 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.73 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.55 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.47 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.87-6.82 (2H, m); 6.28-6.24 (1H,

10

20

30

40

50

m); 4.74-4.60 (2H, m); 3.00 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 530.1 [MH⁺].

【0107】

実施例2の一般法を用い、実施例8～12の化合物を製造した。

実施例8

5 - フラン - 2 - イル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.85 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.84 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.77 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.56 (1H, s); 7.54 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.48 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.55-6.49 (2H, m); 4.76-4.64 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.23 (3H, s). 10

APCI-MS m/z: 531.1 [MH⁺].

【0108】

実施例9

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - チオフェン - 3 - イル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 10.02 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.65 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.57 (1H, s); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.49 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.46-7.42 (1H, m); 7.27-7.25 (1H, m); 7.10 (1H, dd, J 5.0 Hz and 1.2 Hz); 4.75-4.62 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.07 (3H, s). 20

APCI-MS m/z: 547 [MH⁺].

【0109】

実施例10

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - チオフェン - 2 - イル - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 9.95 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.68 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.83 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.56 (1H, s); 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.48 (1H, d, J 8.5 Hz); 7.42-7.39 (1H, m); 7.12-7.08 (1H, m); 7.04-7.01 (1H, m); 4.74-4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.11 (3H, s). 30

APCI-MS m/z: 547 [MH⁺].

【0110】

実施例11

5 - (3,5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 9.93 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.41 (1H, s); 7.86 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.54 (1H, bs); 7.50 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.49-7.44 (1H, m); 4.73-4.60 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.34-2.28 (3H, ds); 2.20-2.14 (3H, ds); 1.90 (3H, s). 40

APCI-MS m/z: 560.1 [MH⁺].

【0111】

実施例12

5 - (2,4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 9.98 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.49 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.8 Hz); 7.83 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.58 (1H, s); 7.5 50

2 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.49 (1H, s); 4.76-4.60 (2H, m); 4.07 (3H, s); 4.02 (3H, s); 3.02 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 603.1 [MH⁺].

【0112】

実施例 13

5 - (2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.075 g、0.127 mmol)、2,4 - ジ - tert - ブチルオキシ - ピリミジン - 5 - ボロン酸 (0.044 g、0.152 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.010 g、8.69 nmol)、DME (2 ml) および Na₂CO₃ (2 ml、2 M 水溶液) の混合物を密閉バイアル中、窒素下、80 で 2 時間激しく攪拌した。その後、2,4 - ジ - tert - ブチルオキシ - ピリミジン - 5 - ボロン酸 (0.010 g) および Pd(PPh₃)₄ (0.004 g) を追加した。さらに 1 時間後、この混合物を冷却した後、EtOAc と水の層間に分配した。有機相を回収し、水相をさらなる EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および蒸発後にシリカで精製し (ヘプタン: EtOAc 2:1 ~ 1:1 ~ 1:2)、0.060 g (69%) の tert - ブチル保護中間体を白色固体として得た。THF (5 ml) 中この固体の溶液に、TFA (5 ml) を一度に加え、混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に EtOAc を加えた。得られた懸濁液を 10 分間攪拌し、標題化合物を濾取した。灰白色固体として、収量 0.045 g (100%)。 10

¹H NMR (DMSO-d₆): 11.31 (1H, s); 11.13 (1H, d, J 6.0); 9.91 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.24 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.65-7.59 (1H, m); 7.53 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.52 (1H, d, J 6.0 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 575.1 [MH⁺].

【0113】

実施例 14

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - [1,3,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

a) 2 - メチル - 5 - ({[4 - (メチルスルホニル)ベンジル]アミノ}カルボニル) - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

ステンレス鋼オートクレーブ (100 ml) 内に 5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (108.1 mg、0.18 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3.8 mg、0.02 mmol)、トリフェニルホスフィン (10.3 mg、0.04 mmol)、トリエチルアミン (2 ml、14.4 mmol) およびエタノール (6 ml) を入れた。反応混合物を 100、4 気圧の一酸化炭素下で一晩、磁気攪拌した。冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物を白色固体として得た (77.6 mg、79%)。 40

¹H NMR (CDCl₃): 9.73 (1H, t, J 5.9 Hz); 9.20 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.69 (2H, t, J 5.9 Hz); 4.38 (2H, q, J 7.2 Hz); 3.03 (3H, s); 2.50 (3H, s); 1.42 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z: 537 [MH⁺].

【0114】

b) 5 - (4 - メタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 50

- (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸

THF (10 ml) および水 (10 ml) 中、2 - メチル - 5 - ([4 - (メチルスルホニル) ベンジル] アミノ) カルボニル - 6 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (0.70 g, 1.30 mmol) の溶液に NaOH (1 M, 2 ml, 2 mmol) を加え、この混合物を、LC-MS により反応の進行を確認しながら、室温で1時間攪拌した。20%の変換が見られ、NaOH (1 M, 1 ml, 1 mmol) を追加し、さらに1時間反応させた。この工程を、エステルの完全な変換が見られるまで繰り返した (通常、3 ~ 4 時間)。反応の結果、質量が同じ2種類の化合物が95 : 5の比率で得られた。主生成物が副題の化合物であり、他方は位置異性体であった。反応混合物を蒸発させてTHFを除去し、残った水溶液を酸性化した後、EtOAcに抽出した。有機相を回収し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発を行い、粗生成物0.60 g (90%)の黄色がかった固体を得、これをさらに精製せずに用いた。生成物の一部を分取HPLCを用いて精製した。

¹H NMR (CDCl₃): 9.90 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.31 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.77 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz); 4.49 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.92 (1H, bs); 4.78-4.63 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.53 (3H, s).

APCI-MS m/z: 509.2 [MH⁺].

【0115】

c) 5 - (N¹ - アセチル - ヒドラジノカルボニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

SOCl₂ (5 ml) を含有するDCM (5 ml) 中、5 - (4 - メタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (0.071 g, 0.14 mmol) の溶液を密閉フラスコ中で2時間攪拌した後、濃縮した。得られた固体を1, 4 - ジオキサン (5 ml, モレキュラーシーブスで乾燥させたもの) およびアセチルヒドラジド (0.1 g, 1.35 mmol) 中、10分間攪拌し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、0.041 g (52%) の標題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.26 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.93-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 565.2 [MH⁺].

【0116】

d) 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

5 - (N¹ - アセチル - ヒドラジノカルボニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド (0.03 g, 0.053 mmol) およびDCM溶液としてのTMS - ポリリン酸 (Synthesis 1982, 591-592頁に記載の通りに調製) (3 ml) を密閉バイアル中、70 °C で3時間攪拌した。冷却した溶液をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機相を回収し、水相をさらなるDCMで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。この固体物質を分取HPLCにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (0.019 g, 66%)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.74 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.78 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.82 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.13 (3H, s); 2.59 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547.2 [MH⁺].

10

20

30

40

50

【 0 1 1 7 】

実施例 1 4 の一般法を用い、実施例 1 5 ~ 1 9 の化合物を製造した。

実施例 1 5

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (5 - プロピル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.75 (1H, t, J 6.33 Hz); 8.78 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.86-7.83 (1H, m); 7.82 (1H, t, J 8.4 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.92 (2H, t, J 7.3 Hz); 2.42 (3H, s); 1.78 (2H, sext, J 7.3 Hz); 0.99 (3H, t, J 7.3 Hz).

APCI-MS m/z: 575.2 [MH⁺].

10

【 0 1 1 8 】

実施例 1 6

{ 5 - [5 - (4 - メタンシルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - 酢酸エチルエステル

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.73 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.1); 4.61 (2H, d, J 6.3 Hz); 4.30 (2H, s); 4.17 (2H, q, J 7.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.44 (3H, s); 1.22 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z: 619.2 [MH⁺].

20

【 0 1 1 9 】

実施例 1 7

5 - (5 - シアノメチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.73 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.76 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.70 (2H, s); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 572.2 [MH⁺].

30

【 0 1 2 0 】

実施例 1 8

5 - (5 - アミノ - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.71 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.88 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.86-7.82 (1H, m); 7.80 (1H, d, J 8.3 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.29 (2H, s); 4.62 (2H, 6.09 Hz); 3.18 (3H, s); 2.40 (3H, s).

APCI-MS m/z: 548.2 [MH⁺].

40

【 0 1 2 1 】

実施例 1 9

5 - (5 - アミノ - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.83 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.46 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2); 7.83 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.42 (2H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.21 (3H, s).

APCI-MS m/z: 564.1 [MH⁺].

50

【 0 1 2 2 】

実施例 2 0

5 - (5 - エチルアミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

a) 5 - ヒドラジノカルボニル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

標題化合物は実施例 1 4 (c) および 3 8 (a) に記載のように製造した。

APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺].

保持時間 1.72 分。

【 0 1 2 3 】

b) 5 - ({2 - [(エチルアミノ)カルボニル]ヒドラジノ}カルボニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

1, 4 - ジオキサソ(10 ml)中、5 - ヒドラジノカルボニル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド(0.030 g、0.057 mmol)に、イソシアン酸エチル(0.016 g、0.23 mmol)を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、残渣を分取 H P L C により精製し、0.015 g (44%)の標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 9.96-9.87 (1H, m); 8.82 (1H, s); 7.88 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.84 (2H, d, J 7.9 Hz); 7.83-7.80 (1H, m); 7.77 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.52 (1H, s); 7.47 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.47-7.41 (1H, m); 4.70-4.55 (2H, m); 3.23 (2H, q, J 6.8 Hz); 3.01 (3H, s); 2.31 (3H, s); 1.11 (3H, t, J 7.1 Hz).

APCI-MS m/z: 594.2 [MH⁺].

【 0 1 2 4 】

c) 5 - (5 - エチルアミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

標題化合物は、実施例 1 4 (d) に記載のものと類似の方法を用い、5 - ({2 - [(エチルアミノ)カルボニル]ヒドラジノ}カルボニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.78 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.69 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.81-7.75 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.26 (2H, p, J 6.6 Hz); 3.17 (3H, s); 2.38 (3H, s); 1.18 (3H, t, J 7.1 Hz).

APCI-MS m/z: 576.3 [MH⁺].

【 0 1 2 5 】

実施例 2 1

5 - (5 - N, N - ジメチルアミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

a) 5 - ({2 - [(N, N - ジメチルアミノ)カルボニル]ヒドラジノ}カルボニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

THF (10 ml)中、5 - ヒドラジノカルボニル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド(0.030 g、0.057 mmol)に、塩化 N, N - ジメチル

10

20

30

40

50

カルバモイル(0.0247 g、0.23 mmol)を加え、この混合物を50 で3時間攪拌した。この混合物を蒸発させ、残渣を分取HPLCにより精製し、0.020 g(60%)の標題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.92 (1H, bs); 9.80 (1H, t, 6.2 Hz); 8.50 (1H, s); 8.48 (1H, s); 7.94-7.89 (2H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.73 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 2.8 (6H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 594.1 [MH⁺].

【0126】

b) 5 - (5 - N, N - ジメチルアミノ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

標題化合物は、実施例14(d)に記載の一般法を用い、5 - ({2 - [(N, N - ジメチルアミノ)カルボニル]ヒドラジノ}カルボニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドから製造した。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.69 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.80 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 3.06 (6H, s); 2.36 (3H, s).

APCI-MS m/z: 576.3 [MH⁺].

【0127】

実施例22

6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - (ピラジン - 2 - イル) - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

アルゴン下、トルエン(1.5 ml)中、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(実施例1(d)、20 mg、0.034 mmol)、2 - (トリブチルスタンニル)ピラジン(25 mg、0.068 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.6 mg、0.006 mmol)に、トリス(ジベンジリデン - アセトン)ジパラジウム(0)(1 mg)を加え、この混合物を密閉バイアル中、100 で一晩攪拌した。冷却後、この混合物をセライトで濾過し、蒸発させた。残渣をトルエンに溶解し、エーテルを加えた。沈殿を濾別し、真空乾燥した(5 mg、27%)。

¹H NMR (CDCl₃): 9.93 - 9.85 (1H, m); 8.82 - 8.77 (2H, m); 8.68 - 8.64 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 14.0 Hz); 7.91 - 7.73 (4H, m); 7.59 - 7.46 (4H, m); 4.76 - 4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z 543.3 [MH⁺].

【0128】

実施例23

6 - メチル - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(0.10 g、0.169 mmol)、2 - トリブチルスタンニル - オキサゾール(0.12 g、0.33 mmol、文献の手順に従って調製)、Pd(PPh₃)₄(0.015 g、0.012 mmol)およびジメトキシエタン(DME、2.5 ml)と磁気攪拌子をバイアル中に入れた。この懸濁液を脱気し、バイアルを密閉した後、攪拌しながら4時間加熱した(100)。LC-MSにより、ヨウ化物が目的生成物に変換されたことを確認し、真空下で溶媒を除去し

10

20

30

40

50

た。分取 H P L C で精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.06 g、67%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.91 (1H, s); 8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.80 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.42 (1H, s); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.46 (3H, s).

APCI-MS m/z : 532.2 [MH^+].

【0129】

実施例 2 5

6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド 10

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.06 g、0.1 mmol)、1 - メチル - 2 - トリブチルスタンニル - 1 H - イミダゾール (0.11 g、0.5 mmol、文献の手順に従って調製)、Pd (PPh₃)₄ (0.015 g、0.012 mmol)、DME (2 ml) および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。この懸濁液を脱気し、バイアルを密閉した後、攪拌しながら一晩加熱した (100 °C)。LC - MS によりヨウ化物が目的生成物に変換されたことを確認し、真空下で溶媒を除去した。分取 H P L C により精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.005 g、10%) を白色固体として得た。 20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.88 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.30 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.85-7.81 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.31 (1H, s); 7.06 (1H, s); 4.66-4.55 (2H, m); 3.58 (3H, s); 3.17 (3H, s); 1.85 (3H, s).

APCI-MS m/z : 545.2 [MH^+].

【0130】

実施例 2 6

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド 30

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルシルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.080 g、0.135 mmol)、4 - トリブチルスタンニル - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール (0.08 g、0.13 mmol、文献の手順に従って調製)、Pd (PPh₃)₄ (0.020 g、0.017 mmol)、DME (3 ml) および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。反応器を脱気し、バイアルを密閉し、反応物を攪拌しながら一晩加熱した (95 °C)。LC - MS は、ほぼ全ての出発ヨウ化物が消費されて主生成物が得られたことを示した。この粗混合物を蒸発させ、残った油状物をシリカで精製し (ヘプタン : EtOAc 1 : 2)、0.060 g の中間体トリチル保護生成物を得た。この中間体をDCM (3 ml) に溶解し、TFA (3 ml) を加えた。この混合物を攪拌しながら30分間加熱した (50 °C)。メタノール (5 ml) を加えて反応をクエンチした。分取 H P L C で精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.016 g、22%) を白色固体として得た。 40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.98 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.38 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.84-7.80 (2H, m); 7.75 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 5.76 (1H, s); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z : 531.1 [MH^+].

【0131】

実施例 2 7

6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

アルゴン下、トルエン(1.6 ml)中、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(20 mg、0.034 mmol)、2 - (トリブチル - スタンニル)ピリミジン(25 mg、0.068 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.9 mg、0.007 mmol)に、トリス(ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム(0)(1 mg)を加え、この混合物を100 で一晩攪拌した。冷却後、この混合物をセライトで濾過し、蒸発させた。残渣を分取HPLCにより精製した。純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(5 mg、27%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.91-9.85 (1H, m); 9.28 (1H, s); 8.84 (2H, d, J 5.2 Hz); 7.90 - 7.73 (4H, m); 7.57 - 7.45 (4H, m); 7.29 - 7.25 (1H, m); 4.76 - 4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.40 (3H, s).

APCI-MS m/z : 543.1 [MH^+].

【0132】

実施例 28

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(0.06 g、0.1 mmol)、1 - メチル - 5 - トリメチルスタンニル - 1 H - ピラゾール(0.07 g、0.3 mmol、文献の手順に従って調製)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.015 g、0.012 mmol)、DME(2 ml)および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。この懸濁液を脱気し、バイアルを密閉した後、攪拌しながら一晩加熱した(100)。LC-MSによりヨウ化物が目的生成物に変換されたことを確認し、真空下で溶媒を除去した。シリカで精製し(ヘプタン: EtOAc 1:2~1:3)、標題化合物(0.040 g、75%)を白色固体として得、その後これを凍結乾燥した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.89 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1 H, d, J 7.31 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85-7.80 (2H, m); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.72 (3H, s); 3.17 (3H, s); 1.82 (3H, s).

APCI-MS m/z : 545.2 [MH^+].

【0133】

実施例 29

6 - メチル - 5 - (3 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(25 mg、0.042 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.5 mg、0.0022 mmol)、および3 - メチル - 4 - (トリブチルスタンニル)イソオキサゾール[D. Uchiyama in Heterocycles, 43, 6, 1301, 1996に記載のように合成](32 mg、0.086 mmol)を、アルゴンを満たしたバイアル内のDME(0.45 ml)中で混合した。このバイアルを封じ、攪拌しながら100 で24時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルと水の混合物中に注いだ。この混合物を振盪し、水相を除去し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。生成物を分取HPLCにより精製した。

収量: 12 mg、0.022 mmol(52%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.91 (1H, t, J 6.0 Hz,); 8.24 (1H, s); 8.96 (1H, s); 7.98

10

20

30

40

50

- 7.77 (6H, m); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.21 (3H, s); 1.88 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.5 [MH⁺].

【0134】

実施例 3 0

6 - メチル - 5 - (3 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (0.236 g, 0.4 mmol)、アセトアミドオキシム (0.088 g, 1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.014 g, 0.020 mmol)、トリエチルアミン (0.081 g, 0.8 mmol)、トルエン (15 ml) および磁気攪拌子を、耐圧スチール反応器に入れた。この反応器をCOで脱気し、全ての空気が除去されたところで、4気圧のCOを適用し、反応器を95に加熱した。一晩、反応を進行させた。LC-MSは、ほぼ全ての出発ヨウ化物が消費されて主生成物が得られたことを示した。粗混合物を蒸発させ、残った油状物をEtOAcと水の層間に分配した。有機相を回収し、乾燥させ、蒸発させた。シリカで精製し(ヘプタン: EtOAc 1: 2)、純粋な物質 (0.083 g, 38%) を、白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.68 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.91 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.95 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.02 Hz); 7.86 (1H, t, J 7.16 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.86 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.47 (3H, s); 2.41 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547.0 [MH⁺].

【0135】

実施例 3 1

6 - メチル - 5 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

標題化合物は、DME (0.85 ml) 中、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg, 0.085 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5 mg, 0.0043 mmol) および 3 - メチル - 5 - (トリブチルスタンニル)イソキサゾール [Tetrahedron, 47, 28, 5111, 1991に記載のように合成] (63 mg, 0.169 mmol) から出発したこと以外は実施例 2 9 と同様にして合成した。

収量: 15 mg, 0.033 mmol (39%)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.79 (1H, t, J=6.0 Hz); 8.57 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.94 - 7.79 (5H, m); 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz); 6.67 (1H, s); 4.60 (2H, d, J=6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.4 [MH⁺].

【0136】

実施例 3 2 ~ 3 7 の化合物は、実施例 1 (a) ~ 1 (d) および実施例 2 に記載のものと類似の方法を用いて製造した。

【0137】

実施例 3 2

5 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (イソプロピルスルホニル)ベンジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃): 10.12 (1H, bt,); 8.44 (1H, s); 7.86-7.67 (4H, m); 7.56 (1H, bs,); 7.51-7.47 (3H, m); 4.76-4.66 (2H, m); 3.21-3.11 (1H, m,); 2.34 (3H, d, J 6

.8 Hz); 2.20 (3H, d, J 6.8 Hz); 1.93 (3H, s): 1.27 (6H, d, J 7.0 Hz).

APCI-MS m/z: 588 [MH⁺].

【 0 1 3 8 】

実施例 3 3

5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (エチルスルホニル)ベン
ジル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジ
ヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃): 10.15 (1H, bt,); 8.43 (1H, s); 7.86-7.83 (3H, m); 7.78 (1H, bt,); 7.57 (1H, bs,) 7.53-7.47 (3H, m); 4.73-4.69 (2H, m); 3.09 (2H, q, J 7.4 Hz,); 2.34 (3H, d, J 6.9 Hz); 2.20 (3H, d, J 6.9 Hz); 1.94 (3H, s): 1.26 (3H, t, J 7.4 Hz). 10

APCI-MS m/z: 574 [MH⁺].

【 0 1 3 9 】

実施例 3 4

N - [4 - (シクロプロピルスルホニル)ベンジル] - 5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃): 10.06 (1H, bt,); 8.43 (1H, s); 7.88-7.76 (4H, m); 7.56 (1H, bs,) 7.51-7.47 (3H, m); 4.74-4.63 (2H, m);); 2.45-2.38 (1H, m); 2.33 (3H, d, J 6.7 Hz); 2.19 (3H, d, J 6.7 Hz); 1.92 (3H, s): 1.35-1.30 (2H, m); 1.07-0.99 (2H, m). 20

APCI-MS m/z: 586 [MH⁺].

【 0 1 4 0 】

実施例 3 5

1 - (3 - シアノフェニル) - 5 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 6 -
メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジ
ン - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃): 9.88 (1H, bt,); 8.44 (1H, s); 7.90-7.86 (3H, m); 7.77 (1H, bt,); 7.62-7.51 (4H, m); 4.74-4.63 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.33 (3H, d, J 5.7 Hz); 2.19 (3H, d, J 5.6 Hz); 1.93 (3H, s). 30

APCI-MS m/z: 517 [MH⁺].

【 0 1 4 1 】

実施例 3 6

1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 6
- メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホ
ニル - ベンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 9.98 (1H, bt,); 8.42 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.57-7.52 (4H, m); 7.30-7.29 (1H, m); 7.19-7.17 (1H, m); 4.68 (2H, d, J 5.6 Hz); 3.02 (3H, s); 2.32 (3H, d, J 4.0 Hz); 2.18 (3H, d, J 4.2 Hz); 1.95 (3H, s).

APCI-MS m/z: 526 [MH⁺]. 40

【 0 1 4 2 】

実施例 3 7

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 -
m - トリル - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベ
ンジルアミド

¹H NMR (CDCl₃): 10.11 (1H, bt,); 8.40 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.54-7.47 (3H, m); 7.35 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.06-7.03 (2H, m); 4.67 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.02 (3H, s); 2.46 (3H, s); 2.32 (3H, d, J 2.5 Hz); 2.18 (3H, d, J 3.0 Hz); 1.93 (3H, s).

APCI-MS m/z: 506 [MH⁺]. 50

【0143】

実施例 38

5 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

a) 5 - ヒドラジノカルボニル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

DCM (5 ml)中、実施例 14 (b)で得られた化合物 (0.051 g、0.14 mmol)を SOCl₂ (5 ml)で処理し、このフラスコを密閉し、2時間攪拌したところ、LC-MSは反応の完了を示した。この粗混合物を真空蒸発させ、中間体である酸塩化物を黄色固体として得た。この固体を 1, 4 - ジオキサン (5 ml、モレキュラーシーブスで乾燥させたもの)に溶解し、ヒドラジン水和物 (0.05 g、1.0 mmol)を加えた。この混合物を 10 分間攪拌したところ、LC-MSは標題化合物の形成の完了を示した。この混合物を真空濃縮し、残渣を分取 HPLCにより精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.036 g、70%)を白色固体として得た。

APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺].

【0144】

b) 5 - (N¹ - イソブチリル - ヒドラジノカルボニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

乾燥 THF (10 ml)中、ステップ (a)で得られた化合物 (0.025 g、0.047 mmol)を攪拌し、無水イソ酪酸 (0.040 g、0.25 mmol)を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌したところ、LC-MSは、出発材料から目的のアミドへの変換の完了を示した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取 HPLCにより精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、副題化合物 (0.024 g、85%)を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.25 (1H, bs); 9.89 (1H, bs); 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.84 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.63-4.56 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.55-2.49 (1H, p, J 6.8 Hz); 2.18 (3H, s); 1.08 (6H, d, J 6.8 Hz).

APCI-MS m/z: 593.2 [MH⁺].

【0145】

c) 5 - (5 - イソプロピル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

TMS - ポリリン酸 (3 ml、DCM中 PPS E、Synthesis 1982, 591-592頁)中、ステップ (b)で得られた化合物 (0.02 g、0.034 mmol)を密閉バイアル内で攪拌し、70 で 3 時間加熱した。LC-MSは、直鎖の出発材料から予測される分子量を有する化合物への変換の完了を示した。冷却した溶液を DCM (10 ml)で希釈し、水 (10 ml)で洗浄した。有機相を回収し、水相をさらなる DCM (10 ml)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を濾過および蒸発し、白色固体を得た。この物質を分取 HPLCにより精製して純粋な画分を得、これを凍結乾燥した。標題化合物が白色固体として得られた (0.015 g、77%)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.76 (1H, t, J=6.29 Hz); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.84-7.78 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.65-4.56 (2H, m); 3.30 (1H, p, J 6.9 Hz); 3.18 (3H, s); 2.41 (3H, s); 1.36 (6H, d, J 7.0 Hz).

APCI-MS m/z: 575.2 [MH⁺].

【0146】

実施例 39

10

20

30

40

50

6 - メチル - 5 - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド

a) 5 - [N¹ - (ホルミル - ヒドラジノカルボニル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド

乾燥 THF (10 ml)中、実施例 38 (a)で得られた化合物 (0.025 g、0.048 mmol)を攪拌混合し、無水ホルミルアセチル (0.06 g、0.68 mmol; 文献の手順に従って調製)を加えた。この混合物を 20 分間攪拌したところ、LC-MS は出発材料の完全な変換を示した。蒸発させ、分取 HPLC で精製した後に凍結乾燥し、副題化合物 (0.022 g、83%)を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.43 (1H, s); 10.13 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.52 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.65 Hz); 7.87 (1H, d, J 8.21); 7.74 (1H, d, J 8.21 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.21 Hz); 4.63-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z: 551.2 [MH⁺].

【0147】

b) 6 - メチル - 5 - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド

標題化合物は、ステップ (a)で得られた化合物 0.020 g (0.036 mmol)から出発し、実施例 38 (c)に記載の手順に従って製造した。分取 HPLC で精製し、純粋な画分を凍結乾燥した後、標題化合物を白色固体として得た (0.010 g、52%)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.74 (1H, t, J 6.3 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.87-7.84 (1H, m); 7.81 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.0 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533.2 [MH⁺].

【0148】

実施例 40

5 - (5 - ヒドロキシ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド

a) N¹ - [5 - (4 - メタンズルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボニル] - ヒドラジノカルボン酸エチルエステル

乾燥 THF (2 ml)中、実施例 38 (a)で得られた化合物 (0.025 g、0.048 mmol)を攪拌し、ピロ炭酸ジエチル (0.023 g、0.14 mmol)を加えた。バイアルを密閉し、LC-MS により反応をモニタリングしながら 40 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を蒸発させた後、分取 HPLC により精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、副題化合物 (0.023 g、80%)を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.23 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.1 Hz); 9.23 (1H, s); 8.47 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 4.14-4.01 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.16 (3H, s); 1.25-1.15 (3H, m).

APCI-MS m/z: 595.2 [MH⁺].

【0149】

b) 5 - (5 - ヒドロキシ - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンズルホニル - ベンジルアミド

10

20

30

40

50

標題化合物は、ステップ(a)で得られた化合物0.015g(0.025mmol)から出発し、実施例38(c)に記載の手順に従って製造した。反応時間は4日であった。分取HPLCで精製し、純粋な画分を凍結乾燥した後、生成物を白色固体として得た(0.008g、58%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 12.61 (1H, bs); 9.73 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.63 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s).

APCI-MS m/z: 549.1 [MH^+].

【0150】

実施例41

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メチルスルホニル - ベンジルアミド

実施例38(a)の化合物(0.017g、0.0325mmol)、トルエン(1ml)、NMP(0.5ml)、トリエチルアミン(0.5ml)、塩酸エチルアセトアミダート(0.030g、0.24mmol)および磁気攪拌子をガラスバイアルに入れた。バイアルを密閉し、混合物を攪拌しながら100℃で一晩加熱した。この混合物を冷却した後、真空濃縮した。分取HPLCにより精製した後、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.005g、28%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 13.79 (1H, bs); 9.89 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.99 (1H, s); 7.97 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.41 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.2 [MH^+].

【0151】

実施例42

5 - (4, 5 - ジメチル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

CHCl_3 (1ml)およびピリジン(1ml)中、 POCl_3 (0.030g、0.2mmol)の溶液をN-メチルアセトアミド(0.015g、0.2mmol)に加え、この混合物を氷水浴中で冷却し、90分間攪拌した。この溶液に、 CHCl_3 (2ml)中、5-ヒドラジノカルボニル-6-メチル-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸4-メタンスルホニル-ベンジルアミド(実施例38(a)、0.040g、0.076mmol)の溶液を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。分取HPLCにより精製し、直鎖中間体(0.020g)を得た。この物質をEtOAc(2ml)に懸濁させ、攪拌しながら4時間加熱し(90℃)、3成分の混合物を得た。この混合物を分取HPLCで精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物を得た(0.003g、7%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.29 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.87-7.83 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.45 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.39 (3H, s); 1.87 (3H, s).

APCI-MS m/z: 560.2 [MH^+].

【0152】

実施例43

5 - (5 - メトキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

a) 5 - [N^1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ヒドラジノカルボニル] - 6 - メチル - 2 -

10

20

30

40

50

オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

乾燥 THF (2 ml) 中、実施例 38 (a) で得られた化合物 (0.028 g、0.053 mmol) を、トリエチルアミン (0.020 g、0.20 mmol) および塩化 2 - メトキシアセチル (0.02 g、0.18 mmol) で処理した。この混合物を 5 分間攪拌したところ、LC - MS は、出発材料から 3 種類の化合物の混合物への変換の完了を示した。MeOH を添加して反応をクエンチした後、蒸発させ、分取 HPLC で精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、副題化合物 (0.015 g、47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.29 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.3 Hz); 8.51 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.97 (2H, s); 3.36 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

10

APCI-MS m/z: 595.2 [MH^+].

【0153】

b) 5 - (5 - メトキシメチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンシルホニル - ベンジルアミド

ステップ (a) で得られた化合物 0.015 g (0.025 mmol) から出発し、実施例 38 (c) に記載の手順に従って製造した。分取 HPLC で精製し、純粋な画分を凍結乾燥した後、標題化合物 (0.011 g、80%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.73 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.79 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.14 Hz); 7.86-7.84 (1H, m); 7.71 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.75 (2H, s); 4.65-4.55 (2H, m); 3.39 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z: 577.2 [MH^+].

【0154】

実施例 44

N - [4 - (イソプロピルシルホニル) ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

30

標題化合物は、実施例 14 に記載のものと類似の方法により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): 9.96 (1H, bt,); 9.08 (1H, s); 7.89-7.78 (4H, m); 7.55-7.45 (4H, m); 4.78-4.65 (2H, m); 3.20-3.13 (1H, m,); 2.68 (3H, s); 2.62 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z: 575 [MH^+].

【0155】

実施例 45

N - [4 - (エチルシルホニル) ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

40

標題化合物は、実施例 14 に記載のものと類似の方法により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$): 9.80 - 9.71 (1H, m); 9.09 (1H, s); 7.90 - 7.74 (4H, m); 7.56 - 7.42 (4H, m); 4.79 - 4.63 (2H, m); 3.08 (2H, q, J 7.5 Hz); 2.64 (3H, s); 2.62 (3H, s); 1.27 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 561.1 [MH^+].

【0156】

実施例 46

N - [4 - (シクロプロピルシルホニル) ベンジル] - 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

50

標題化合物は、実施例 1 4 に記載のものと類似の方法により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.74 (1H, bt,); 9.09 (1H, s); 7.87-7.77 (4H, m); 7.54-7.45 (4H, m); 4.75-4.64 (2H, m); 2.64 (3H, s); 2.62 (3H, s); 2.46-2.39 (1H, m); 1.35-1.31 (2H, m); 1.04-0.99 (2H, m).

APCI-MS m/z : 573 [MH^+].

【 0 1 5 7 】

実施例 4 7

6 - メチル - 5 - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ベンジルアミド

標題化合物 (0 . 0 2 5 g 、 6 4 %) は、実施例 3 9 に記載のものと類似の方法により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 9.75 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89-7.82 (2H, m); 7.80 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.68-4.56 (2H, m); 3.37 (1H, p, J 6.8 Hz); 2.45 (3H, s); 1.13 (6H, d, J 6.2 Hz).

APCI-MS m/z : 561.2 [MH^+].

【 0 1 5 8 】

実施例 4 8

6 - メチル - 5 - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - シクロプロパンスルホニル - ベンジルアミド

標題化合物 (0 . 0 2 3 g 、 8 0 %) は、実施例 3 9 に記載のものと類似の方法により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 9.74 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.89-7.80 (2H, m); 7.84 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.56 (2H, m); 2.84-2.77 (1H, m); 2.44 (3H, s); 1.12-1.05 (2H, m); 1.05-0.97 (2H, m).

APCI-MS m/z : 559.2 [MH^+].

【 0 1 5 9 】

実施例 5 0

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 5 - (1 - プトキシビニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル) ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 1 (d) 、 1 0 1 . 5 mg 、 0 . 1 7 mmol) 、 ビス [1 . 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] - パラジウム (0) (1 6 . 5 mg 、 1 8 . 3 μmol) 、 n - ブチルビニルエーテル (6 0 μl 、 0 . 4 6 mmol) 、 トリエチルアミン (0 . 5 ml 、 3 . 6 mmol) および DMF (6 ml) を、磁気攪拌子を入れたシュレンク管に入れた。このシュレンク管をアルゴンでパージし、密閉し、100 で一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水の層間に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物を白色固体として得た (2 7 . 3 mg 、 2 8 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.64 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.56 - 7.50 (3H, m); 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.69 (2H, ddd, J 22.1, 15.7, 6.2 Hz); 4.43 (1H, d, J 2.6 Hz); 4.26 (1H, d, J 2.6 Hz); 3.83 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.11 (3H, s); 1.74 (2H

10

20

30

40

50

, quintet, J 9.2 Hz); 1.46 (2H, sextet, J 9.1 Hz); 0.98 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 563 [MH⁺].

【0160】

b) 5 - アセチル - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DMF (0.5 ml)中、5 - (1 - ブトキシビニル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (3.8 mg、67.5 μmol)の溶液に、塩酸水溶液 (2.0 M、50 μl)を加えた。20分後、この溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。この反応混合物を分取HPLCにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (17.6 mg、51%)。

¹H NMR (CDCl₃): 9.75 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.08 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.70 (2H, t, J 6.0 Hz); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 507 [MH⁺].

【0161】

c) 5 - プロモアセチル - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

THF (10 ml)中、5 - アセチル - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (320 mg、0.63 mmol)の溶液に、THF (5 ml)中の臭素 (34 μl、0.66 mmol)を加えた。2時間後、黄色が消えた。この反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機相を分離し、蒸発させ、残渣を、溶出剤として酢酸エチル/ヘプタン (1/1、2/1、4/1)を用い、シリカでのクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物 (150 mg、41%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 9.67 (1H, t); 9.00 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.78 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d); 4.69 (2H, m); 4.41 (2H, s); 3.02 (3H, s); 2.42 (3H, s).

【0162】

d) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (プロモアセチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (90 mg、0.15 mmol)およびアセトアミド (44 mg、0.75 mmol)、キシレン (300 μl)および濃H₂SO₄ (10 μl)の混合物を攪拌しながら3時間加熱した。この反応物を水およびCH₃CNで希釈し、分取HPLCで精製し、標題化合物 (37 mg、45%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 10.08 (1H, t); 8.69 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.72 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.46 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.56 (3H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.4 [MH⁺].

【0163】

実施例 5.1

6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

5 - (プロモアセチル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(実施例 50 (c)、100 mg、0.17 mmol)、ホルムアミド(135 μ l、3.4 mmol)、キシレン(300 μ l)および濃 H_2SO_4 (10 μ l)の混合物を攪拌しながら 2 時間加熱した。この反応物を水および CH_3CN で希釈し、分取 HPLC で精製し、標題化合物(23 mg、31%)を得た。

1H NMR ($CDCl_3$): 9.95 (1H, t); 8.75 (1H, s); 7.99 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.72 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.47 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.24 (3H, s).

APCI-MS m/z: 523.3 [MH^+].

【0164】

実施例 52

5 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

5 - プロモアセチル - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド(実施例 50 (c)、0.04 g、0.067 mmol)、チオ尿素(0.0067 g、0.086 mmol)、NaOAc(0.011 g、0.136 mmol)、EtOH(2 ml)および磁気攪拌子をマイクロ波発生用に設計された試験管に入れた。このバイアルを密閉し、この混合物を CEM Discover Microwave 装置(100 W、90)内で 20 分間加熱したところ、LC-MS により、出発材料から単一の生成物への変換の完了が示された。溶媒を蒸発させ、粗混合物を分取 HPLC で精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.026 g、66%)をわずかに黄色がかった固体として得た。

1H NMR ($DMSO-d_6$): 9.92 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.64 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.75 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.11 (2H, bs); 6.64 (1H, s); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z: 563 [MH^+].

【0165】

実施例 53

5 - (2, 5 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - プロピオニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

DMF(45 ml)中、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(実施例 1 (d)、1500 mg、2.5 mmol)、ビス[1, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)(230 mg、0.25 mmol)、トリエチルアミン(7.5 ml、54 mmol)およびエチルプロペニルエーテル(900 μ l、7.5 mmol)の溶液を 100 で一晩加熱した。冷却後、この反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、減圧下で溶媒を除去した。次に、粗生成物を DMF(25 ml)および 2 M HCl (25 ml)に溶解し、1.5 時間攪拌した。次に、この反応混合物を $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を分離し、減圧下で蒸発させ、残渣を、溶出剤として酢酸エチル/ヘプタン(2/1、4/1、10/1)を用い、シリカでのクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物(1.3 g、>99%)を得た。

1H NMR ($CDCl_3$): 9.76 (1H, t); 9.06 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.84 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.49 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 3

10

20

30

40

50

.00 (2H, q); 2.39 (3H, s); 1.22 (3H, t).

【0166】

b) 5 - (2 - プロモプロパノイル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

THF (10 ml)中、6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 5 - プロピオニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (700 mg、1.34 mmol)の溶液に、THF (5 ml)中の臭素 (84 μ l、1.61 mmol)を加えた。2時間後、黄色が消えた。この反応混合物を水と酢酸エチルの層間に分配し、有機相を分離し、減圧下で蒸発させ、標題化合物 (800 mg、99 %)を得た。 10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 9.71 (1H, t); 8.97 (1H, d); 7.89 (2H, d); 7.85 (1H, d); 7.77 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.40 (1H, d); 5.28 (1H, q); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.36 (3H, s); 1.90 (3H, d).

【0167】

c) 5 - (2, 5 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (2 - プロモプロパノイル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (130 mg、0.22 mmol)、アセトアミド (262 mg、4.4 mmol)、キシレン (300 μ l)および濃 H_2SO_4 (10 μ l)の混合物を攪拌しながら2時間加熱した。この反応物を水および CH_3CN で希釈し、分取HPLCで精製し、標題化合物 (45 mg、36 %)を得た。 20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.00 (1H, t); 8.54 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.54 (1H, d); 7.52 (2H, d); 7.47 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.51 (3H, s); 2.34 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS m/z : 560.4 [MH^+].

【0168】

実施例 5 4

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

5 - (2 - プロモプロパノイル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 5 3 (b)、130 mg、0.22 mmol)、ホルムアミド (176 μ l、4.4 mmol)、キシレン (300 μ l)および濃 H_2SO_4 (10 μ l)の混合物を攪拌しながら2時間加熱した。この反応物を水および CH_3CN で希釈し、分取HPLCで精製し、標題化合物 (27 mg、23 %)を得た。 30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 10.02 (1H, t); 8.57 (1H, d); 7.89 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.55 (1H, d); 7.52 (2H, d); 7.48 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.09 (3H, s). 40

APCI-MS m/z : 546.3 [MH^+].

【0169】

実施例 5 5

5 - (2 - アミノ - 5 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンサルホニル - ベンジルアミド

5 - (2 - プロモプロパノイル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 40

3 - カルボキサミド (実施例 5 3 (b)、0.04 g、0.067 mmol)、チオ尿素 (0.0067 g、0.086 mmol)、NaOAc (0.011 g、0.136 mmol)、EtOH (2 ml) および磁気攪拌子をマイクロ波発生用に設計された試験管に入れた。このバイアルを密閉し、この混合物を CEM Discover Microwave 装置 (100 W、90) 内で 20 分間加熱したところ、LC-MS により、出発材料から単一の生成物への変換の完了が示された。溶媒を蒸発させて粗混合物を得、これを分取 HPLC で精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.026 g、66%) をわずかに黄色がかった固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.90 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.32 (1H, s); 7.98 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.77 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.12 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 577.1 [MH⁺].

【0170】

実施例 5 6

5 - (2 - ヒドロキシメチル - 5 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

5 - (2 - プロモプロパノイル) - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 5 3 (b)、0.06 g、0.10 mmol)、ピバリン酸 2 - アミノ - 2 - (0.022 g、0.125 mmol)、EtOH (2 ml) および磁気攪拌子をマイクロ波発生用に設計された試験管に入れた。このバイアルを密閉し、この混合物を CEM Discover Microwave 装置 (100 W、80) 内で 40 分間加熱したところ、LC-MS により、出発材料から単一の生成物への変換の完了が示された。溶媒を蒸発させて粗混合物を得、これをシリカで精製し、0.045 g (76%) の中間体ピバリルエステルを得た。この化合物を THF (2 ml) および水 (2 ml) に溶解した。この溶液に NaOH (0.2 mmol、0.1 ml の 2 M 溶液) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。THF を蒸発させ、水相を酸性化し、抽出し、抽出液を蒸発させた。分取 HPLC により精製して純粋な画分を得、これを凍結乾燥させ、標題化合物 (0.040 g、68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.92 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.30 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92-7.88 (1H, d); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.88-7.78 (2H, m); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.02 (1H, J 5.8 Hz); 4.69 (2H, d, J 5.8 Hz); 4.64-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.34 (3H, s); 1.89 (3H, s)

APCI-MS m/z: 592.1 [MH⁺].

【0171】

実施例 5 7

6 - メチル - 5 - (5 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド

a) 5 - シアノ - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

NMP (2.5 ml) 中、5 - ヨード - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 1 (d)、120 mg、0.20 mmol) および青酸銅 (I) (66.7 mg、0.74 mmol) の混合物を 140 で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却し、酢酸エチルと水の層間に分配した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をまず分取 HPLC、次に、ジクロロメタン/メタノール (10 : 0.2) で溶出する

10

20

30

40

50

フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た(2.4 mg、2.4%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.55 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.49 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.88 - 7.81 (3H, m); 7.77 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.56 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.16 (3H, s); 2.22 (3H, s).

APCI-MS m/z: 490 [MH⁺].

【0172】

b) 5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタン
スルホニル - ベンジルアミド

10

5 - シアノ - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(0.040 g、0.082 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(0.015 g、0.209 mmol)、NaOAc(0.017 g、0.209 mmol)、エタノール(3 ml)、水(0.1 ml)および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。この混合物を一晩加熱した(90)。LC-MSは、2種類の化合物の50:50混合物であることを示し、この一方が予測される分子量であった。この生成物を分取HPLCにより単離し、0.012 g(2.8%)の中間体N-ヒドロキシアミジンを得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.85 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.53 (1H, s); 8.33 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, s); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 5.88 (2H, bs); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.07 (3H, s).

20

APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺].

【0173】

c) 6 - メチル - 5 - (5 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタン
スルホニル - ベンジルアミド

5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド(0.011 g、0.021 mmol)、無水酢酸(0.02 g、0.195 mmol)、トルエン(2 ml)および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。バイアルを密閉し、攪拌しながら5時間加熱した(110)。LC-MSにより、出発物質の消費と予測される分子量を有する生成物の形成を確認した。蒸発させ、分取HPLCで精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.004 g、3.5%)を白色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.77 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.90 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.87-7.79 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.67-7.53 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.69 (3H, s); 2.37 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547.2 [MH⁺].

【0174】

実施例 5.8

40

6 - メチル - 5 - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタン
スルホニル - ベンジルアミド

5 - シアノ - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(実施例 5.7(a)、0.040 g、0.082 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(0.015 g、0.209 mmol)、NaOAc(0.017 g、0.209 mmol)、エタノール(3 ml)、水(0.1 ml)および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。この混合物を一晩加熱した(90)。溶媒を真空蒸発させた。残渣をバイアル中でオルトギ酸トリエチル(3 ml)に溶解し、磁気攪拌子を加えた。バイアルを密閉し、攪拌しながら2時間加熱した(130)。LC-MS

50

Sにより、予測される分子量を有する生成物の形成を確認した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を分取HPLCで精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.012g、27%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.78 (1H, s); 9.77 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.93 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.39 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533.2 [MH^+].

【0175】

実施例 59

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド 10

5 - シアノ - 6 - メチル - N - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド(実施例57(a)、0.018g、0.037mmol)、 NaN_3 (0.020g、0.307mmol)、 NH_4Cl (0.016g、0.307mmol)、NMP (1ml)および磁気攪拌子をマイクロ波発生用に設計された試験管に入れた。バイアルを密閉し、この混合物をCEM Discover Microwave装置(100W、140)内で30分間加熱したところ、LC-MSによりニトリルの変換の完了が示された。粗混合物をアセトニトリル(2ml)および水(2ml)に溶解し、そのまま酸性条件下で分取HPLCにより精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.012g、61%)をベージュ色の固体として得た。 20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.79 (1H, bs); 8.02 (1H, bs); 7.93 (1H, d, J 7.89 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.88-7.85 (1H, m); 7.82 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.34 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533.2 [MH^+].

【0176】

実施例 60

6 - メチル - 5 - (4 - メチル - オキサゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド 30

6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,2 - ジヒドロ - ピリジン - 3,5 - ジカルボン酸 5 - アミド 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド [5 - (4 - メタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1,6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸の酸塩化物[実施例14(b)に記載]とアンモニア](0.05g、0.098mmol)、1 - クロロアセトン(0.025g、0.27mmol)、 CaCO_3 (0.015g、0.15mmol)、NMP (1.5ml)および磁気攪拌子をマイクロ波発生用に設計された試験管に入れた。バイアルを密閉し、この混合物をCEM Discover Microwave装置(100W、155)内で60分間加熱したところ、LC-MSにより、アミドの変換の完了が示された。粗混合物をアセトニトリル(2ml)および水(2ml)に溶解し、そのまま分取HPLCで精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.006g、11%)を固体として得た。 40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.79 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.89 (1H, s); 7.98 (1H, bs); 7.97-7.95 (1H, m); 7.92 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.79 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.2 [MH^+].

【0177】

実施例 61

5 - (4,5 - ジメチル - オキサゾール - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - 50

トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 4 - メタン
スルホニル - ベンジルアミド

6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 5 - アミド 4 - メタンスルホニル - ベンジルアミド (実施例 60 参照、0.05 g、0.098 mmol)、3 - ブロモ - 2 - ブタノン (0.020 g、0.20 mmol)、CaCO₃ (0.015 g、0.15 mmol)、NMP (1.5 ml) および磁気攪拌子をマイクロ波発生用に設計された試験管に入れた。バイアルを密閉し、この混合物を CEM Discover Microwave 装置 (100 W、140) 内で 2 時間加熱した。この反応を停止させ、粗混合物をアセトニトリル (2 ml) および水 (2 ml) に溶解し、そのまま分取 HPLC で精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.007 g、1.3%) をわずかに褐色がかかった固体として得た。 10

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.85 (1H, s); 7.98 (1H, bs); 7.92 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.44 (3H, s); 2.33 (3H, s); 2.17 (3H, s)

APCI-MS m/z: 560.2 [MH⁺].

【0178】

実施例 63

N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリ
フルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒ
ドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

NMP (60 ml) 中、6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (実施例 1 (b)、13.1 g、43.9 mmol)、炭酸ナトリウム (5.2 g、48.3 mmol) およびヨードエタン (10.6 g、67.7 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下、周囲温度で 19 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水の層間に分配した。有機相を回収し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を、tert - ブチルメチルエーテル / メタノール (10 : 0.4) で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を淡褐色固体として得た (12.5 g、87%)。 30

¹H NMR (CDCl₃): 8.21 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.25 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z: 326.1 [MH⁺].

【0179】

b) 5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] -
1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

窒素雰囲気下、DCM (45 ml) および TFA (38 ml) 中、6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (9.9 g、30.5 mmol) の溶液に N - ヨードスクシンイミド (6.89 g、30.6 mmol) を加えた。周囲温度で 19 時間攪拌した後、溶媒を真空濃縮した。この残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、残留している TFA を中和した。有機相を回収し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を、DCM / メタノール (10 : 0.2) で溶出するシリカでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を黄色固体として得た (11.4 g、83%)。 40

¹H NMR (CDCl₃): 8.52 (1H, s); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.38 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.26 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z: 452.0 [MH⁺].

【0180】

c) 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

5 - ヨード - 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (2.6 g、5.76 mmol)、フェニルトリブチルスタナン (2.24 mg、6.10 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (17.3 mg、0.02 mmol)、トルエン (15 ml) および無水 DME (1.5 ml) を、磁気攪拌子を入れたシュレンク管に入れた。このシュレンク管をアルゴンでパージし、100 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を酢酸エチルと水の層間に分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、標題化合物を白色固体として得た (0.8 g、35%)。 10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.26 (1H, s); 7.72 (2H, m); 7.56 (1H, s); 7.51 - 7.36 (4H, m); 7.34 - 7.28 (2H, m); 4.37 (2H, q, J 7.1 Hz); 1.97 (3H, s); 1.37 (3H, t).

APCI-MS m/z: 402.3 [MH^+].

【0181】

d) 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

THF (5 ml)、メタノール (3 ml) および水 (1 ml) 中、6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (0.85 g、2.12 mmol) の溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml、5.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、真空濃縮した。この残渣にアセトニトリル (3 ml) を加え、溶液を TFA で酸性化した。生じた固体を濾取し、水およびアセトンで洗浄し、風乾し、標題化合物を白色固体として得た (0.62 g、78%)。 20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 13.75 (1H, s); 8.59 (1H, s); 7.87 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.61 (1H, s); 7.54 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.51 - 7.40 (3H, m); 7.31 (2H, m); 2.08 (3H, s).

APCI-MS m/z: 374.2 [MH^+].

【0182】

e) N - (シクロヘキシルメチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 30

NMP (160 μl) 中、6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (12 mg、0.03 mmol)、HATU (15 mg、0.04 mmol)、HOAT (7 mg、0.04 mmol) および DIEA (13 mg、0.1 mmol) の混合物に、NMP 中の (シクロヘキシルメチル) アミン (135 μl 、0.3 M、0.04 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣をアセトニトリル / 水 50 / 50 に溶解して全量を 1.6 ml とし、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (7 mg、50%) を得た。

RT (C_{18} , UV 220 nm): 7.0分

APCI-MS m/z: 469.1 [MH^+]. 40

【0183】

実施例 63 に記載の一般法と適当なアミンを用い、実施例 64 ~ 90 の化合物を製造した。

【0184】

実施例 64

6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C_{18} , UV 220 nm): 4.6分

APCI-MS m/z: 486.2 [MH^+]. 50

【 0 1 8 5 】

実施例 6 56 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イ
ル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボ
キサミドRT (C₁₈, UV 220 nm): 5.2分APCI-MS m/z: 440.2 [MH⁺].

【 0 1 8 6 】

実施例 6 6N - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニ
ル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カル
ボキサミド 10RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5分APCI-MS m/z: 516.2 [MH⁺].

【 0 1 8 7 】

実施例 6 76 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (1 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドRT (C₁₈, UV 220 nm): 6.8分APCI-MS m/z: 477.2 [MH⁺]. 20

【 0 1 8 8 】

実施例 6 86 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - [3 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドRT (C₁₈, UV 220 nm): 6.7分APCI-MS m/z: 477.2 [MH⁺].

【 0 1 8 9 】

実施例 6 96 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [(2 R) - 2 - フェニルシクロプロピル] -
1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキ
サミド 30RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.9分APCI-MS m/z: 489.2 [MH⁺].

【 0 1 9 0 】

実施例 7 0N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フ
ェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 -
カルボキサミドRT (C₁₈, UV 220 nm): 6.8分APCI-MS m/z: 489.2 [MH⁺]. 40

【 0 1 9 1 】

実施例 7 1N - [(1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニ
ル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カル
ボキサミドRT (C₁₈, UV 220 nm): 4.7分APCI-MS m/z: 484.2 [MH⁺].

【 0 1 9 2 】

実施例 7 26 - メチル - N - (1 - ナフチルメチル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフ 50

ルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.0分

APCI-MS m/z: 513.2 [MH⁺].

【0193】

実施例 7 3

N - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5分

APCI-MS m/z: 507.2 [MH⁺].

【0194】

実施例 7 4

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.0分

APCI-MS m/z: 515.2 [MH⁺].

【0195】

実施例 7 5

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - (2 - チエニルメチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5分

APCI-MS m/z: 469.1 [MH⁺].

【0196】

実施例 7 6

N - (2 - シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イルエチル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.2分

APCI-MS m/z: 481.3 [MH⁺].

【0197】

実施例 7 7

6 - メチル - 2 - オキソ - N - (4 - フェノキシベンジル) - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 7.3分

APCI-MS m/z: 555.2 [MH⁺].

【0198】

実施例 7 8

N - [(2, 5 - ジメチル - 3 - フリル)メチル] - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

APCI-MS m/z: 481.4 [MH⁺].

【0199】

実施例 7 9

N - {2 - [4 - (アミノスルホニル)フェニル]エチル} - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.8分

APCI-MS m/z: 556.1 [MH⁺].

【0200】

10

20

30

40

50

実施例 8 0

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベン
ジル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カ
ルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.4分

APCI-MS m/z: 529.1 [MH⁺].

【 0 2 0 1 】

実施例 8 1

6 - メチル - 2 - オキソ - N - フェノキシ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチ
ル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキサミド

10

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.6分

APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺].

【 0 2 0 2 】

実施例 8 2

N - [(6 - フルオロ - 4 H - 1, 3 - ベンゾジオキシ - 8 - イル) メチル] - 6 - メチル
- 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒ
ドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.6分

APCI-MS m/z: 539.2 [MH⁺].

【 0 2 0 3 】

20

実施例 8 3

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -
イル) エチル] - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン
- 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.0分

APCI-MS m/z: 485.2 [MH⁺].

【 0 2 0 4 】

実施例 8 4

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロ
ピル] - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) - フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カ
ルボキサミド

30

RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.7分

APCI-MS m/z: 481.1 [MH⁺].

【 0 2 0 5 】

実施例 8 5

6 - メチル - N - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 5
- フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン -
3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.4分

APCI-MS m/z: 467.2 [MH⁺].

【 0 2 0 6 】

40

実施例 8 6

6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - N - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イル) メチル] - 1 - [3 - (トリフルオロ - メチル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン
- 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.5分

APCI-MS m/z: 529.1 [MH⁺].

【 0 2 0 7 】

実施例 8 7

N - [(5 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2 - イル) メチル] - 6 - メチル - 2 -

50

オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピ
リジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.4分

APCI-MS m/z: 511.1 [MH⁺].

【 0 2 0 8 】

実施例 8 8

N - (3 - アゼパン - 1 - イルプロピル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 -
[3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.0分

APCI-MS m/z: 512.3 [MH⁺].

【 0 2 0 9 】

実施例 8 9

N - (4 - シアノベンジル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフ
ルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 6.4分

APCI-MS m/z: 488.2 [MH⁺].

【 0 2 1 0 】

実施例 9 0

6 - メチル - 2 - オキソ - N - [3 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール
- 4 - イル) プロピル] - 5 - フェニル - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1,
2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

RT (C₁₈, UV 220 nm): 5.0分

APCI-MS m/z: 497.2 [MH⁺].

【 0 2 1 1 】

実施例 9 1

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 -
トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - メ
チル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド

a) 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒ
ドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸プロパ - 2 - イニルアミド

DCM (10 ml)中、6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニ
ル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(実施例 1 (b)、1.0 g、3.36 mmol)の溶液に、SOCl₂ (10 ml)を一度に加えた。この溶液を1時間磁気攪拌したところ、LC-MSは変換の完了を示した。粗混合物を真空蒸発させ、中間体の酸塩化物を黄色固体として得た。この固体を1, 4 - ジオキサソ(10 ml、モレキュラーシーブスで乾燥させたもの)に溶解し、プロパルギルアミン(0.23 g、4.17 mmol)とトリエチルアミン(1 ml)を加えた。この混合物を10分間攪拌したところ、LC-MSは生成物の形成の完了を示した。この混合物を真空濃縮し、残渣をシリカで精製し、純粋な画分を蒸発させ、副題化合物(0.93 g、83%)を黄色がかった固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.82 (1H, t, J 7.4 Hz); 8.36 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.91 (1H, s); 7.90 (1H, d); 7.82 (1H, t, J 8.1 Hz); 7.73 (1H, d, J 8.1 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.10-4.04 (2H, m); 3.11 (1H, t, J 2.4 Hz); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 335.1 [MH⁺].

【 0 2 1 2 】

b) 6 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒド
ロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミ
ド

ステップ(a)で得られた化合物(0.050 g、0.15 mmol)を、磁気攪拌下でEtOAc (15 ml)に溶解した。この溶液に塩化N - ヒドロキシアセトイミドイル(0.15 g、1.6 mmol)、水(0.3 ml)およびKHCO₃ (0.16 g、1.6 mmol)を加えた。この混合物

10

20

30

40

50

を2日間攪拌したところ、LC-MSは90%の変換を示した。反応を停止させ、この混合物をEtOAc(25ml)と水(25ml)の層間に分配した。有機相を洗浄し(水、ブライン)、乾燥させた。濾過および蒸発を行って粗混合物を得、これをシリカでのクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を凍結乾燥し、副題化合物(0.031g、53%)を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.86 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.91 (1H, s); 7.90 (1H, d); 7.81 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.6 Hz); 6.15 (1H, s); 4.58 (2H, d, 5.9 Hz); 2.17 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z: 392.2.2 [MH⁺].

【0213】

10

c) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イルメチル) - アミド

ステップ(b)で得られた化合物(0.019g、0.048mmol)をDCM(1.5ml)およびTFA(1.5ml)に溶解した。磁気攪拌子およびN-ヨードスクシンイミド(0.011g、0.048mmol)を加え、バイアルを密閉し、室温で90分間攪拌した。LC-MSは、出発材料の変換の完了を示した。揮発成分を真空下で除去し、粗物質をシリカで精製し、5-ヨウ化中間体(0.014g)を得た。バイアル内でこの中間体をDME(2.5ml)に溶解し、5-トリメチルスタンニル-1-メチル-1H-ピラゾール(0.02g、0.082mmol)およびPd(PPh₃)₄(0.010g、8.7μmol)を加えた。バイアルを密閉し、この混合物を攪拌しながら1時間加熱した(130℃)。このとき、LC-MSは、ヨウ化物から予測される分子量を有する生成物への変換の完了を示した。蒸発させ、分取HPLCにより精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.008g、二段階で35%)を白色固体として得た。

20

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.82 (1H, t, J=6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.88-7.78 (2H, m); 7.53(1H, d, J 1.9 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.16 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 2.17 (3H, s); 1.82 (3H, s).

APCI-MS m/z: 472.1 [MH⁺].

【0214】

30

実施例92

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (5 - メタンシルホニルメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - アミド

a) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸

5-ヨード-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(実施例63(b)、0.77g、1.7mmol)、DME(25ml)、5-トリメチルスタンニル-1-メチル-1H-ピラゾール(0.49g、2mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.10g、0.087mmol)および磁気攪拌子を耐圧ガラス容器に入れた。この容器を密閉し、攪拌しながら一晩加熱した(130℃)。LC-MSは、生成物の形成の完了を示した。この混合物を冷却した後、EtOAc(50ml)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、さらにNa₂SO₄で乾燥させた。濾過および蒸発を行った後、シリカで精製し、中間体エステルを得た。この物質をTHF(10ml)および水(5ml)に溶解し、NaOH(2M、1ml、2mmol)を加えた。この混合物を50℃で1時間攪拌した。THFを蒸発させ、その水溶液を酸性化したところ、生成物が沈殿した。この生成物をEtOAcで抽出した。抽出液を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させ、カルボン酸(0.3g、47%)を黄色がかった固体として得た。

40

¹H NMR (DMSO-d₆): 13.80 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.90-7.85 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.36 (1H, d, J 1.8 Hz); 3.73 (3H,

50

s); 1.86 (3H, s).

APCI-MS m/z: 363.3 [MH⁺].

【0215】

b) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸シアンメチルアミド

ステップ(a)で得られた化合物(0.2 g、0.53 mmol)を1,4 - ジオキサン(5 ml)、HBTU(0.19 g、0.5 mmol)およびDIEA(0.32 g、2.5 mmol)に溶解した。この混合物を10分間攪拌し、塩酸アミノアセトニトリル(0.55 g、0.6 mmol)を加えた。1時間後、この混合物を蒸発させ、残渣をシリカでのクロマトグラフィーにより精製し、アミド(0.15 g、72%)を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.75 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.22 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.25 Hz); 7.88-7.81 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.34 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.31 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.72 (3H, s); 1.83 (3H, s).

APCI-MS m/z: 416.2 [MH⁺].

保持時間 2.2 分。

【0216】

c) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(N - ヒドロキシカルバムイミドイルメチル) - アミド

ステップ(b)で得られた化合物(0.21 g、0.5 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン(0.070 g、1 mmol)、NaOAc(0.080 g、1 mmol)、EtOH(2 ml)および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。バイアルを密閉し、この混合物を攪拌しながら3時間加熱した(90)。LC-MSは、ニトリルから、質量449および465([MH⁺])の2種類の化合物の混合物への変換の完了を示した。蒸発させ、分取HPLCで精製し、目的化合物90%を含有する2種の生成物の混合物を得た。この物質をさらに精製せずに用いた。

APCI-MS m/z: 449.2 [MH⁺].

【0217】

d) 6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸(5 - メタンスルホニルメチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - アミド

ステップ(c)から得られた化合物(0.019 g、0.042 mmol)をバイアル内で、1,4 - ジオキサン(乾燥品、1 ml)およびCH₃CN(乾燥品、1 ml)に溶解した。塩化2 - メタンスルホニルアセチル(文献の手順に従って調製、0.015 g、0.095 mmol)を加え、バイアルを密閉し、この混合物を室温で1時間攪拌した。この物質を単離し、分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させた後に目的の中間体を得られた(0.011 g)。この固体をバイアル内で1,4 - ジオキサン(2 ml)に溶解し、酢酸(5滴)を加えた。バイアルを密閉し、この混合物を攪拌しながら5時間加熱した(90)(LC-MSにより反応をモニタリング)。反応が完了したところで、この混合物を冷却し、揮発成分を真空下で除去した。粗混合物を分取HPLCにより精製し、純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物(0.008 g、二段階で35%)を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.93 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.93 Hz); 7.88-7.82 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.9 Hz); 5.18 (2H, s); 4.70 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.72 (3H, s); 3.19 (3H, s); 1.83 (3H, s).

APCI-MS m/z: 551.2 [MH⁺].

【0218】

実施例 93

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸([1, 2,

10

20

30

40

50

4]オキサジアゾール - 3 - イルメチル) - アミド

6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (N - ヒドロキシカルバミドイルメチル) - アミド (実施例 9 2 (c)、0.017 g、0.038 mmol)、オルトギ酸トリエチル (1 ml) および磁気攪拌子をバイアル中に入れた。バイアルを密閉し、この混合物を攪拌しながら 3 時間加熱した (130)。LC - MS は、出発材料から予測される分子量を有する生成物への変換の完了を示した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を分取 HPLC により精製した。純粋な画分を凍結乾燥し、標題化合物 (0.009 g、53%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 9.92 (1H, t, J 5.9 Hz); 9.54 (1H, s); 8.21 (1H, s); 8.03 (1 H, s); 7.93 (1H, d, J 7.0 Hz); 7.88-7.82 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.69 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.72 (3H, s); 1.83 (3H, s).

APCI-MS m/z : 459.1 [MH^+].

【0219】

実施例 9 4

6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N - {[5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

a) 5 - (メチルチオ)ピリジン - 2 - カルボニトリル

密閉フラスコ内で一晩、NMP (60 ml) 中、5 - プロモ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.63 g、13.7 mmol)、ナトリウムメタンチオラート (1.44 g、20.5 mmol)、炭酸カリウム (3.79 g、27.4 mmol) を攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水の層間に分配した。有機相を水で数回、さらにブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、標題化合物を黄色固体として得た (2.0 g、99%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 8.54 (1H, d, J 2.3 Hz); 7.83 - 7.71 (2H, m); 2.60 (3H, s).

【0220】

b) 5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - カルボニトリル

5 - (メチルチオ)ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.0 g、13.3 mmol) を DCM (20 ml) に溶解し、-15 まで冷却し、温度を -15 ~ -10 に維持しつつ、3 - クロロ過安息香酸 (6.75 g、27.4 mmol) を数回に分けて加えた。添加が完了したところで冷却浴を取り外し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 M KOH および DCM を加えた。有機相を分離し、2 M KOH で 2 回、さらに水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、標題化合物を白色固体として得た (2.15 g、89%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 9.22 (1H, d, J 2.3 Hz); 8.54 (1H, dd, J 8.1, 2.3 Hz); 8.13 (1 H, d, J 8.3 Hz); 3.27 (3H, s).

【0221】

c) {[5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル]メチル}アミン塩酸塩

5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - カルボニトリル (2.15 g、11.8 mmol) をメタノール (230 ml) に溶解した。6 M HCl (1 ml) および 10% パラジウム / カーボン (234 mg) を加え、この混合物を大気圧の水素下で一晩攪拌した。触媒をセライトで濾去し、溶媒を蒸発させ、水を加え、溶液を凍結乾燥させ、標題化合物を黄色粉末として得た (2.34 g、89%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 9.10 (1H, d, J 2.2 Hz); 8.36 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Hz); 7.68 (1 H, d, J 8.8 Hz); 4.29 (2H, s); 3.22 (3H, s).

【0222】

d) 6 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N - {[5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル]メチル} - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド

NMP (0.25 ml) 中、{[5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル]メチル}アミン塩酸塩 (20 mg、0.090 mmol)、6 - メチル - 5 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3

10

20

30

40

50

-イル)-2-オキソ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸(実施例92(a)、27mg、0.072mmol)およびDIEA(23 μ l、0.31mmol)にHBTU(30mg、0.079mmol)を加え、この混合物を密閉バイアル内で一晩攪拌した。生成物を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥し、標題化合物を白色固体として得た(8mg、20%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 9.01 (1H, d, J 2.2 Hz); 8.37 (1H, s); 8.28 (1H, dd, J 8.4, 2.3 Hz); 7.93 - 7.80 (3H, m); 7.73 - 7.60 (2H, m); 7.57 (1H, d, J 2.0 Hz); 6.38 (1H, d, J 2.0 Hz); 4.83 (2H, s); 3.79 (3H, s); 3.18 (3H, s); 1.94 (3H, s).

APCI-MS m/z : 546.1 [M^+].

【0223】

実施例95

5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メチル-N-{[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]メチル}-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

a) 5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

5-ヨード-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(実施例63(b)、0.72g、1.6mmol)、DME(20ml)、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸(0.28g、2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.036g、0.039mmol)、 PPh_3 (0.062g、0.23mmol)、2M Na_2CO_3 (10ml)および磁気攪拌子を耐圧ガラス容器に入れた。この容器を密閉し、攪拌しながら一晩加熱した(120 $^\circ\text{C}$)。LC-MSは、目的生成物の形成の完了(エステルの加水分解を含む)を示した。この混合物を冷却し、水相を酸性化し、有機相をEtOAc(50ml)で希釈し、相を分離した。有機相を水およびブラインで洗浄し、さらに Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過および蒸発を行って粗混合物を得て、これを分取HPLCにより精製し、カルボン酸(0.27g、43%)を黄色がかった固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 13.93 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.89-7.85 (2H, m); 2.35 (3H, m); 2.15-2.10 (3H, m); 1.85 (3H, s).

APCI-MS m/z : 393.1 [MH^+].

【0224】

b) 5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メチル-N-{[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]メチル}-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

標題化合物は、実施例94に記載のものと類似の方法を用い、5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メチル-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸から製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 9.01 (1H, d, J 1.8 Hz); 8.31 (1H, s); 8.28 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Hz); 7.92 - 7.80 (3H, m); 7.70 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.62 (1H, d, J 8.2 Hz); 4.82 (2H, s); 3.18 (3H, s); 2.34 (3H, d, J 2.2 Hz); 2.18 (3H, d, J 2.0 Hz); 1.93 (3H, s).

APCI-MS m/z : 561.1 [MH^+].

【0225】

スクリーニング

ヒト好中球エラストラーゼ消光FRETアッセイ

このアッセイでは、血清から精製したヒト好中球エラストラーゼ(HNE)を用いる(Calbiochem art. 324681; Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841参照)。HNEは、30%グリセロールを加えた50mM NaOAc 、200mM NaCl 、pH 5.5中に-20 $^\circ\text{C}$ で保存した。使用したプロテアーゼ基質は、Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Castillo, M.J. et al., 197

10

20

30

40

50

9, Anal. Biochem. 99, 53-64参照)であった。この基質はDMSO中に - 20 で保存した。アッセイでの添加は以下の通りとした：試験化合物および対照を黒色の96穴平底プレート(Greiner 655076)へ、100% DMSO中1 μ lで加え、続いて0.01% Triton X - 100を含むアッセイバッファー中30 μ lのHNEを加えた。アッセイバッファーの組成は、100 mM トリス(pH 7.5)および500 mM NaClとした。酵素および化合物を室温で15分間インキュベートした。次に、アッセイバッファー中30 μ lの基質を加えた。室温で30分間のインキュベーション後に、60 μ lの停止溶液(140 mM 酢酸、200 mM モノクロロ酢酸ナトリウム、60 mM 酢酸ナトリウム、pH 4.3)を加えることにより、アッセイを停止した。蛍光を、Wallac 1420 Victor 2機にて、励起380 nm、発光460 nmの設定で測定した。IC₅₀値は、モデル205を用い、X1fitカーブ・フィッティングを用いて求めた。

10

【0226】

上記のスクリーニングで試験したところ、実施例の化合物は、ヒト好中球エラスターゼ活性の阻害に対するIC₅₀値として30 μ M未満を示したが、これは本発明の化合物が有用な治療特性を有するもの予測されることを示す。検体の結果を下表に示す。

【表2】

化合物	ヒト好中球エラスターゼの阻害 IC ₅₀ (nM)
実施例2	46
実施例5	48
実施例1	47
実施例32	3
実施例36	17
実施例46	7
実施例91	12

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 211/86, C07D 241/08, A61K 31/4412, A61P 29/00 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)		
IPC7: C07D		
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)		
WPI DATA, 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 02053543 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 11 July 2002 (11.07.2002), & EP 1357111 --	1-10
A	US 5521179 A (BERNSTEIN ET AL), 28 May 1996 (28.05.1996) --	1-10
A	GB 2383326 A (BAYER AG); 25 June 2003 (25.06.2003) -- -----	1-0
<input 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
15 December 2004		11-01-2005
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 CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2004/001335
--

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:
See next sheet
2. Claims Nos.:
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:
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:

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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001335

Box II.1

Claim 7 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

27/11/2004

International application No.

PCT/SE 2004/001335

WO	02053543	A1	11/07/2002	BR	0116539 A	23/09/2003
				CA	2433158 A	11/07/2002
				EP	1357111 A	29/10/2003
<hr/>						
US	5521179	A	28/05/1996	AU	660664 B	06/07/1995
				AU	1482792 A	22/10/1992
				CA	2065794 A	19/10/1992
				CS	9201176 A	18/11/1992
				DE	69213537 D,T	20/02/1997
				EP	0509769 A,B	21/10/1992
				FI	921598 A	19/10/1992
				GB	9108357 D	00/00/0000
				GB	9207145 D	00/00/0000
				HU	66541 A	28/12/1994
				HU	9201225 D	00/00/0000
				IE	921159 A	21/10/1992
				IL	101555 D	00/00/0000
				JP	6056785 A	01/03/1994
				MX	9201678 A	01/10/1992
				NO	921451 A	19/10/1992
				NZ	242322 A	22/12/1994
				GB	9108358 D	00/00/0000
				GB	9205392 D	00/00/0000
				AT	149175 T	15/03/1997
				AU	4076993 A	18/11/1993
				CA	2132543 A	28/10/1993
				DE	69308291 D,T	26/06/1997
				EP	0630382 A,B	28/12/1994
				FI	944802 A	12/10/1994
				GB	9208379 D	00/00/0000
				GB	9307555 D	00/00/0000
				HU	70430 A	30/10/1995
				HU	9402968 D	00/00/0000
				IL	105424 D	00/00/0000
				JP	7505873 T	29/06/1995
				MX	9302215 A	01/10/1993
				NO	943909 A	14/10/1994
				WO	9321212 A	28/10/1993
				ZA	9302697 A	28/10/1993
				GB	9208380 D	00/00/0000
				GB	9214448 D	00/00/0000
				GB	9217362 D	00/00/0000
				GB	9217363 D	00/00/0000
				GB	9217364 D	00/00/0000
<hr/>						
GB	2383326	A	25/06/2003	CA	2470813 A	03/07/2003
				EP	1458682 A	22/09/2004
				GB	0130553 D	00/00/0000
				WO	03053930 A	03/07/2003
<hr/>						

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<i>C 0 7 D 405/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 405/12</i>	
<i>C 0 7 D 409/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 409/04</i>	
<i>C 0 7 D 409/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 409/12</i>	
<i>C 0 7 D 413/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 413/04</i>	
<i>C 0 7 D 413/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 413/14</i>	
<i>C 0 7 D 417/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 417/04</i>	
<i>A 6 1 K 31/4418</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4418</i>	
<i>A 6 1 K 31/443</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/443</i>	
<i>A 6 1 K 31/4436</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4436</i>	
<i>A 6 1 K 31/4439</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4439</i>	
<i>A 6 1 K 31/444</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/444</i>	
<i>A 6 1 K 31/497</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/497</i>	
<i>A 6 1 K 31/506</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/506</i>	
<i>A 6 1 K 31/5377</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/5377</i>	
<i>A 6 1 K 31/55</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/55</i>	
<i>A 6 1 P 1/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 1/02</i>	
<i>A 6 1 P 1/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 1/04</i>	
<i>A 6 1 P 1/16</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 1/16</i>	
<i>A 6 1 P 1/18</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 1/18</i>	
<i>A 6 1 P 3/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 3/00</i>	
<i>A 6 1 P 3/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 3/10</i>	
<i>A 6 1 P 7/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 7/00</i>	
<i>A 6 1 P 9/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/00</i>	
<i>A 6 1 P 9/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/10</i>	
<i>A 6 1 P 9/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/12</i>	
<i>A 6 1 P 9/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 9/14</i>	
<i>A 6 1 P 11/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 11/00</i>	
<i>A 6 1 P 11/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 11/02</i>	
<i>A 6 1 P 11/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 11/06</i>	
<i>A 6 1 P 13/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 13/12</i>	
<i>A 6 1 P 17/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 17/00</i>	
<i>A 6 1 P 17/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 17/02</i>	
<i>A 6 1 P 17/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 17/06</i>	
<i>A 6 1 P 19/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 19/02</i>	
<i>A 6 1 P 19/06</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 19/06</i>	
<i>A 6 1 P 19/10</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 19/10</i>	
<i>A 6 1 P 25/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 25/00</i>	
<i>A 6 1 P 25/28</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 25/28</i>	
<i>A 6 1 P 27/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 27/02</i>	
<i>A 6 1 P 29/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 29/00</i>	
<i>A 6 1 P 31/18</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 29/00</i>	1 0 1
<i>A 6 1 P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 31/18</i>	
<i>A 6 1 P 35/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 35/00</i>	
<i>A 6 1 P 37/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 35/04</i>	
<i>A 6 1 P 39/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 37/00</i>	
<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 39/00</i>	
		<i>A 6 1 P 43/00</i>	1 1 1

(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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ペーター・ハンセン
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72) 発明者 ハンス・レン
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72) 発明者 アントニオス・ニキティディス
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72) 発明者 ペッター・シェーリン
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム(参考) 4C055 AA01 AA06 AA09 BA02 BA03 BA05 BA06 BA42 BB01 BB02
CA01 CA03 CA05 CA08 CA25 CA58 CB02 CB09 DA01 EA01
4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC19 CC22 CC25 CC29 CC34 CC41
CC47 CC51 CC52 CC58 CC62 CC67 CC75 CC78 CC81 CC82
CC92 DD03 DD04 DD06 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC31 BC36 BC38 BC42 BC48
BC60 BC62 BC67 BC69 BC71 BC73 BC82 BC85 GA02 GA04
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA15 ZA33 ZA34 ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67
ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB02 ZB11 ZB15 ZB26
ZC20 ZC31 ZC35 ZC37 ZC41 ZC55

【要約の続き】

好中球エラスターゼの阻害剤である。