

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4853965号
(P4853965)

(45) 発行日 平成24年1月11日(2012.1.11)

(24) 登録日 平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7D 207/16	(2006.01)	CO7D 207/16	CSP
CO7D 403/12	(2006.01)	CO7D 403/12	
CO7D 401/14	(2006.01)	CO7D 401/14	
CO7D 451/02	(2006.01)	CO7D 451/02	
CO7D 401/12	(2006.01)	CO7D 401/12	

請求項の数 18 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-524430 (P2006-524430)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成16年8月27日 (2004.8.27)		サノファイ
(65) 公表番号	特表2007-504120 (P2007-504120A)		フランス国、エフー75013・パリ、ア ブニユ・ドウ・フランス、174
(43) 公表日	平成19年3月1日 (2007.3.1)	(74) 代理人	100062007
(86) 国際出願番号	PCT/HU2004/000088		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開番号	W02005/021536	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開日	平成17年3月10日 (2005.3.10)		弁理士 小野 誠
審査請求日	平成19年8月3日 (2007.8.3)	(74) 代理人	100140523
(31) 優先権主張番号	P0302788		弁理士 渡邊 千尋
(32) 優先日	平成15年8月29日 (2003.8.29)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)		弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

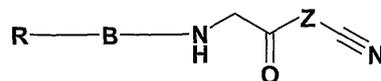
(54) 【発明の名称】 アダマンタン誘導体およびアザビシクロオクタン誘導体およびアザビシクロノナン誘導体、ならびにこれらの調製方法およびDPP-1V阻害剤としてのこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)の化合物：

【化1】



(I)

(式中、Rは、

・ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C2-5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

10

20

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の 1 つまたは 2 つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R^{1a} - CH_2 -$ 基（式中、 R^{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは 1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である）；また

・ $R^{1a} R^2 - CH$ 基

（式中、 R^{1a} の意味は、1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されている C 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す）；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

（式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基から選択される複素環基である）；または

・ p - トルエンスルホニル基
を表す；

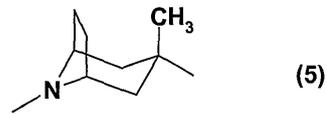
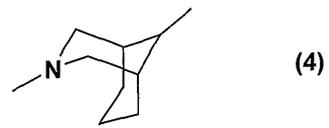
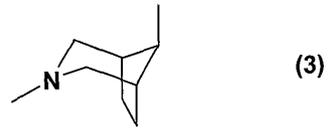
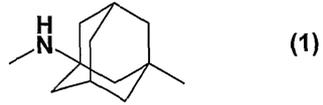
・ B は、下記の式 (1)、式 (2)、式 (3)、式 (4) または式 (5) の基を表す：

10

20

30

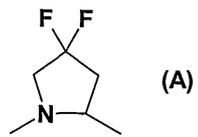
【化2】



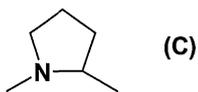
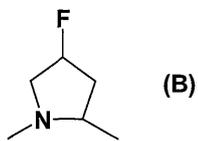
10

20

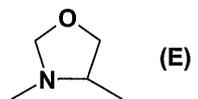
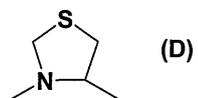
・ Z は、下記の式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) または式 (E) の基を表す：
【化3】



30



40



)
ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

50

【請求項2】

Rが、

・ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の1つまたは2つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R^{1a} - CH_2 -$ 基（式中、 R^{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは1つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリ
ジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基またはp - トリルスルホニル基である）；または

・ $R^{1a}R^2 - CH$ 基

（式中、 R^{1a} の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているC 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上のC 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す）；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

（式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1つ以上のC 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基から選択される複素環基である）

を表す；

・Bが、式(1)、式(2)、式(3)、式(4)または式(5)の基を表す；

・Zが式(A)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項3】

Rが、

・ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル

10

20

30

40

50

基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基から成る群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の1つまたは2つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R^{1a} - CH_2 -$ 基（式中、 R^{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは1つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である）；または

・ $R^{1a} R^2 - CH$ 基

（式中、 R^{1a} の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されている C 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す）；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

（式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である）を表す；

・ B が、式 (1)、式 (2)、式 (3)、式 (4) または式 (5) の基を表す；

・ Z が式 (B) の基を表す、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 4】

R が、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによ

10

20

30

40

50

て独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の 1 つまたは 2 つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R_{1a} - CH_2 -$ 基（式中、 R_{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは 1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である）；または

・ $R^{1a} R^2 - CH$ 基

（式中、 R^{1a} の意味は、1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されている C 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す）；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

（式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である）を表す；

・ B が、式 (1)、式 (2)、式 (3)、式 (4) または式 (5) の基を表す；

・ Z が式 (C) の基を表す、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 5】

R が、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の 1 つまたは 2 つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の 1 つまたは 2 つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R_{1a} - CH_2 -$ 基（式中、 R_{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは

10

20

30

40

50

1つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である) ; または

・ $R^{1a}R^2 - CH$ 基

(式中、 R^{1a} の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されている C 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す) ; または

・ $R^{1b} - CO$ 基

(式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である)

を表す ;

・ B が、式 (1)、式 (2)、式 (3)、式 (4) または式 (5) の基を表す ;

・ Z が式 (D) の基を表す、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 6】

R が、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基 ; これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の 1 つまたは 2 つによって独立して場合により一置換または二置換されている ; または

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の 1 つまたは 2 つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基 ; または

・ $R_{1a} - CH_2 -$ 基 (式中、 R_{1a} の意味は、水素 ; C 1 - 4 アルキル基 ; もしくは 1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である) ; ま

10

20

30

40

50

たは

・ $R^{1a}R^2 - CH$ 基

(式中、 R^{1a} の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているC1 - 4アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上のC1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す)；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

(式中、 R^{1b} の意味は、C1 - 4アルキル基、又は、1つ以上のC1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である)を表す；

・ Bが、式(1)、式(2)、式(3)、式(4)または式(5)の基を表す；

・ Zが式(E)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項7】

Rが、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C2 - 5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C2 - 5アルキルカルボニル基、C2 - 5アルコキシカルボニル基、C2 - 8ジアルキルアミノ基の1つまたは2つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R_{1a} - CH_2 -$ 基(式中、 R_{1a} の意味は、水素；C1 - 4アルキル基；もしくは1つ以上のハロゲン原子、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基またはp - トリルスルホニル基である)；または

・ $R^{1a}R^2 - CH$ 基

(式中、 R^{1a} の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているC1 - 4アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリ

10

20

30

40

50

ジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上のC1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、R²は水素またはメチル基を表す)；または

・ R^{1b} - CO基

(式中、R^{1b}の意味は、C1-4アルキル基、又は、1つ以上のC1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である)を表す；

・ Bが式(1)の基を表す；

・ Zが、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)または式(E)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項8】

Rが、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C2-5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C2-5アルキルカルボニル基、C2-5アルコキシカルボニル基、C2-8ジアルキルアミノ基の1つまたは2つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ R_{1a} - CH₂ - 基(式中、R_{1a}の意味は、水素；C1-4アルキル基；もしくは1つ以上のハロゲン原子、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基またはp-トリルスルホニル基である)；または

・ R^{1a}R² - CH基

(式中、R^{1a}の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているC1-4アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上のC1-4アルキル基、C1-4アルコキシ基、C1-4アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、R²は水素またはメチル基を表す)；または

10

20

30

40

50

・ R^{1b} - CO基
 (式中、 R^{1b} の意味は、C1 - 4アルキル基、又は、1つ以上のC1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である)
 を表す；

・ Bが式(2)の基を表す；

・ Zが、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)または式(E)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項9】

Rが、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C2 - 5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C2 - 5アルキルカルボニル基、C2 - 5アルコキシカルボニル基、C2 - 8ジアルキルアミノ基の1つまたは2つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ R_{1a} - CH₂ - 基(式中、 R_{1a} の意味は、水素；C1 - 4アルキル基；もしくはは1つ以上のハロゲン原子、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基またはp - トリルスルホニル基である)；または

・ $R^{1a}R^2$ - CH基

(式中、 R^{1a} の意味は、1つ以上のハロゲン原子、C1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているC1 - 4アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上のC1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す)；または

・ R^{1b} - CO基

(式中、 R^{1b} の意味は、C1 - 4アルキル基、又は、1つ以上のC1 - 4アルキル基、C1 - 4アルコキシ基、C1 - 4アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基

10

20

30

40

50

、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である)を表す；

・ B が式 (3) の基を表す；

・ Z が、式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) または式 (E) の基を表す、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 10】

R が、

・ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の 1 つまたは 2 つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の 1 つまたは 2 つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R_{1a} - CH_2 -$ 基 (式中、 R_{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは 1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である) ；または

・ $R^{1a} R^2 - CH$ 基

(式中、 R^{1a} の意味は、1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されている C 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す) ；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

(式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である) を表す；

・ B が式 (4) の基を表す；

10

20

30

40

50

・ Z が、式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) または式 (E) の基を表す、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 1 1】

R が、

・ ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、トリアジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンズイミダゾリル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイソオキサゾリル基からなる群から選択される窒素を含有する単環式または二環式の芳香族基；これらは、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基である基または原子の 1 つまたは 2 つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・ C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5 アルキルカルボニル基、C 2 - 5 アルコキシカルボニル基、C 2 - 8 ジアルキルアミノ基の 1 つまたは 2 つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・ $R_{1a} - CH_2 -$ 基 (式中、 R_{1a} の意味は、水素；C 1 - 4 アルキル基；もしくは 1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基または p - トリルスルホニル基である) ；または

・ $R^{1a} R^2 - CH$ 基

(式中、 R^{1a} の意味は、1 つ以上のハロゲン原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されている C 1 - 4 アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル基であり、 R^2 は水素またはメチル基を表す) ；または

・ $R^{1b} - CO$ 基

(式中、 R^{1b} の意味は、C 1 - 4 アルキル基、又は、1 つ以上の C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 4 アルコキシ基、C 1 - 4 アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、又は、アミノ基、又は、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基からなる群から選択される複素環基である) を表す；

・ B が式 (5) の基を表す；

・ Z が、式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) または式 (E) の基を表す、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 1 2】

R が、請求項 1 におけるのと同じ意味を有し、

Bが、式(1)、式(2)、式(4)または式(5)の基を表し、
Zが、式(A)、式(B)または式(D)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項13】

Rが、請求項1におけるのと同じ意味を有し、
Bが式(1)の基を表し、
Zが、式(A)、式(B)または式(D)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

10

【請求項14】

Rが、請求項1におけるのと同じ意味を有し、
Bが式(2)または式(4)の基を表し、
Zが式(A)の基を表す、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、ならびに、上記化合物の塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項15】

請求項1に記載の一般式(I)の下記の化合物：

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(3 - ニトロベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

20

N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) - 4 - メトキシベンズアミド

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) e x o - アミノアセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) e n d o - アミノアセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - メチル - 8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) e x o - アミノアセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

30

(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - { N - [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(4R) - 3 - { N - [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル

(4S) - 3 - { N - [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - (1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

40

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 1 - (N - { 3 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル

6 - [(3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) アミノ] ニコチノニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] アミノ } - 1 - アダマンチル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - [N - (3 - { [5 - (トリフルオロメチル)ピ

50

リジン - 2 - イル] アミノ} - 1 - アダマンチル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 1 - (N - { 3 - [(1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - (キノリン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル

10

(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - { N - [3 - (キノリン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - { N - [3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(4R) - 3 - { N - [3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル) グリシル) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル

20

(2S) - 1 - (N - { 3 - [(4 - シアノベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} - 1 - アダマンチル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(3 - フルオロベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 - アダマンチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

30

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(ピリダジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 - アダマンチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

4 - クロロ - N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ} - 1 - アダマンチル) ベンズアミド

N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ} - 1 - アダマンチル) - 3 - フルオロベンズアミド

(2E) - N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ} - 1 - アダマンチル) - 3 - フェニルアクリルアミド

40

N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ} - 1 - アダマンチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド

(2S) - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) endo - アミノアセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3.3.1] ノナ - 9 - イル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

6 - (9 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イ

50

ル) - 2 - オキシエチル] アミノ } - 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 3 - イル)
 ピリダジン - 3 - カルボニトリル

(2 S) - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1]
 ノナ - 9 - イル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

ならびに、これらの塩および溶媒和物、ならびに、これらの塩の溶媒和物。

【請求項 1 6】

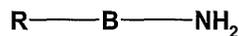
遊離化合物またはこの塩の形態での請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物 (式中、R、B および Z の意味は請求項 1 に定義される通りである) またはこの溶媒和物と、少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤または希釈剤とを含有することを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項 1 7】

一般式 (I I) の化合物 :

【化 4】

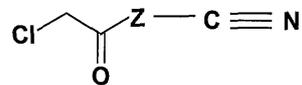


(II)

(式中、R および B の意味は請求項 1 で定義される通りである)

を、一般式 (I I I) の化合物 :

【化 5】



(III)

(式中、Z の意味は請求項 1 で定義される通りである)

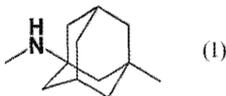
と反応させること、および、得られる請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物またはこの塩を反応混合物から単離することを特徴とする、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物 (式中、R、B および Z の意味は請求項 1 に定義される通りである) を調製するための方法。

30

【請求項 1 8】

使用される請求項 1 7 に記載の一般式 (I I) の化合物 (式中、R は請求項 1 に定義される通りであり、B は

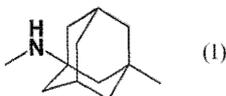
【化 6】



である) が、下記反応経路を使用して 3 - ヒドロキシ - 1 - アミノアダマンタンから出発して調製されることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の一般式 (I) の化合物 (式中、R および Z の意味は請求項 1 に定義される通りであり、B は

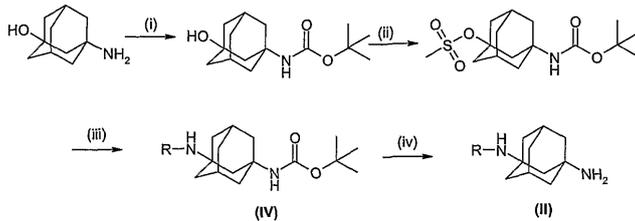
40

【化 7】



である) を調製するための方法。

【化 8】



(i) Boc_2O ; (ii) MsCl ; (iii) R-NH_2 ; (iv) TFA

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼⅤ酵素阻害活性を有する一般式(I)の新規な化合物、ならびに、この塩、溶媒和物および異性体に関連し、また、これらを含む医薬組成物、一般式(I)の化合物の治療的適用、一般式(I)の化合物の調製方法、および、一般式(II)、一般式(IV)、一般式(V)、一般式(VII)、一般式(VIII)および一般式(IX)の新規な中間体に関連する。

【背景技術】

【0002】

酵素ジペプチジルペプチダーゼⅤ(DPP-Ⅴ)は、リンパ球表面の糖タンパク質CD26b(分子量が110kダルトンであるポリペプチド)と同一であるが、哺乳動物の組織および器官において形成される。この酵素は、中でも、肝臓、ランゲルハンス島、腎皮質、肺、ならびに、前立腺および小腸の特定の組織において見出され得る。著しいDPP-Ⅴ活性が、さらには、体液(例えば、血漿、血清および尿のような体液)において観測され得る。DPP-Ⅴは、末端前のジペプチドがプロリル・アラニンまたはヒドロキシ・プロリンであるペプチドのN末端からジペプチドを切断する独特な特異性を有するセリンプロテアーゼ型の酵素である。

20

【0003】

DPP-Ⅴ酵素は体内においてグルカゴン様ペプチド(ペプチド-1(GLP-1)およびペプチド-2(GLP-2))の分解に関わっている。酵素GLP-1は膵臓におけるインスリン産生を強く刺激し、従って、グルコース恒常性に対する直接的で好都合な作用を有しており、従って、DPP-Ⅴ阻害剤は、インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)を処置するために好適であり、また、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚科学的障害または粘膜障害、乾癬、腸の不良、便秘、自己免疫障害(例えば、脳脊髄炎など)、補体媒介障害(例えば、糸球体腎炎、リポジストロフィーおよび組織損傷など)、精神身体医学的疾患、抑うつ性疾患および神経精神医学的疾患(例えば、不安、うつ病、不眠症、統合失調症、てんかん、痙攣および慢性痛など)、HIV感染症、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍およびストレス誘導流産を含む、DPP-Ⅴ酵素活性に関係した他の疾患の処置または予防のために好適である。数多くのDPP-Ⅴ阻害剤が文献では知られているが、これらは、この活性、毒性、物理化学的性質、安定性および作用持続期間に関して欠点を有している。

30

40

【発明の開示】

【0004】

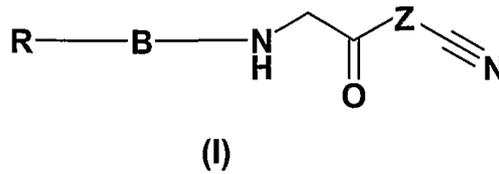
本発明者らの目的は、有利な物理化学的性質および生物学的性質を有する新規で効果的で安全なDPP-Ⅴ阻害剤を調製することであった。

【0005】

本発明者らは、一般式(I)の化合物：

【0006】

【化 1 2】



(式中、Rは、

・窒素を含有する単環式または二環式の芳香族成分、好ましくは、ピリジル成分、ピリダジニル成分、ピリミジニル成分、ピラジニル成分、イミダゾリル成分、ピラゾリル成分、チアゾリル成分、イソチアゾリル成分、オキサゾリル成分、イソオキサゾリル成分、オキサジアゾリル成分、テトラジニル成分、トリアジニル成分、キノリニル成分、イソキノリニル成分、シンノリニル成分、フタラジニル成分、キナゾリニル成分、キノキサリニル成分、ベンズイミダゾリル成分、インダゾリル成分、ベンゾチアゾリル成分、ベンズイソチアゾリル成分、ベンゾオキサゾリル成分またはベンズイソオキサゾリル成分；これらは、C 1 - 4アルキル基、C 1 - 4アルコキシ基、C 2 - 5アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、カルボキサミド基、シアノ基の基または原子の1つまたは2つによって独立して場合により一置換または二置換されている；または

・C 1 - 4アルキル基、C 1 - 4アルコキシ基、C 1 - 4アルキレンジオキシ基、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C 2 - 5アルキルカルボニル基、C 2 - 5アルコキシカルボニル基、C 2 - 8ジアルキルアミノ基の基の1つまたは2つによって独立して一置換または二置換されているフェニル基；または

・R_{1a} - CH₂ - 基(式中、R_{1a}の意味は、水素、C 1 - 4アルキル基、又は、1つ以上のC 1 - 4アルキル基、C 1 - 4アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基によって独立して置換されているフェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基、フリル基またはp - トリルスルホニル基である)；または

・R^{1a} R² - CH基

(式中、R^{1a}の意味は、1つ以上のC 1 - 4アルキル基、C 1 - 4アルコキシ基、C 1 - 4アルキレンジオキシ基、ハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているC 1 - 4アルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基、フェニルプロピル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、フタラジル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、チエニル基またはフリル基、又は、1つ以上のC 1 - 4アルキル基、C 1 - 4アルコキシ基、C 1 - 4アルキレンジオキシ基、ハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、アミノ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニルカルボニル成分であり、R²は水素またはメチル基を表す)；または

・R^{1b} - CO基

(式中、R^{1b}の意味は、C 1 - 4アルキル基、又は、1つ以上のC 1 - 4アルキル基、C 1 - 4アルコキシ基、C 1 - 4アルキレンジオキシ基、ハロゲノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基またはシアノ基により独立して置換されているフェニル成分、ベンジル成分、フェニルエチル成分、フェニルエテニル成分、ナフチル成分、ピリジル成分、キノリル成分、イソキノリル成分、シンノリニル成分、フタラジル成分、キナゾリニル成分、キノキサリニル成分、又は、アミノ基、又は、複素環基[好ましくは、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チエニル基またはフリル基]である)；または

・p - トルエンスルホニル基
を表す；

10

20

30

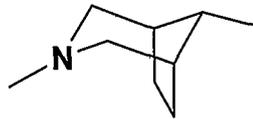
40

50

・ B は、下記の式 (1)、式 (2)、式 (3)、式 (4) または式 (5) の基を表す：
 【 0 0 0 7 】
 【 化 1 3 】

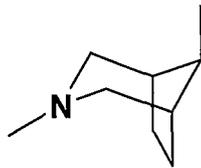


(1)



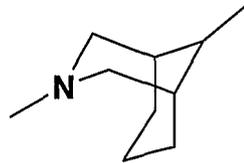
(2)

10

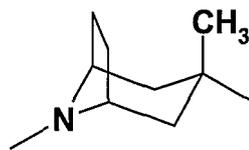


(3)

20



(4)



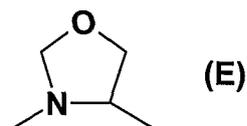
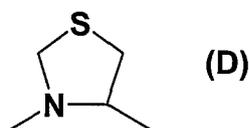
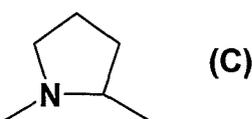
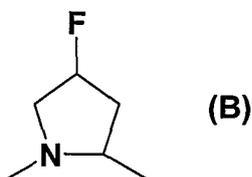
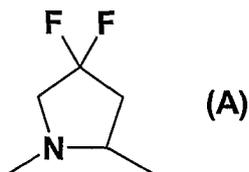
(5)

30

【 0 0 0 8 】

・ Z は、下記の式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) または式 (E) の基を表す：
 【 0 0 0 9 】

【化 1 4】



10

20

30

【0010】

および、上記化合物の異性体、塩、溶媒和物、ならびにこれらの塩の溶媒和物が、それらの活性、安定性および毒性において顕著な利点を有することを見出した。受け入れられる用語法に従って、5員環ペンタサイクルの窒素原子に隣接する炭素原子の立体配置は、Zが、式(A)、式(B)、式(C)または式(E)を表すならば、好ましくはSであり、これに対して、Zが式(D)を表すならば、好ましくはRである。

【0011】

本発明の説明において、用語「C₁₋₄アルキル」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチルまたはイソブチルのような、1個~4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。

40

【0012】

用語「C₁₋₄アルコキシ」は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシまたはイソブトキシのような、1個~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を意味する。

【0013】

用語「C₂₋₅アルコシカルボニル」は、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、sec-ブトシカルボニル、イソブトシカルボニルのような、2個~5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコシカルボニル基を意味する。

【0014】

50

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0015】

用語「C₁₋₄アルキレンジオキシ」は、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、ブチレンジオキシのような、1個～4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレンジオキシ基を意味する。

【0016】

用語「C₂₋₅アルキルカルボニル」は、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニルまたはブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニルまたはイソブチルカルボニルのような、2個～5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルカルボニル基を意味する。

10

【0017】

一般式(I)の化合物の大きな群には、Rの意味が前記で定義された通りであり、Bが、式(1)、式(2)、式(4)または式(5)を表し、Zが、式(A)、式(B)または式(D)を表す化合物がある。

【0018】

この群に由来するこのような化合物には、例えば、下記の化合物がある：

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-{N-[3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}ピロリジン-2-カルボニトリル

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(N-{3-[(3-ニトロベンジル)アミノ]-1-アダマンチル}グリシル)ピロリジン-2-カルボニトリル

20

N-(3-{[2-(2-シアノ-(2S)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミノ}-1-アダマンチル)-4-メトキシベンズアミド

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-ピリミジン-2-イル-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)exo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-ピリミジン-2-イル-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)endo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-メチル-8-ピリミジン-2-イル-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)exo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

30

(2S,4S)-4-フルオロ-1-{N-[3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}ピロリジン-2-カルボニトリル

(4R)-3-{N-[3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}-1,3-チアゾリジン-4-カルボニトリル

(4S)-3-{N-[3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}-1,3-オキサゾリジン-4-カルボニトリル

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-{N-[3-(1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}ピロリジン-2-カルボニトリル

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-{N-[3-ピラジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}ピロリジン-2-カルボニトリル

40

(2S)-1-(N-{3-[(4-シアノフェニル)アミノ]-1-アダマンチル}グリシル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル

6-[(3-{[2-(2-シアノ-(2S)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミノ}-1-アダマンチル)アミノ]ニコチノニトリル

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}-1-アダマンチル)グリシル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(2S,4S)-4-フルオロ-1-[N-(3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アミノ}-1-アダマンチル)グリシル]ピロリジン-2-カルボニ

50

トリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 1 - (N - { 3 - [(1 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - (キノリン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - { N - [3 - (キノリン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル 10

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - { N - [3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - { N - [3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(4R) - 3 - { N - [3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル) グリシル } - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - カルボニトリル 20

(2S) - 1 - (N - { 3 - [(4 - シアノベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ } - 1 - アダマンチル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(3 - フルオロベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 - アダマンチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル 30

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(ピリダジン - 3 - イルメチル) アミノ] - 1 - アダマンチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - { 3 - [(1, 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) アミノ] - 1 - アダマンチル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

4 - クロロ - N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) ベンズアミド

N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) - 3 - フルオロベンズアミド

(2E) - N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) - 3 - フェニルアクリルアミド 40

N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド

(2S) - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) endo - アミノアセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

6 - (9 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 3 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 3 - イル) 50

ピリダジン - 3 - カルボニトリル

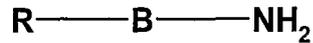
(2 S) - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) グリシル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル。

【 0 0 1 9 】

本発明による一般式 (I) の化合物 (式中、R、BおよびZの意味は上記で定義された通りである) は、一般式 (I I) の環状の第一級アミン :

【 0 0 2 0 】

【 化 1 5 】



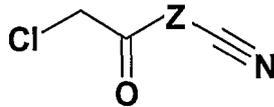
10

(II)

を、一般式 (I I I) のクロロアセチル誘導体 :

【 0 0 2 1 】

【 化 1 6 】



20

(III)

(式中、Zの意味は上記で定義された通りである)

によりアルキル化することによって調製することができ、また、所望する場合には、得られる化合物はこの塩または溶媒和物に変換される (スキーム 1) 。

【 0 0 2 2 】

アルキル化の過程において、一般式 (I I) の環状の第一級アミンは等モル量でまたは僅かに過剰で加えられ、生じる塩化水素が、様々な酸結合剤によって、好ましくは、塩基によって、例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、または、スカベンジャー樹脂、すなわち、ポリマーに結合した 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチルペル

30

ヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン (P B E M P)、ポリマーに結合したジエチルアミン (P S - D I E A) などによって結合される。

【 0 0 2 3 】

この反応は、一般には、アセトニトリル中、アルコール中、テトラヒドロフラン中またはジオキサン中において 2 5 ~ 7 5 の間の温度で行われる。

【 0 0 2 4 】

一般式 (I I) の第一級アミンは、成分 B が式 (2)、式 (3)、式 (4) または式 (5) を表す場合、2工程の合成で調製される (スキーム 2)。最初の工程において、アシルアミド側鎖を含有する出発する環状の第二級アミン、すなわち、一般式 (I V) の化合物 :

40

【 0 0 2 5 】

【 化 1 7 】



(IV)

(式中、Yはアセチル基または tert - ブトキシカルボニル基を表す)

を、基 R を含有する化合物と反応させ、従って、これにより、一般式 (V) の化合物 :

【 0 0 2 6 】

50

【化18】



(V)

を形成させる。

【0027】

Rがアリール基またはヘタリール基を表す場合、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘタリール（好ましくは、臭化アリールもしくは臭化ヘタリールまたは塩化アリールもしくは塩化ヘタリール）がこのアリール化反応のために使用される。このアリール化は、70 ~ 140 の間で、極性のプロトン性溶媒または非プロトン性溶媒において、一般には、アルコール（エタノール、n-ブタノール、n-ペンタノール）中で行われるか、又は、溶媒の非存在下、過剰のアミンまたはDBUを酸結合剤として使用して電子レンジ内で行われる。このアリール化はまた、ナトリウムアルコラートを酸結合剤として、また、パラジウム錯体を触媒として使用して、非プロトン性溶媒または極性溶媒において、25 ~ 110 の間の温度で、好ましくは、トルエン中またはジメトキシエタン中で行われる（J. Org. Chem., 2000, 65, 1158）。

10

【0028】

RがR^{1a}R²-CH基またはR^{1b}-CO基を表す場合、一般式(IV)の化合物（式中、Yはアセチル基またはtert-ブトキシカルボニル基を意味する）が、一般には約0で、無機塩基または有機塩基（好ましくはトリエチルアミン）を酸結合剤として使用して、一般式R^{1a}R²-CHXまたは一般式R^{1b}-COX（式中、Xは脱離基（好ましくはクロロ原子またはプロモ原子）を意味する）の誘導体と反応させられる。

20

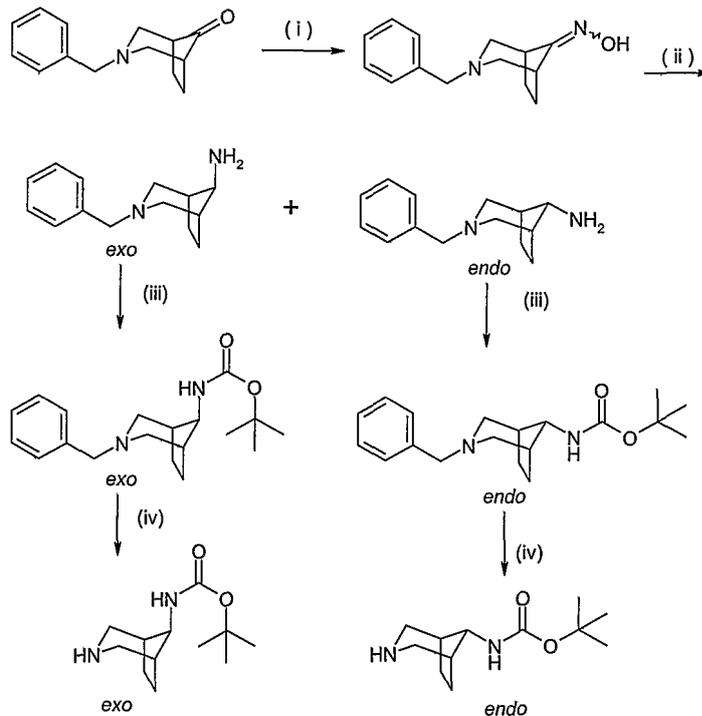
【0029】

一般式(IV)の化合物は、文献と同様の方法によって、数工程で調製される。成分(B)が式(2)または式(3)の基を表す場合、出発物質は3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-オン(N-ベンジルカンフィジン-8-オン; J. Med. Chem., 1994, 37, 2831)である。この出発物質から、所望の化合物が4工程で調製される。第2工程で得られる異性体の生成物はexo生成物およびendo生成物についてカラムクロマトグラフィーによって分離され、これらはさらに、同じ方法で反応させられる：

30

【0030】

【化19】



10

20

(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; (ii) $\text{Na}/n\text{-}\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$; (iii) Boc_2O ; (iv) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$;

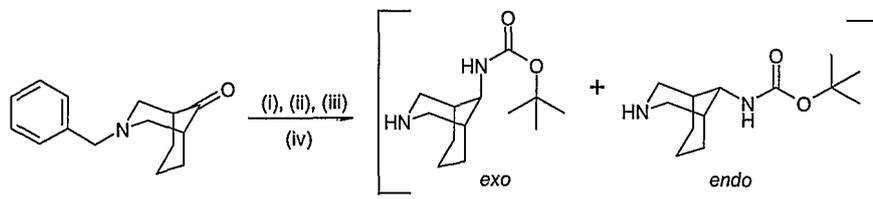
【0031】

成分(B)が式(4)の基を表す場合、出発物質は3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オン(J. Med. Chem., 1994, 37, 2831)である。上記の反応系列に従って、本発明者らは、exo/endo生成物を分離するのにどの段階でも成功せず、合成が終了したとき、得られる生成物は常にこれら2つの異性体を含むしていた：

【0032】

30

【化20】



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; (ii) $\text{Na}/n\text{-}\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$; (iii) Boc_2O ; (iv) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$;

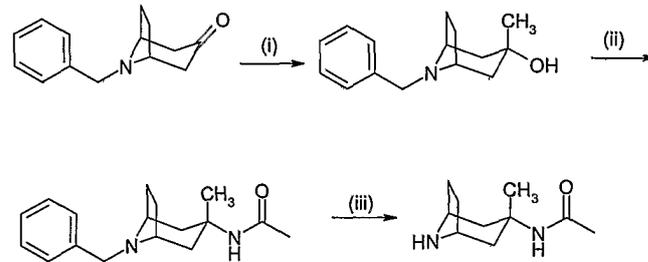
40

【0033】

成分(B)が式(5)の基を表す場合、出発物質は8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(J. C. S. Perkin I., 1997, 1307)である。この出発物質から、位置選択的なグリニャール反応で、8-ベンジル-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-exo-オールが形成され、これから、文献と同様にして、exo-アセトアミド誘導体をリッター反応(Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1297)で得ることができ、これは、脱ベンジル化の後で、所望の化合物をもたらす：

【0034】

【化 2 1】



(i) MeMgBr; (ii) MeCN, cc.H₂SO₄; (iii) H₂/Pd-C;

10

【0035】

一般式(V)の得られた化合物から、成分(B)が、式(2)、式(3)、式(4)または式(5)の基を表す場合、Y保護基が酸性条件下で切断され、従って、これにより、一般式(II)の化合物が得られる。加水分解が、好ましくは、0 ~ 30 の間の温度でジクロロメタン溶液中でトリフルオロ酢酸によって行われるか、又は、25 ~ 78 の間の温度で塩酸溶液中またはエタノール性塩化水素溶液中で行われる。

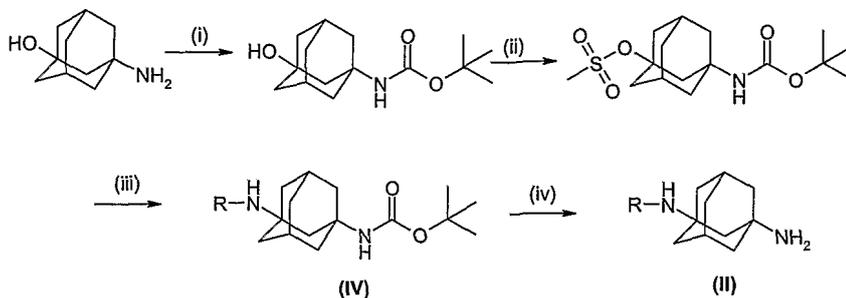
【0036】

成分(B)が式(1)の基を表す場合、一般式(II)の化合物を2つの異なる出発物質から調製することができる。1つは3-ヒドロキシ-1-アミノアダマンタン(Pharm. Chem. J. (Engl. Trans.), 1990, 24, 35)であり、これから、アミノ基を保護した後で、tert-ブトキシカルボニル誘導体が調製され、この後、ヒドロキシ基を塩化メチルにより処理して、メチルオキシ誘導体を得られる。脱離基の優れた脱離能を利用して、この化合物は2-アミノ-複素環と、好ましくは非プロトン性溶媒において、または、溶媒非存在下、100 ~ 140 で反応させられ、これにより、一般式(IV)の化合物が得られ、これは、ジクロロメタン中において0 ~ 30 でのトリフルオロ酢酸による処理の後、一般式(II)の化合物を与える：

20

【0037】

【化 2 2】



(i) Boc₂O; (ii) MsCl; (iii) R-NH₂; (iv) TFA

30

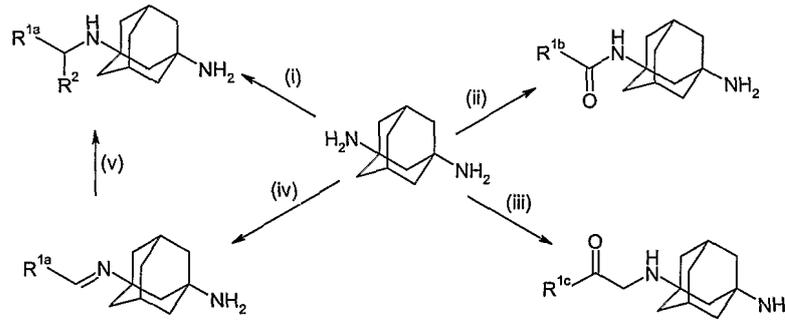
【0038】

もう一方の出発物質は1,3-ジアミノアダマンタン(Ber., 1941, 74, 1769)であり、これは、アシル化の後、アルキル化の後、または、シッフ塩基形成および還元によって、一般式(II)の化合物を与える：

【0039】

40

【化23】



(i) $R^{1a}R^2OTs$; (ii) $R^{1b}COCl$; (iii) $RCOCH_2Br$; (iv) $R^{1a}CHO$; (v) $NaBH_4$;

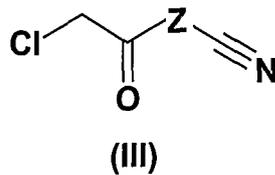
10

【0040】

一般式 (I I I) のクロロアセチル化合物 (式中、Z は、式 (A)、式 (B)、式 (C)、式 (D) または式 (E) を表す) が 4 工程の合成で調製される (スキーム 3)。

【0041】

【化24】



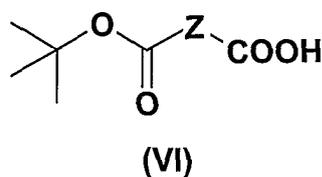
20

【0042】

出発物質は、窒素が tert - ブトキシカルボニル基で保護された N 含有の五員環カルボン酸、すなわち、一般式 (V I) の化合物である :

【0043】

【化25】



30

(式中、Z の意味は上記で定義された通りである)。

(2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) プロリン (Z = 成分 (C)) および (4 R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (Z = 成分 (D)) を購入することができ、(2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 , 4 - ジフルオロプロリン (Z = 成分 (A))、(2 S , 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロプロリン (Z = 成分 (B)) および (4 S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボン酸 (Z = 成分 (E)) を合成することができる (Tetrahedron Lett .、1998、39、1169 ; および、Tetrahedron、1994、50、13493)。

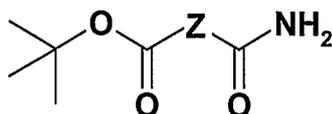
40

【0044】

最初の工程において、混合無水物が、ピバロイルクロリドまたは tert - ブトキシカルボニルクロリドを用いて調製され、この後、一般式 (V I I) のカルバモイル誘導体 :

【0045】

【化26】



(VII)

(式中、Zの意味は上記で定義されたのと同じである)
 が、アンモニア水を用いて形成される。この反応は、好ましくは、ハロゲン化溶媒 (CHCl₃、CH₂Cl₂) 中において15で行われる。

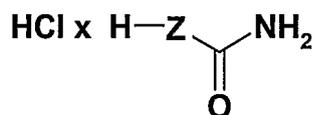
10

【0046】

第2工程において、tert-ブトキシカルボニル基がエタノール性塩化水素溶液によって切断される。加水分解が0~25で行われ、一般式(VIII)のカルボキサミドの塩酸塩が得られる：

【0047】

【化27】



(VIII)

20

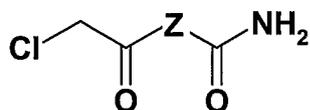
(式中、Zの意味は上記で定義されたのと同じである)。

【0048】

一般式(VIII)の得られた五員環の飽和カルボキサミドが、第3工程において、好ましくは、0においてハロゲン化溶媒 (CHCl₃、CH₂Cl₂) 中でクロロアセチルクロリドによりアシル化されて、一般式(IX)のクロロアセチルカルボキサミド誘導体得られる：

【0049】

【化28】



(IX)

30

(式中、Zの意味は上記で定義されたのと同じである)。

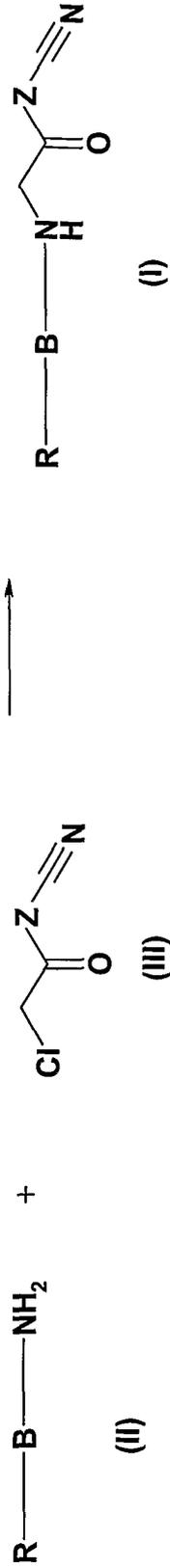
【0050】

第4工程において、一般式(IX)のクロロアセチルカルボキサミド誘導体(式中、Zの意味は上記で定義された通りである)が脱水されて、一般式(III)のクロロアセチルシアノ誘導体得られる。脱水は、一般には、還流温度においてジクロロメタン中でホスホリルクロリドを用いて行われるか、または、DMFの存在下、0未満の温度でオキサリルクロリドを用いて行われる。

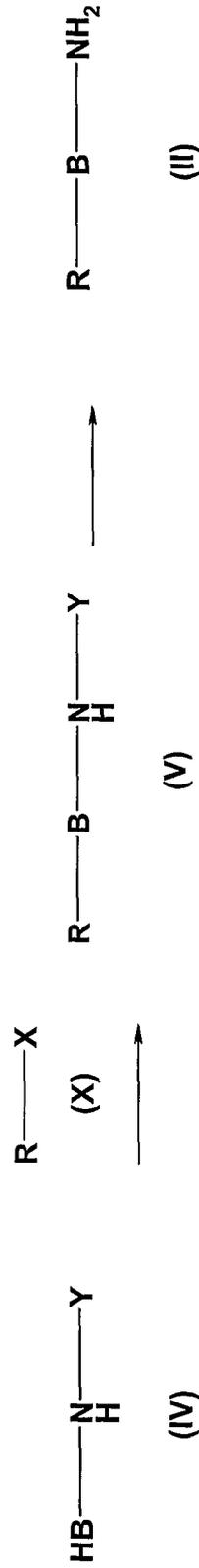
40

【0051】

【化 2 9】



ステップ 1.



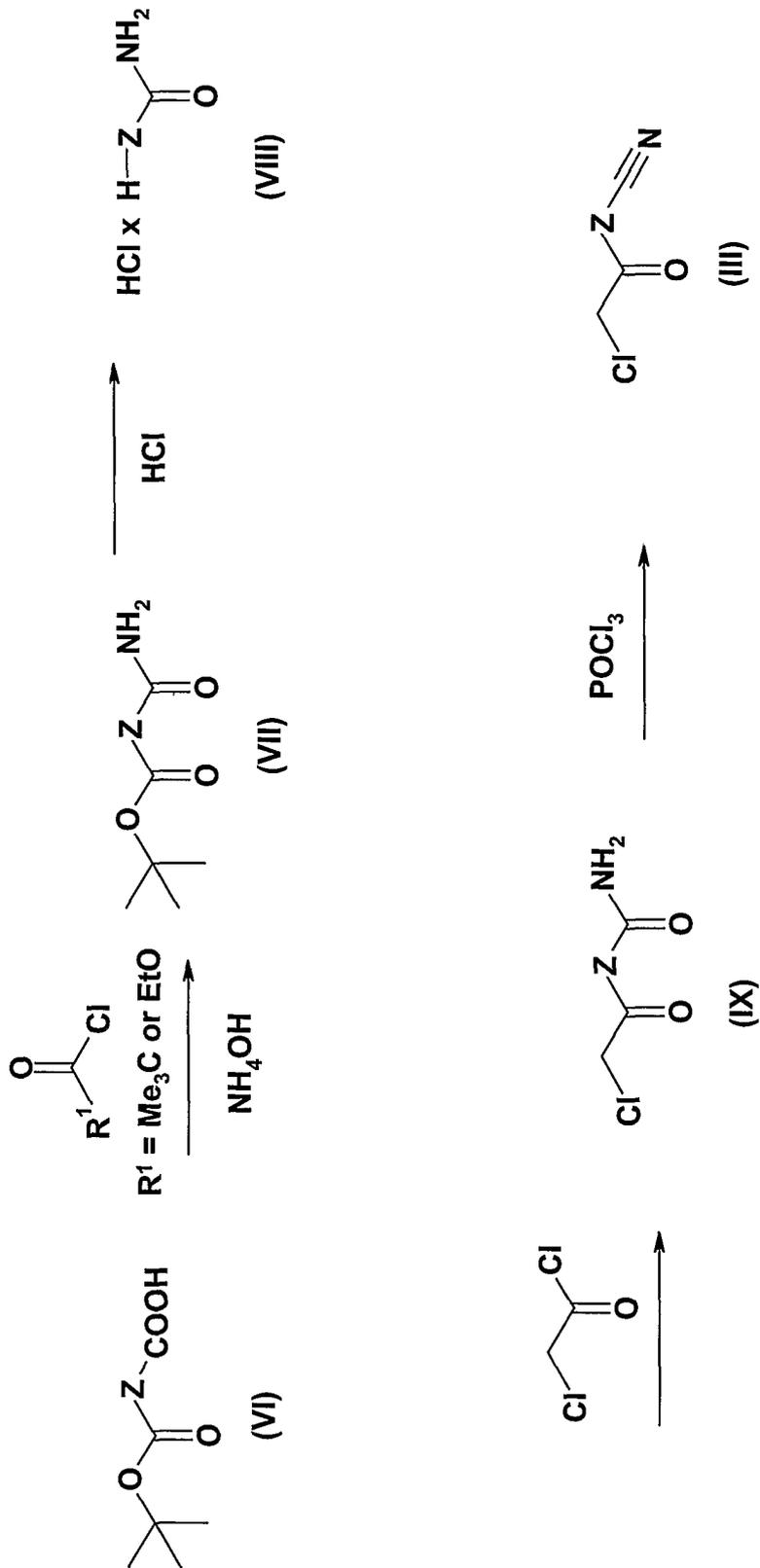
ステップ 2.

10

20

30

40



ステップ 3.

10

20

30

40

【 0 0 5 2 】

生物学的研究

一般式 (I) を有する化合物の DPP - IV 酵素阻害活性が下記の方法によって測定された :

アッセイの適用条件 :

【 0 0 5 3 】

【表1】

DPP-IV 源:	CaCo/Tc-7 細胞からの可溶化粗抽出物 含有量:0.8 から 1.0 μ g/アッセイ	
基質:	H-Gly-Pro-AMC (Bachem)	
反応:	37°Cでサンプルとともに1時間のプレインキュベーション、37°Cで30 分の反応時間	
停止溶液:	1M 酢酸 Na 緩衝液(pH=4.2)	
反応混合物:	10 μ l 酵素溶液 10 μ l 試験化合物またはアッセイ緩衝液 55 μ l アッセイ緩衝液 25 μ l 基質 300 μ l 停止溶液	10
測定:	Tecan プレートリーダーによる分光蛍光分析測定 (Ex: 360nm Em: 465nm)	

【0054】

DPP-IV 酵素および H-Gly-Pro-AMC 基質の反応を、100mM Tris-HCl (pH=7.5) (アッセイ緩衝液) における 37°C での AMC (7-アミノ-4-メチルクマリン) の遊離によって記録する。AMC の標準曲線は 31.25 μ M の濃度まで直線的であり、従って、本発明者らは、形成された AMC の相対蛍光ユニット (RFU) を使用した。形成された AMC は、Tecan Spectrofluor Plus プレートリーダーによって 360nm の励起フィルターおよび 465nm の放射フィルターを使用して検出される (積分時間、30 μ s ; ゲイン、25 ; フラッシュ数、50)。これらの条件のもとで、酵素反応は少なくとも 30 分間は直線的であり、酵素依存性は 2.5 μ g のタンパク質まで直線的である (700 RFU まで)。1 μ g ~ 0.8 μ g の抽出されたタンパク質を使用して、H-Gly-Pro-AMC に対する K_m は 50 μ M である。500 μ M よりも高い基質濃度では、サンプルの希釈によって解消される蛍光検出問題 (内部フィルター効果) が生じた。

【0055】

アッセイは、37°C で 60 分のプレインキュベーション時間を使用して活性な阻害剤をできる限り効率的に検出するように設計される。アッセイは、(アッセイ緩衝液 (100mM Tris-HCl、pH=7.5) を使用して) 10 μ l の酵素溶液において 0.8 μ g ~ 1 μ g のタンパク質抽出物を、10 μ l 量における試験化合物および 55 μ l のアッセイ緩衝液 (コントロールの場合には 65 μ l のアッセイ緩衝液) を含有するウエルに加えることによって行われる。プレインキュベーション期間の後、反応が、1mM の H-Gly-Pro-AMC 基質溶液の 25 μ l を加えることによって開始させられる (250 μ M の最終濃度)。最終試験体積は 100 μ l であり、試験溶液は、試験化合物の溶液に由来する 1% の DMSO を含有する。反応時間は 37°C で 30 分であり、反応が、1M の酢酸 Na 緩衝液 (pH=4.2) の 300 μ l を加えることによって停止させられる。形成された AMC の蛍光 (RFU) が、Tecan Spectrofluor Plus プレートリーダー (30 μ s の積分時間 ; ゲイン、25 ; フラッシュ数、50) で 360nm の励起フィルターおよび 465nm の放射フィルターを使用して検出される。阻害% が、コントロールの RFU およびブランクの RFU を使用して計算される。

【0056】

IC_{50} 値は、本発明による一般式 (I) の化合物の酵素阻害作用について特徴的である。一般式 (I) の化合物は、一般には 100nM 未満である低い IC_{50} 値を示す。例えば、(2S)-1-[N-(3-ピリミジン-2-イル-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)グリシル]ピロリジン-2-カルボニトリル (実施例 40) の最終生成物は 30nM の IC_{50} 値を示し、(4S)-3-{N-[3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル}-1,3-オキサゾリジン-4-カルボ

10

20

30

40

50

ニトリル（実施例 9）の最終生成物は 21 nM の IC₅₀ 値を示し、(2S)-1-(N-{3-[(4-シアノベンジル) アミノ] -1-アダマンチル}グリシル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリル（実施例 27）の最終生成物は 16 nM の IC₅₀ 値を示す。これらの作用持続期間およびこれらの活性は治療的に好都合である。一般式 (I) の化合物、ならびに、これらの溶媒和物、異性体、塩、および、これらの塩の溶媒和物は、これ自体は知られている方法によって、すなわち、これらを 1 つ以上の医薬的に許容される支持物質または希釈剤と混合することによって、経口適用可能な医薬組成物または非経口適用可能な医薬組成物に配合することができ、単位投薬形態物として投与することができる。

【0057】

10

適切な単位投薬形態物には、経口用形態物（例えば、錠剤、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル、粉末剤、顆粒、および、経口用の溶液または懸濁物など）、舌下用形態物、口内用形態物、気管内用形態物、眼内用形態物、鼻腔内用形態物、吸入によるもの、局所用形態物、経皮用形態物、皮下用形態物、筋肉内用形態物または静脈内用形態物、直腸用形態物、ならびにインプラントが含まれる。局所適用の場合、本発明の化合物は、クリーム、ゲル、軟膏またはローションとして使用することができる。

【0058】

一例として、本発明による化合物に対する単位投薬形態物は、錠剤の形態では、下記の成分を含む：

【0059】

20

【表 2】

一般式(I)の化合物	50.0 mg
マンニトール	223.75 mg
クロスカルメロースナトリウム	6.0 mg
トウモロコシデンプン	30.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.25 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

【0060】

一般式 (I) の化合物の 1 日用量はいくつかの要因に依存しており、従って、患者の疾患の性質および重篤度、適用様式、ならびに化合物自体に依存する。

30

【0061】

下記の実施例により、一般式 (I) の化合物の調製が例示されるが、本発明の範囲は決して限定されない。

【実施例 1】

【0062】

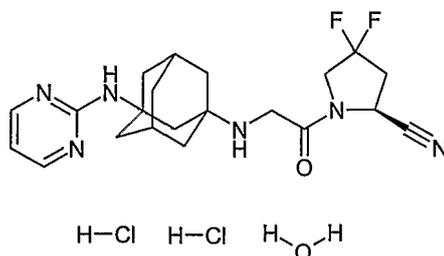
(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(N-[3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-1-アダマンチル]グリシル)ピロリジン-2-カルボニトリル二塩酸塩一水和物

一般式 (I) において、R はピリミジン-2-イル基を表し、B は式 (1) の基を表し、Z は式 (A) の基を表す。

40

【0063】

【化 30】



50

【0064】

a.) [3 - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル]カルバミン酸 tert - ブチル

一般式 (V) において、R および B の意味は上記で定義された通りであり、Y は tert - ブトキシカルボニル基を表す。

【0065】

(i) (3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル)カルバミン酸 tert - ブチル

2.51 g (15 mmole) の 3 - ヒドロキシ - 1 - アミノアダマンタン (Pharm. Chem. J. (Engl. Trans.), 1990, 24, 35) を、15 ml のジオキサン、15 ml の水および 15 ml の 1N 水酸化ナトリウム溶液からなる混合物に溶解し、この後、冷却および攪拌を行いながら、4.91 g (22.5 mmole) のジ tert - ブチルジカルボナートを加える。混合物を室温で 16 時間攪拌して、溶液を蒸発させ、残渣を 50 ml の酢酸エチルおよび 50 ml の水の混合物に溶解する。抽出および相分離の後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。蒸発後、白色の結晶性残渣を n - ヘキサンで処理して、2.61 g (65%) の生成物を得る。M.p.: 131 - 132。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (s, 9H), 1.41 (s, 2H), 1.48 (d, 4H), 1.70 (d, 6H), 2.10 (bs, 2H), 4.43 (s, 1H), 6.41 (s, 1H)。

10

【0066】

(ii) メタンスルホン酸 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 1 - アダマンチル

5.6 g (21 mmole) の (3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル)カルバミン酸 tert - ブチルを 80 ml のジクロロメタンに溶解し、4.4 ml (31.5 mmole) のトリエチルアミンをこれに加える。混合物を 0 に冷却し、1.82 ml (23.5 mmole) のメタンスルホニルクロリドを混合物に滴下して加える。反応混合物をこの温度で 45 分間攪拌し、この後、水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液で順次洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン - 酢酸エチル - クロロホルム、2 : 1 : 1) によって精製し、n - ヘキサンから結晶化して、2.9 g (40%) の生成物を得る：M.p.: 100 - 102。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.37 (s, 9H), 1.48 (s, 2H), 1.77 (q, 4H), 2.05 (t, 4H), 2.17 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 6.66 (s, 1H)。

20

30

【0067】

(iii) [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル]カルバミン酸 tert - ブチル

1.04 g (3 mmole) のメタンスルホン酸 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 1 - アダマンチルおよび 1.0 g (10.5 mmole) の 2 - アミノピリミジンの混合物を 140 で融解する。溶融物を 15 分間攪拌した後、溶融物を冷却し、カラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン - 酢酸エチル - クロロホルム、2 : 1 : 1) によって精製する。生成物は白色の結晶性物質である：0.7 g (68%)。M.p.: 163 - 165。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.36 (s, 9H), 1.52 (s, 2H), 1.71 (d, 2H), 1.86 (d, 4H), 2.07 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.49 (t, 3H), 6.58 (s, 1H), 8.22 (d, 2H)。

40

【0068】

b.) N - ピリミジン - 2 - イルアダマンタン - 1, 3 - ジアミン二塩酸塩

一般式 (II) において、R および B の意味は上記で定義された通りである。

【0069】

700 mg (2 mmole) の [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル]カルバミン酸 tert - ブチルを 25 ml の 20% エタノール性塩化水素溶液に溶

50

解する。混合物を室温で24時間攪拌し、蒸発乾固する。残渣をアセトンで処理して、白色の結晶性物質を得る：453 mg (68%)。M.p. : 301 - 304 。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.56 (q, 2H), 1.78 (s, 4H), 2.00 (q, 4H), 2.24 (s, 4H), 6.78 (t, 1H), 8.21 (br, 3H), 7.85 (br, 1H), 8.46 (d, 2H)。

【0070】

c.) (2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

一般式 (V I I) において、Z は式 (A) の基を表す。

【0071】

5.7 g (22.7 mmole) の (2S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロプロリン (Tetrahedron Lett., 1998, 39, 1169) を 57 ml のジクロロメタンに溶解し、この溶液に 3.8 ml (27.2 mmole) のトリエチルアミンを加える。得られた混合物に、-15 で、3 ml (25 mmole) のピバロイルクロリドを加え、反応混合物をこの温度で1時間攪拌し、この後、7 ml の25%アンモニア水溶液を反応混合物に滴下して加えて、攪拌をさらに1時間続ける。反応混合物を、水、1N水酸化ナトリウム溶液、次いで水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。生成物をジエチルエーテルから結晶化して、3.94 g (69%) の標記生成物を得る。M.p. : 136 - 138 。¹H-NMR (CDCl₃) : 1.48 (s, 9H); 2.3 - 2.9 (m, 3 - CH₂), 3.69 (br, 副ピーク) + 3.86 (m, 主ピーク) (5 - CH₂), 4.53 (br, 2 - CH), 6.0 (br, 主ピーク) + 6.81 (br, 副ピーク) (NH₂)。

【0072】

d.) (2S) - 4, 4 - ジフルオロプロリンアミド塩酸塩

一般式 (V I I I) において、Z は式 (A) の基を表す。

【0073】

3.93 g (15.7 mmole) の (2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを 75 ml の25%エタノール性塩化水素溶液に溶解し、室温で4時間攪拌する。得られた懸濁物に 150 ml のジエチルエーテルを加え、白色の結晶性物質をろ過して、2.55 g (87%) の標記生成物を得る：M.p. : 232 - 233 。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.43 - 2.51 (m, 副ピーク) + 2.81 - 3.05 (m, 主ピーク) (3 - CH₂), 3.71 (t, 2H, 5 - CH₂), 4.46 (t, 1H, 2 - CH), 7.81 (s, 1H,) + 8.12 (s, 1H) (NH₂), 10.12 (br, 2H, NH₂⁺)。

【0074】

e.) (2S) - 1 - (クロロアセチル) - 4, 4 - ジフルオロプロリンアミド

一般式 (I X) において、Z は式 (A) の基を表す。

【0075】

2.54 g (13.6 mmole) の (2S) - 4, 4 - ジフルオロプロリンアミド塩酸塩を 25 ml のジクロロメタンに懸濁し、4.1 ml (29.3 mmole) のトリエチルアミンをこれに加えて、この混合物に、-10 未満で、1.2 ml (15 mmole) のクロロアセチルクロリドを 20 ml のジクロロメタンに含む溶液を滴下して加える。1時間の攪拌の後、懸濁物を 450 ml の酢酸エチルに注ぎ、沈殿したトリエチルアミン塩酸塩をろ過して除く。ろ液を蒸発させ、クロロホルム - メタノールの4 : 1混合物を溶出液として使用するクロマトグラフィーによって精製する。3.0 g (97%) の無色のオイルが得られ、これは数日間の静置の後で結晶化する。M.p. : 118 - 121 。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 2.34 - 2.52 (m, 1H) + 2.66 - 2.83 (m, 1H) (3 - CH₂), 4.07 - 4.29 (m, 2H, 5 - CH₂), 4.40 (qv, 2H, CH₂Cl), 4.71 (m, 1H, 2 - CH), 7.17 (br, 1H) + 7.42 (d, 1H) (NH₂)。

10

20

30

40

50

【0076】

f.) (2S) - 1 - (クロロアセチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル

一般式 (I I I) において、Z は式 (A) の基を表す。

【0077】

10.4 g (40 mmole) の (2S) - 1 - (クロロアセチル) - 4, 4 - ジフルオロプロリンアミドを230 ml のジクロロメタンに溶解し、この溶液に13 ml (140 mmole) のリンオキシクロリドを加える。混合物を、24時間、還流下で加熱する。加熱中に溶液は黄色になり、少量の黒ずんだ樹脂もまた析出する。溶液をより大きな容器に移して、50 g の炭酸カリウムをこれに加え、1時間攪拌する。固体の塩をろ過して除く。ろ液を蒸発させて、黄色のオイルを得る。これをn-ヘキサンから結晶化する。粗生成物を70 ml のジエチルエーテルで処理して、6.0 g (56%) の白色の結晶性物質を得る。M.p.: 86 - 87 °C。¹H-NMR (CDCl₃): 2.76 - 2.98 (m, 2H, 3-CH₂), 3.92 - 4.26 (m, 2H, 5-CH₂), 4.46 (q, 2H, CH₂Cl), 5.11 (m, 1H, 2-CH)。

10

【0078】

g.) (2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - {N - [3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 - アダマンチル] グリシル} ピロリジン - 2 - カルボニトリル二塩酸塩一水和物

424 mg (1.3 mmole) のN - ピリミジン - 2 - イルアダマンタン - 1, 3 - ジアミン二塩酸塩を10 ml のジクロロメタンに懸濁し、10 ml の飽和炭酸ナトリウム溶液で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発する。残渣を10 ml のアセトニトリルに溶解し、この溶液に229 mg (1.1 mmole) の (2S) - 1 - (クロロアセチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルおよび0.42 ml (3 mmole) のトリエチルアミンを加える。混合物を室温で40時間攪拌して、蒸発させる。残渣を30 ml のジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、蒸発させる。黄色がかった残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール、6 : 1) によって精製し、生成物がオイルの形態で得られる。これはエーテル性塩酸により二塩酸塩を与える: 160 mg (29%)、m.p.: 209 から 212 °C。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.50 (d, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.88 (m, 6H), 2.11 (m, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.01 - 4.17 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 7.61 (b, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 2H)。

30

【実施例2】

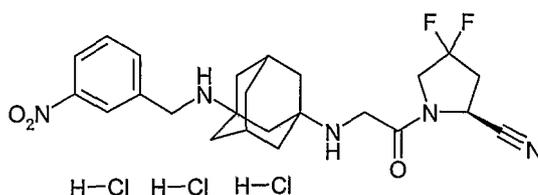
【0079】

(2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - {3 - [(3 - ニトロベンジル) アミノ] - 1 - アダマンチル} グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル三塩酸塩

一般式 (I) において、R は3 - ニトロベンジル基を表し、B は式 (1) の基を表し、Z は式 (A) の基を表す。

【0080】

【化31】



【0081】

a.) N - (3 - ニトロベンジル) アダマンタン - 1, 3 - ジアミン

一般式 (I I) において、R および B の意味は上記で定義された通りである。

50

【0082】

287 mg (1.2 mmol) の 1, 3 - ジアミノアダマンタン二塩酸塩 (Chem. Ber., 1941, 1769) を 30 ml のジクロロメタンに懸濁し、30 ml の飽和炭酸ナトリウム溶液で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して、蒸発させる。残渣を 30 ml のトルエンに溶解し、この溶液に 90 mg (0.6 mmol) の 3 - ニトロベンズアルデヒドおよび 10 mg の p - トルエンスルホン酸一水和物を加える。混合物を 2 時間にわたって還流し、この後、蒸発させて、残渣を 30 ml のメタノールに溶解し、この溶液に 114 mg (3 mmol) のホウ水素化ナトリウムを加える。室温で 16 時間の撹拌を行った後、溶液を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール - 25% アンモニア水溶液、9 : 1 : 0.05) によって精製する。生成物が粘稠性オイルの形態で得られ、これは静置後に結晶化する：93 mg (26%)。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.40 (m, 10H), 1.46 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.23 (s, 1H)。

10

【0083】

b.) (2S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - (N - {3 - [(3 - ニトロベンジル)アミノ] - 1 - アダマンチル}グリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル三塩酸塩
90 mg (0.3 mmol) の N - (3 - ニトロベンジル)アダマンタン - 1, 3 - ジアミノおよび 50 mg (0.24 mmol) の (2S) - 1 - (クロロアセチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルをアセトニトリルに溶解し、この溶液に 300 mg (0.75 mmol) のポリマー結合した 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチルペルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン (PBEMP) を加える。混合物を 70 °C で 4 時間撹拌し、この後、室温で 20 時間撹拌する。スカベンジャー樹脂をろ過して除き、ろ液を蒸発させて、残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール、6 : 1) によって精製する。形成されたオイルをエーテル性塩酸で酸性化した後、標記化合物が得られる：41 mg (29%)、m.p. : 226 から 229 °C。¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.57 (s, 2H), 1.95 (d, 8H), 2.45 (d, 4H), 2.91 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.33 (m, 4H), 5.21 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.41 (b, 2H), 9.77 (b, 2H)。

20

30

【実施例 3】

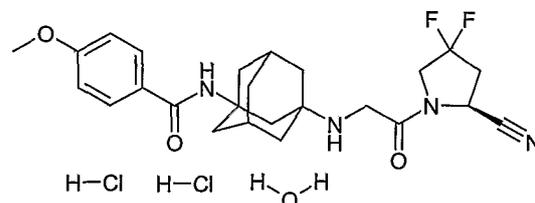
【0084】

N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル]アミノ} - 1 - アダマンチル) - 4 - メトキシベンズアミド二塩酸塩一水和物

一般式 (I) において、R は 4 - メトキシベンゾイル基を表し、B は式 (1) の基を表し、Z は式 (A) の基を表す。

【0085】

【化 3 2】



【0086】

a.) N - (3 - アミノ - 1 - アダマンチル) - 4 - メトキシベンズアミド

50

一般式 (I I) において、R および B の意味は上記で定義された通りである。

【 0 0 8 7 】

遊離塩基を、実施例 2 / a .) に記載されるように 4 8 7 m g (2 m m o l e) の 1 , 3 - ジアミノアダマンタン二塩酸塩から調製する。それを 2 0 m l のジクロロメタンに溶解し、この溶液に 2 5 3 m g (2 . 1 m m o l e) のポリマー結合したジエチルアミン (P S - D I E A) を加え、この混合物に、0 で、1 1 9 m g (0 . 7 m m o l e) の p - アニソイルクロリドを 2 0 m l のジクロロメタンに含む溶液を滴下して加える。2 4 時間攪拌した後、固体物質をろ過して除き、ろ液を蒸発させる。残渣をカラムクロマトグラフィ (クロロホルム - メタノール - 2 5 % アンモニア水溶液、9 : 1 : 0 . 1) によって精製する : 1 3 2 m g (6 3 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d ₆) : 1 . 4 1 (m , 6 H) , 1 . 8 9 (d , 6 H) , 2 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 6 . 9 6 (d , 2 H) , 7 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , 2 H) 。

10

【 0 0 8 8 】

b .) N - (3 - { [2 - (2 - シアノ - (2 S) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 1 - アダマンチル) - 4 - メトキシベンズアミド二塩酸塩一水和物

1 3 2 m g (0 . 4 5 m m o l e) の N - (3 - アミノ - 1 - アダマンチル) - 4 - メトキシベンズアミドを、実施例 2 / b .) に記載されるように、2 5 m l のアセトニトリルにおいて、3 4 0 m g (1 . 3 2 m m o l e) の P S - D I E A の存在下、8 7 m g (0 . 4 2 m m o l e) の (2 S) - 1 - (クロロアセチル) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルと反応させる。後処理およびクロマトグラフィ精製 (クロロホルム - メタノール - 2 5 % アンモニア水溶液、9 : 1 : 0 . 1) およびエーテル性塩酸による酸性化の後、標記化合物が得られる : 9 0 m g (4 6 %) 。 M . p . : 1 6 0 - 1 6 1 。 $^1\text{H-NMR}$ (D M S O - d ₆) : 1 . 6 0 (d d , 2 H) , 1 . 8 5 (m , 6 H) , 2 . 1 4 (m , 2 H) , 2 . 3 0 (m , 2 H) , 2 . 3 8 (m , 2 H) , 2 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 3 H) , 4 . 1 7 (m , 2 H) , 4 . 2 6 (m , 1 H) , 4 . 4 7 (m , 1 H) , 5 . 2 1 (m , 1 H) , 6 . 9 5 (d , 2 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , 2 H) , 9 . 4 1 (b , 2 H) , 9 . 0 2 (b , 2 H) 。

20

【 実施例 4 】

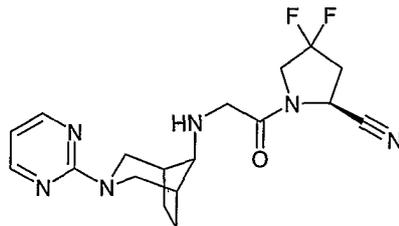
【 0 0 8 9 】

(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) e x o - アミノアセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル

一般式 (I) において、R はピリミジン - 2 - イル基を表し、B は式 (3) の基を表し、Z は式 (A) の基を表す。

【 0 0 9 0 】

【 化 3 3 】



40

【 0 0 9 1 】

a .) (3 - ピリミジン - 2 - イル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - e x o - カルバミン酸 t e r t - ブチル

一般式 (V) において、R および B は上記で定義された通りであり、Y は t e r t - ブトキシカルボニル基を表す。

【 0 0 9 2 】

50

む溶液を冷却下で加える。混合物を室温で2時間攪拌し、蒸発させ、*n*-ヘキサンから結晶化して、5.47 g (83%)を得る。M.p.: 118 - 119。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (s, 9H), 1.58 - 1.67 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 2.28 (dd, 2H), 2.45 (d, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.46 (d, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 5H)。 (MH⁺) = 317。

【0099】

(iv) 3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-exo-カルバミン酸tert-ブチル

5.4 g (17 mmole)の(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-exo-カルバミン酸tert-ブチルを50 mlのメタノールに溶解し、この溶液に1.8 gの10%パラジウム担持活性炭を加え、混合物を小加圧下(3~5 atm)で水素化する。触媒をろ過して除き、ろ液を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルおよび*n*-ヘキサンの混合物から結晶化して、3.85 g (96%)の生成物を得る。M.p.: 93 - 94。(MH⁺) = 227。

【0100】

(v) (3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-exo-カルバミン酸tert-ブチル

2.32 g (10 mmole)の3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-exo-カルバミン酸tert-ブチル、1.15 g (10 mmole)の2-クロロピリミジン、1.8 ml (12 mmole)のDBU、および20 mlのアセトニトリルからなる混合物を室温で24時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、20 mlの水を残渣に加えた後、残渣を10 mlのジクロロメタンで3回抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残渣を、ジクロロメタンの溶出液を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、1.91 g (61%)の白色の結晶性生成物を得る。M.p.: 145 - 146。(MH⁺) = 305。

【0101】

b.) 3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-exo-アミン

一般式(II)において、RおよびBの意味は上記で定義された通りである。

【0102】

2.1 g (6.9 mmole)の(3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-exo-カルバミン酸tert-ブチルを35 mlのジクロロメタンに含む溶液に、16.1 mlのトリフルオロ酢酸を加える。反応混合物を室温で攪拌し、この後、蒸発させる。pHを、冷却下、飽和炭酸ナトリウム溶液でpH = 9に調節する。この後、混合物をジクロロメタンで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残渣を*n*-ヘキサンに懸濁し、冷却後、固体物質をろ過して除き、乾燥して、0.63 g (45%)の白色結晶を得る。M.p.: 105 - 107。(MH⁺) = 205。

【0103】

c.) (2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)exo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

204 mg (1.0 mmole)の3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-exo-アミンおよび208 mg (1 mmole)の(2S)-1-(クロロアセチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリルおよび0.25 ml (1.8 mmole)のトリエチルアミンを、実施例1/g)に記載されるように、アセトニトリル中で反応させる。カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール、9:1)による精製、および、*n*-ヘキサンによる処理の後、白色の結晶性生成物が得られる: 200 mg (53%)。M.p.: 50 - 52。¹H-NMR (D

10

20

30

40

50

MSO-d₆) : 1.44 (td, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.42 (br, 1H), 2.81 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 5.08 (dd, 1H), 6.56 (t, 1H), 8.32 (d, 2H). (MH⁺) = 377.

【実施例5】

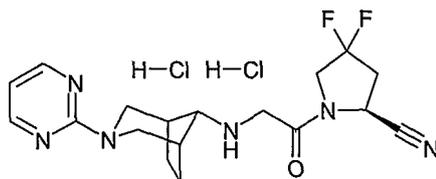
【0104】

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)endo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル二塩酸塩

一般式(I)において、Rはピリミジン-2-イル基を表し、Bは式(2)の基を表し、Zは式(A)の基を表す。

【0105】

【化36】



【0106】

a.) (3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)endo-カルバミン酸tert-ブチル

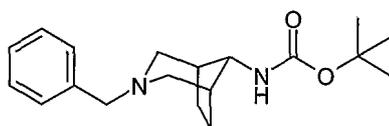
一般式(V)において、RおよびBの意味は上記で定義された通りであり、Yはtert-ブトキシカルボニル基を表す。

【0107】

(i) (3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-endo-カルバミン酸tert-ブチル

【0108】

【化37】



【0109】

ジカルボン酸tert-ブチルを用いて工程2/a./ (ii) で得られた3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-endo-アミンの1.0g (4.6mmole) から、工程2/a./ (iii) に従って、1.02g (70%) の標記生成物が得られる。M.p.: 127-129。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.37 (s, 9H), 1.53-1.57 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 2.07 (d, 2H), 2.58 (dd, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.44 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H)。 (MH⁺) = 317。

【0110】

(ii) 3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル-endo-カルバミン酸tert-ブチル

工程4/a./ (iv) に記載される方法に従って、(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-endo-カルバミン酸tert-ブチルの1.0g (3.2mmole) から、脱ベンジル化後、0.71g (98%) の標記生成物が得られる。(MH⁺) = 227。

10

20

30

40

50

【0111】

(iii) (3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-endo-カルバミン酸tert-ブチル

工程4/a/(v)に記載される方法に従って、2-クロロピリミジンを用いて0.7g(3.1mmole)の3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル-endo-カルバミン酸tert-ブチルから、0.87g(92%)の標記生成物がオイルの形態で得られる。(MH⁺)=305。

【0112】

b.) 3-(ピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-endo-アミン

一般式(II)において、RおよびBの意味は上記で定義された通りである。

【0113】

工程4/b.)に記載される方法に従って、0.87g(2.9mmole)の(3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-endo-カルバミン酸tert-ブチルから出発して、加水分解後、0.49g(83%)の標記生成物が得られる。(MH⁺)=205。

【0114】

c.) (2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-ピリミジン-2-イル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)endo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル二塩酸塩

工程4/c.)に記載される方法に従って、204mg(1.0mmole)の3-(ピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-endo-アミンおよび208mg(1mmole)の(2S)-1-(クロロアセチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボニトリルから、標記生成物が塩酸塩である塩の形態で得られる。収量:152mg(34%)、m.p.>300。¹H-NMR(DMSO-d₆):1.44(d,2H),1.98(m,2H),2.67(s,2H),2.86-3.00(m,4H),4.09-4.21(m,4H),4.38-4.48(m,3H),5.21(dd,1H),6.71(t,1H),8.39(d,2H),9.11(d,2H)。(MH⁺)=377。

【実施例6】

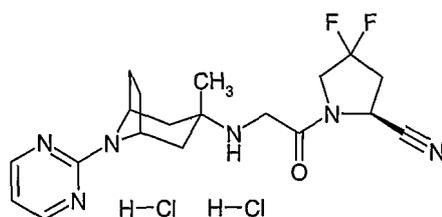
【0115】

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-[N-(3-メチル-8-ピリミジン-2-イル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)exo-アミノアセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル二塩酸塩

一般式(I)において、Rはピリミジン-2-イル基を表し、Bは式(5)の基を表し、Zは式(A)の基を表す。

【0116】

【化38】



【0117】

a.) N-(3-メチル-8-ピリミジン-2-イル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-exo-イル)アセトアミド

一般式(V)において、RおよびBの意味は上記で定義された通りであり、Yはアセチル基を表す。

10

20

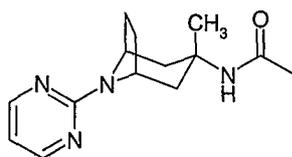
30

40

50

【0118】

【化39】

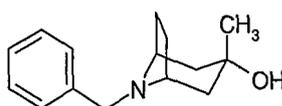


【0119】

(i) 8-ベンジル-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-*exo*-オール 10

【0120】

【化40】



【0121】

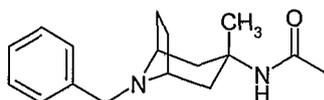
16.00 g (74 mmole) の 8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン (J. C. S. Perkin I., 1997, 1307) を 270 ml の乾燥テトラヒドロフランに含む溶液に、窒素雰囲気下において、38 ml (330 mmole) のメチルマグネシウムブロミドを、 -20°C で、シリンジを用いて滴下する。反応混合物を -20°C で 30 分間攪拌し、この後、室温にまで加温し、攪拌を 16 時間続ける。この混合物に 900 ml の飽和塩化アンモニウム溶液および 300 ml のジエチルエーテルを加える。混合および分離の後、水相を 100 ml のジクロロメタンで 3 回抽出し、ジクロロメタン相を 100 ml の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する (クロロホルム)。生成物は 5.95 g (35%) の油状物質である。 (MH^+) = 232。 20

【0122】

(ii) N-(8-ベンジル-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-*exo*-イル)アセトアミド 30

【0123】

【化41】



【0124】

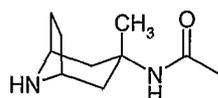
3.0 g (13 mmole) の 8-ベンジル-3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-*exo*-オールを 15 ml のアセトニトリルに溶解する。この溶液に、注意して、冷却下および攪拌下で、12.2 ml の濃硫酸 ($t < 30^{\circ}\text{C}$) を滴下し、混合物を室温で 16 時間攪拌する。反応混合物を 100 g の氷に注ぐ。溶液の pH を 50% 水酸化カリウムで pH = 10 に調節する。混合物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を濃塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、蒸発させる。残渣を n-ヘキサンおよびエーテルの混合物から結晶化して、2.11 g (59%) の白色の結晶性物質を得る。M. p. : 151 - 155 $^{\circ}\text{C}$ 。 (MH^+) = 273。 40

【0125】

(iii) N-(3-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-*exo*-イル)アセトアミド 50

【0126】

【化42】



【0127】

2.10 g (7.7 mmole) の N - (8 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - e x o - イル) アセトアミドを工程 4 / a . / (i v) に記載されるように水素化する。脱ベンジル化後、1.20 g (86%) の標記生成物が得られる。M . p . : 63 - 65 。 (M H ⁺) = 183。

10

【0128】

(i v) N - (3 - メチル - 8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - e x o - イル) アセトアミド
1.20 g (6.6 mmole) の (3 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - e x o - イル) アセトアミド、0.76 g (6.6 mmole) の 2 - クロロピリミジンおよび 1.18 ml (7.9 mmole) の DBU を、還流条件下で 8 時間にわたって n - ペンタノール中で加熱する。反応混合物を、工程 4 / a . / (v) に記載されるように後処理して、0.89 g (52%) の白色の結晶性物質を得る。M . p . : 175 ~ 176 。 (M H ⁺) = 261。

20

【0129】

b .) 3 - メチル - 8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - e x o - アミン
一般式 (I I) において、R および B は上記で定義された通りである。

【0130】

0.89 g (3.4 mmole) の N - (3 - メチル - 8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - e x o - イル) アセトアミドを 35 ml の 2 N 塩酸中で 16 時間にわたって還流する。冷却後、反応混合物を 20% 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性 (p H = 11) し、20 ml のジクロロメタンで抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、ろ過する。母液を蒸発させて、130 mg (18%) の生成物を淡黄色オイルの形態で得る。(M H ⁺) = 219。

30

【0131】

c .) (2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - [N - (3 - メチル - 8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) e x o - アミノアセチル] ピロリジン - 2 - カルボニトリル二塩酸塩

工程 4 / c .) に記載される方法に従って、110 mg (0.5 mmole) の 3 - メチル - 8 - ピリミジン - 2 - イル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル - e x o - アミンおよび 104 mg (0.5 mmole) の (2 S) - 1 - (クロロアセチル) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボニトリルから、59 mg (30%) の白色の結晶性生成物が単離される。M . p . : 169 - 172 。 ¹ H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 0.81 (s , 3 H) , 1.62 - 1.73 (m , 5 H) , 1.80 (m , 2 H) , 2.18 (d , 2 H) , 2.79 - (m , 2 H) , 3.37 - 3.45 (m , 2 H) , 4.04 (d d d , 1 H) , 4.30 (d d d , 1 H) , 4.55 (m , 2 H) , 5.09 (d d , 1 H) , 6.57 (t , 1 H) , 8.32 (d , 2 H) 。 (M H ⁺) = 391。

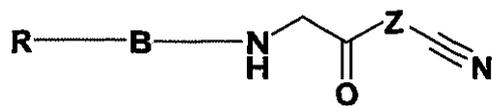
40

【0132】

一般式 (I) の下記の表 1 中の化合物が実施例 1 から実施例 6 に従って調製される。

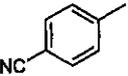
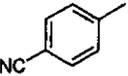
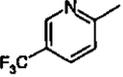
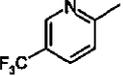
【0133】

【表 3】



(I)

表1

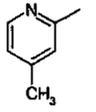
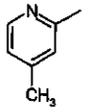
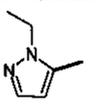
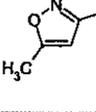
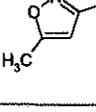
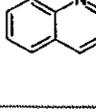
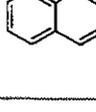
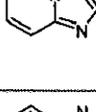
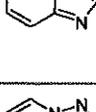
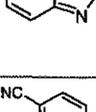
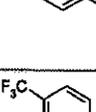
実施例	R	B	Z	融点、組成
7		(I)	(B)	151-154°C
8		(I)	(D)	75-78°C
9		(I)	(E)	205-207°C (三塩酸塩)
10		(I)	(A)	208°C (三塩酸塩)
11		(I)	(A)	227-228°C (二塩酸塩)
12		(I)	(A)	205-208°C (三塩酸塩)
13		(I)	(A)	220-221°C (三塩酸塩)
14		(I)	(A)	220°C (三塩酸塩)
15		(I)	(B)	218°C (三塩酸塩)

10

20

30

40

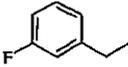
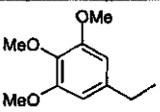
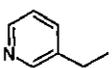
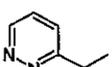
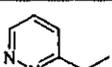
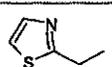
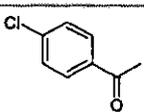
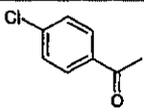
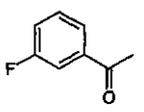
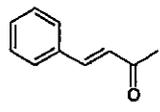
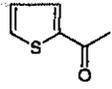
16		(1)	(A)	233-235 °C (二塩酸塩)
17		(1)	(C)	90-92°C (三塩酸塩)
18		(1)	(A)	248-249 °C (三塩酸塩)
19		(1)	(A)	209-212°C (三塩酸塩)
20		(1)	(A)	198-199°C (x 2,5 HCl)
21		(1)	(D)	192-195°C (三塩酸塩)
22		(1)	(A)	241-244°C (三塩酸塩)
23		(1)	(B)	153-154°C (三塩酸塩)
24		(1)	(A)	222-224°C (三塩酸塩)
25		(1)	(B)	86-88°C (一水和物)
26		(1)	(D)	224-227°C (三塩酸塩)
27		(1)	(A)	226-231°C (三塩酸塩)
28		(1)	(A)	226-227°C (三塩酸塩)

10

20

30

40

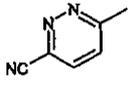
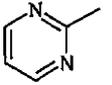
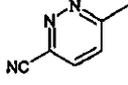
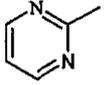
29		(1)	(A)	224-228°C (三塩酸塩)
30		(1)	(A)	221-224°C (三塩酸塩)
31		(1)	(A)	237-238°C (三塩酸塩+1,5H ₂ O)
32		(1)	(A)	242-243°C (五塩酸塩)
33		(1)	(D)	241-242°C (三塩酸塩-二水和物)
34		(1)	(A)	225-228°C (三塩酸塩)
35		(1)	(A)	178-180°C (塩酸塩-水和物)
36		(1)	(D)	185°C (塩酸塩-二水和物)
37		(1)	(A)	212-214°C (塩酸塩-二水和物)
38		(1)	(A)	191-193°C (二塩酸塩-水和物)
39		(1)	(A)	215-216°C (塩酸塩-水和物)
40		(2)	(C)	149-152°C (二塩酸塩)
41		(3)	(C)	154-155°C (塩酸塩)

10

20

30

40

42		(3)	(A)	157-160°C (塩酸塩)
43		(4)	(A)	168-170°C (二塩酸塩)
44		(4)	(A)	169-171°C (二塩酸塩)
45		(4)	(C)	153-155°C (塩酸塩)

10

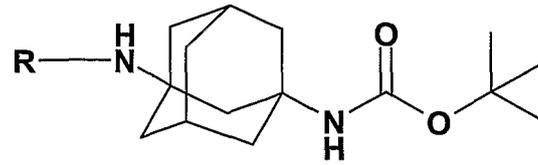
【 0 1 3 4 】

実施例 1 / a .) に概略される手順に従って、表 2 に示される一般式 (V) の化合物 (式中、B は式 (1) の基である) が調製された。

【 0 1 3 5 】

20

【表4】



(V)

表2

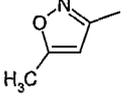
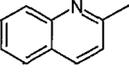
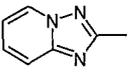
例	R	融点
2.1.		191-193°C
2.2.		169-171°C
2.3.		184-186°C
2.4.		169-171°C
2.5.		191-192°C
2.6.		149-152°C
2.7.		154-155°C
2.8.		175-177°C
2.9.		173-175°C
2.10.		115-118°C

10

20

30

40

2.11.		182-183°C
2.12.		173-175°C
2.13.		184-186°C

【 0 1 3 6 】

実施例 1 / b .)、実施例 2 / a .) および実施例 3 / a .) に概略される手順に従って、表 3 に示される一般式 (I I) の化合物 (式中、B は式 (1) の基である) が調製された。

【 0 1 3 7 】

【表5】

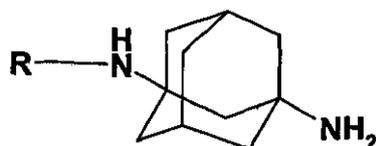


表3

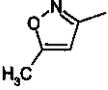
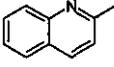
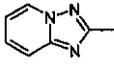
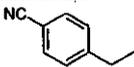
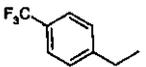
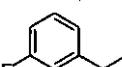
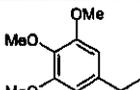
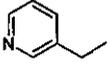
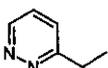
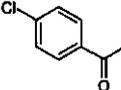
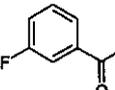
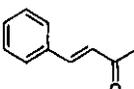
例	R	特長づけ (m. p. または ¹ H-NMR[DMSO-d ₆] による芳香族プロトン)
3.1.		8.20 (d, 1H), 8.51 (d, 1H)
3.2.		7.54 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H)
3.3.		6.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H)
3.4.		6.53 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H)
3.5.		114-115°C
3.6.		149-152°C
3.7.		154-155°C
3.8.		115-117°C
3.9.		6.52 (d, 1H), 6.95 (d, 1H)

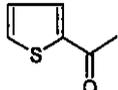
10

20

30

40

3.10.		1.15 (t, 3H), 3.87 (q, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.09 (d, 1H)
3.11.		2.19 (s, 3H), 5.71 (s, 1H)
3.12.		135-137 °C
3.13.		6.84 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.56 (d, 1H)
3.14.		108-112 °C
3.15.		7.59 (dd, 4H)
3.16.		7.26 (m, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.63 (d, 2H)
3.17.		3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 7.11 (s, 2H)
3.18.		7.30 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.50 (s, 1H)
3.19.		7.60 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 9.06 (d, 1H)
3.20.		7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)
3.21.		7.46 (dd, 2H), 7.77 (dd, 2H)
3.22.		7.32 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 2H)
3.23.		6.60 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.50 (m, 2H)

3.24.		7.10 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H)
-------	---	--

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 277/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/53 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/08 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/10 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 C 0 7 D 277/06
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/53
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/08
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/10
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アラーニ, ペーター

ハンガリー国、ハー - 1 0 2 6 ・ ブダペシュト、ピンボー・ウツツア・2 1 6 - 2 2 6

(72)発明者 バータ, イムレ

- ハンガリー国、ハー - 1 0 2 7 ・ ブダペシュト、フランケル・レオー・ウツツア・7
(72)発明者 パートリ, シヤードル
ハンガリー国、ハー - 1 2 1 4 ・ ブダペシュト、マーシヨデイク・ラコーツイ・フェレンツ・ウツツア・2 6 8 / アー
(72)発明者 ボロンカイ, イーバ
ハンガリー国、ハー - 1 1 6 2 ・ ブダペシュト、チバカーザ・ウツツア・4 2
(72)発明者 ボビ, フィリツプ
フランス国、エフ - 7 8 7 5 0 ・ マレイユ・マルリ、アブニユ・4 ・ セプタンブル、1 3
(72)発明者 カプイ, ソルターン
ハンガリー国、ハー - 1 1 1 5 ・ ブダペシュト、エテール・ウツツア・5 6 / ツ
(72)発明者 スーザン, エディト
ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、ハルギータ・ウツツア・2 1
(72)発明者 サボー, テイボール
ハンガリー国、ハー - 1 1 2 3 ・ ブダペシュト、アルコターシュ・ウツツア・2 5 ・ ハルマデイク
(72)発明者 ウルバーン - サボー, カタリン
ハンガリー国、ハー - 1 1 3 1 ・ ブダペシュト、セント・ラースロウ・ウツツア・1 5 8
(72)発明者 バルガ, マールトン
ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、バラートサーグ・ウツツア・9

審査官 富永 保

- (56)参考文献 特開昭60 - 072886 (JP, A)
特開昭62 - 030760 (JP, A)
特開平07 - 041463 (JP, A)
特表平11 - 510513 (JP, A)
特開平11 - 239730 (JP, A)
国際公開第03 / 002531 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)