

(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2011-518120

(P2011-518120A)

(43) 公表日 平成23年6月23日(2011.6.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/048 (2006.01)	C07D 491/048 CSP	2G045
A61K 31/407 (2006.01)	A61K 31/407	4B065
A61K 31/41 (2006.01)	A61K 31/41	4C050
A61K 31/4178 (2006.01)	A61K 31/4178	4C071
A61K 31/428 (2006.01)	A61K 31/428	4C072
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 118 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-550260 (P2010-550260)
 (86) (22) 出願日 平成21年3月11日 (2009. 3. 11)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年8月30日 (2010. 8. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2009/000672
 (87) 国際公開番号 W02009/112839
 (87) 国際公開日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)
 (31) 優先権主張番号 0804702. 9
 (32) 優先日 平成20年3月13日 (2008. 3. 13)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

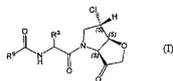
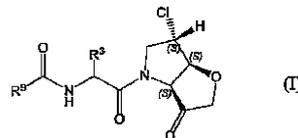
(71) 出願人 510189709
 アミュラ セラピューティクス リミテ
 ド
 イギリス国, ケンブリッジ シービー23
 8エージー, マディングリー, チャーチ
 レーン, ハイフィールド コート
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【要約】

本発明の第1の態様は、式(I)の化合物、またはその薬剤として許容可能な塩、水和物、複合体もしくはプロドラッグに関し、



式中、

R³は、シクロペンチルおよびシクロヘキシルより選択され、

R⁹は、置換された5員もしくは6員のアリアルもしくはヘテロアリアル基、または6, 5-もしくは6, 6-縮合ピリアルもしくはヘテロピリアル基である。

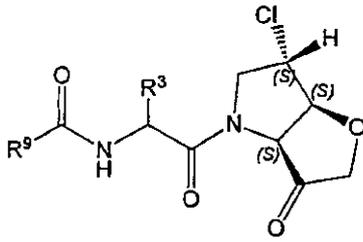
式(I)の化合物は、ヒトカテプシンSおよびKに対する驚くほど高い二重の効力を呈し、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、細胞外基質(ECM)の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛の治療

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬剤として許容可能な塩、水和物、複合体、もしくはプロドラッグであって、

【化 1】



(I)

10

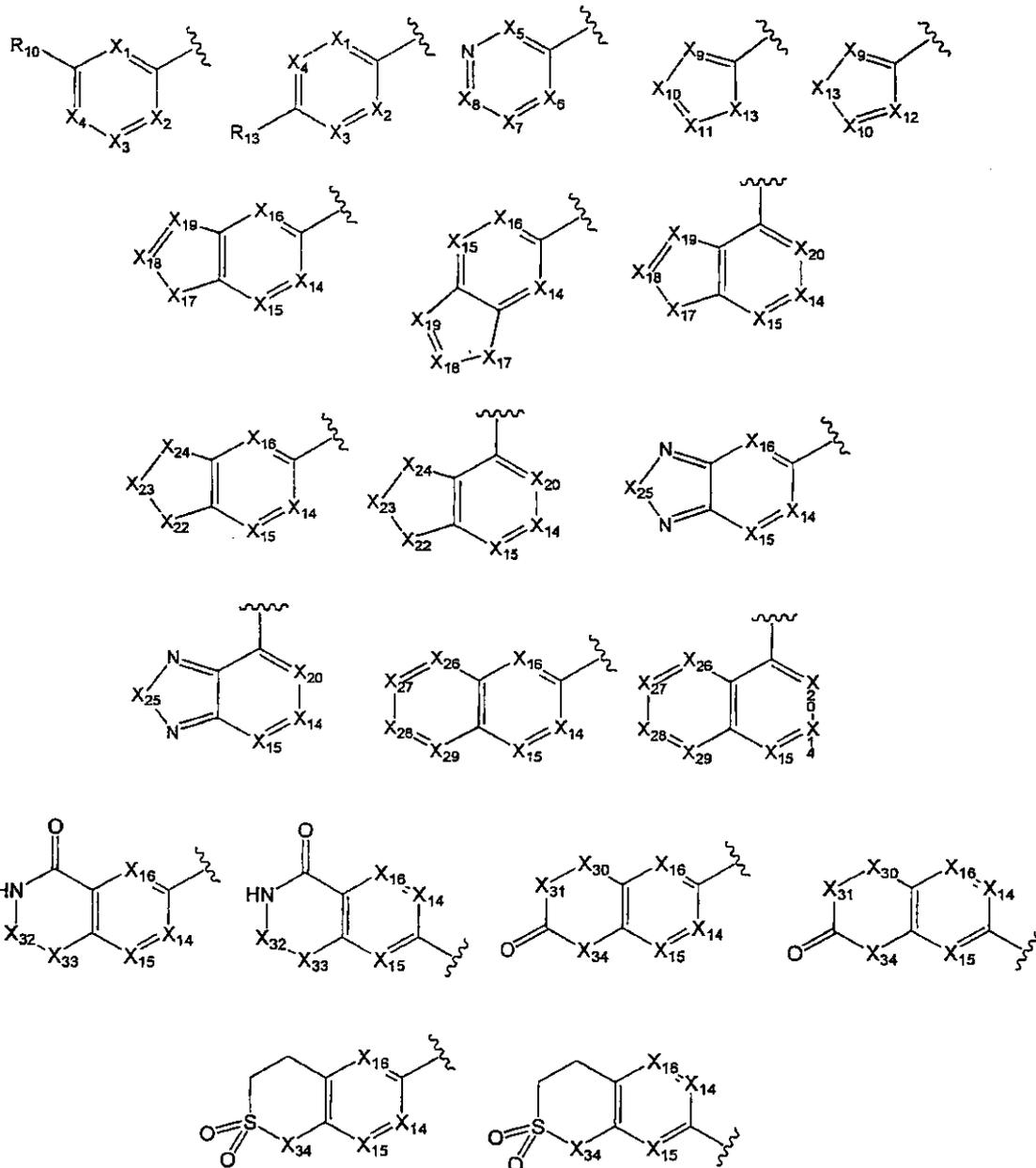
式中、

R³は、シクロペンチルおよびシクロヘキシルより選択され、

R⁹は、以下より選択され、

20

【化2】



10

20

30

40

50

式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} は、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} のうち多くとも2つが、N、C-ハロおよびC-(C₁₋₆-アルコキシ)より選択されるように、各々独立して、

CH、C-(C₁₋₆-アルキル)、C-(C₁₋₆-アルコキシ)、C-ハロおよびNより選択され、

X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 のうち多くとも1つが、N、C-ハロ、C-OHまたはC-(C₁₋₆-アルコキシ)であるように、各々独立して、

CH、C-(C₁₋₆-アルキル)、C-(C₁₋₆-アルコキシ)、C-ハロ、NおよびC-OHより選択され、

X_9 および X_{12} は、各々独立して、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - ハロ
およびNより選択され、

X₁₀およびX₁₁は、各々独立して、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - ハロ
、NおよびR₁₀より選択され、

X₁₉は、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - C (O) NH₂、C - C (O) NH (C₁₋₆ - アルキル)、C - C (O) N (C₁₋₆ - アルキル)₂、C - ハロおよびNより選択され、

X₁₈は、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - NH₂、C - N (C₁₋₆ - アルキル)₂、C - NH (C₁₋₆ - アルキル)、C - NHC (O) C₁₋₆ - アルキル、C - ハロおよびNより選択され、

または、X₁₉がCH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、もしくはC - ハロである場合、X₁₈は、さらに、C - C (O) NH₂およびC - C (O) N (C₁₋₆ - アルキル)₂より選択され、

X₁₃およびX₁₇は、各々独立して、

O、S、NHおよびN - (C₁₋₆ - アルキル)より選択され、

X₂₂およびX₂₄は、各々独立して、

CH₂、CH - (C₁₋₆ - アルキル)、O、S、NH、NMeおよびC = O
より選択され、

X₂₃は、

CH₂、CH - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルキル)₂、NHおよびNMeより選択され、

または、X₂₂あるいはX₂₄のいずれかが、C = O以外である場合、X₂₃は、さらに、C = OもしくはS(O)₂であり得、

X₂₅は、

O、S、NHおよびN (C₁₋₆ - アルキル)より選択され、

X₂₆、X₂₇、X₂₈およびX₂₉は、X₂₆、X₂₇、X₂₈およびX₂₉のうちの多くとも2つが、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - OH、C - ハロおよびNより選択されるように、各々独立して、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - OH、C - ハロおよびNより選択され、

X₃₀は、

CH₂、CH₂CH₂、NH、NMe、O、SおよびC = Oより選択され、

X₃₁は、

CH₂、NHおよびNMeより選択され、

または、X₃₀がC = O、OもしくはS以外である場合、X₃₁は、さらに、C = OもしくはOであり得、

X₃₂は、

CH₂、CH₂CH₂、NH、NMeおよびC = Oより選択され、

X₃₃は、

CH₂、NHおよびNMeより選択され、

または、X₃₂が、C = O以外である場合、X₃₃は、さらに、C = OもしくはOであり得、

X₃₄は、

NHおよびNMeより選択され、

R₁₀は、以下より選択され、

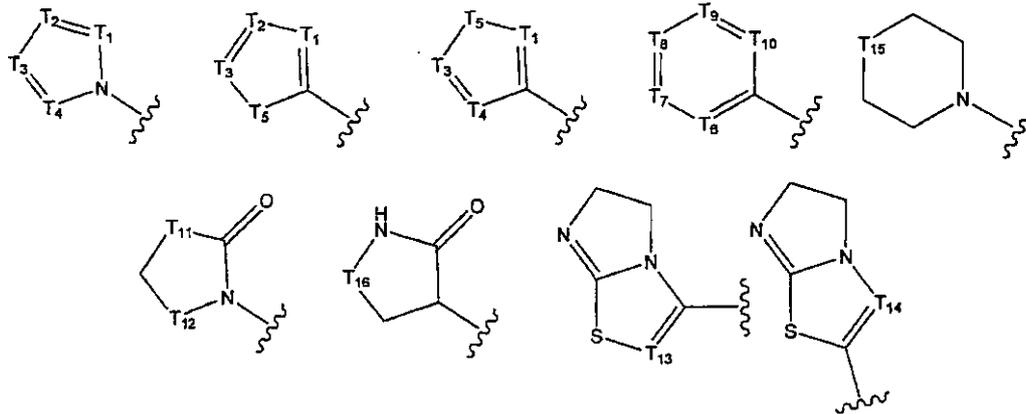
10

20

30

40

【化3】



10

式中、

T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 は、 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 のうちの多くとも1つが、 $C - (C_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $C - \text{NH}_2$ 、 $C - \text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $C - \text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})_2$ もしくは $C - \text{ハロ}$ であるように、各々独立して、

20

CH 、 $C - (C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $C - (C_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $C - \text{NH}_2$ 、 $C - \text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $C - \text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $C - \text{ハロ}$ および N より選択され、

T_5 は、

O 、 S 、 NH および $\text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ より選択され、

T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} は、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} のうちの多くとも2つが、 $C - (C_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $C - \text{NH}_2$ 、 $C - \text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $C - \text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $C - \text{ハロ}$ および N より選択されるように、各々独立して、

CH 、 $C - (C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $C - (C_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $C - \text{NH}_2$ 、 $C - \text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $C - \text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $C - \text{ハロ}$ および N より

30

選択され、

T_{11} は、

CH_2 、 NH および $\text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ より選択され、

T_{12} は、

CH_2 、 NH 、 $\text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ および $\text{C} = \text{O}$ より選択され、

T_{13} および T_{14} は、各々独立して、

CH 、 $C - (C_{1-6} - \text{アルキル})$ および $C - \text{ハロ}$ より選択され、

T_{15} は、

O 、 NH および $\text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ より選択され、

T_{16} は、

CH_2 および $\text{C} = \text{O}$ より選択され、

40

または、 R_{10} は、

H 、 $C_{1-6} - \text{アルキル}$ 、 OH 、 $C_{1-6} - \text{アルコキシ}$ 、 NO_2 、 ハロ 、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_{3-6} - \text{シクロアルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(C_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(C_{3-6} - \text{シクロアルキル})$ および $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ より選択され、

式中、 n は、0または1であり、

R^{11} は、 $C_{1-6} - \text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})C_{1-6} - \text{アルキル}$ 、 $\text{C}(\text{O})(C_{3-6} - \text{シクロアルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})$

50

O) N(C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(C₁₋₆-アルキル)、C(O)O(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(アリール)、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂(C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH(C₃₋₆-シクロアルキル)およびS(O)₂(アリール)より選択され、
R¹²は、HおよびC₁₋₆-アルキルより選択され、
R₁₃は、

C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₆-アルキル)、C(O)N(C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH(C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂NH(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH(C₃₋₆-シクロアルキル)および(CH₂)_n-NR¹⁴R¹⁵より選択され、

式中、nは、0または1であり、

R¹⁴は、H、C₁₋₆-アルキル、C(O)C₁₋₆-アルキル、C(O)(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)(アリール)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₆-アルキル)、C(O)N(C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(C₁₋₆-アルキル)、C(O)O(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(アリール)、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂(C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH(C₃₋₆-シクロアルキル)およびS(O)₂(アリール)より選択され、

R¹⁵は、HおよびC₁₋₆-アルキルより選択される、化合物、またはその薬剤として許容可能な塩、水和物、複合体、もしくはプロドラッグ。

【請求項2】

R³は、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルより選択され、

X₁、X₂、X₃、X₄、X₁₄、X₁₅、X₁₆およびX₂₀は、X₁、X₂、X₃、X₄、X₁₄、X₁₅、X₁₆およびX₂₀のうちの多くとも2つが、NもしくはC-ClもしくはC-OMeより選択されるように、独立して、

CH、CMe、C-OMe、C-F、C-ClおよびNより選択され、
X₅、X₆、X₇およびX₈は、X₅、X₆、X₇およびX₈のうちの多くとも1つが、NもしくはC-ClもしくはC-OHもしくはC-OMeより選択されるように、独立して、

CH、CMe、C-OMe、C-F、C-Cl、NおよびOHより選択され、

X₉およびX₁₂は、独立して、

CH、CMe、C-OMe、C-F、C-ClおよびNより選択され、

X₁₀およびX₁₁は、独立して、

CH、CMe、C-OMe、C-F、C-Cl、NおよびR₁₀より選択され、

れ、

X₁₉は、

CH、CMe、C-OMe、C-C(O)NH₂、C-C(O)NMe₂、C-F、C-ClおよびNより選択され、

X₁₈は、

CH、CMe、C-OMe、C-NH₂、C-NMe₂、C-NHMe、C-NHC(O)Me、C-F、C-ClおよびNより選択され、

または、X₁₉がCH、CMeもしくはC-Fである場合、X₁₈は、さらに、C-C(O)NH₂およびC-C(O)NMe₂より選択され得、

X₁₃およびX₁₇は、独立して、

O、S、NHおよびNMeより選択され、

X₂₂およびX₂₄は、独立して、

CH₂、CHMe、O、S、NH、NMeおよびC=Oより選択され、

X₂₃は、

10

20

30

40

50

- CH_2 、 CHMe 、 CMe_2 、 NH および NMe より選択され、
 または、 X_{22} あるいは X_{24} のいずれかが、 $\text{C}=\text{O}$ 以外である場合、 X_{23} は、
 さらに、 $\text{C}=\text{O}$ もしくは $\text{S}(\text{O})_2$ であり得、
 X_{25} は、
 O 、 S 、 NH および NMe より選択され
 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} および X_{29} は、 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} および X_{29} のうちの多くとも2つが、
 $\text{C}-\text{OMe}$ 、 $\text{C}-\text{Cl}$ 、 $\text{C}-\text{Br}$ および N より選択されるように、独立して、
 CH 、 CMe 、 $\text{C}-\text{OMe}$ 、 $\text{C}-\text{F}$ 、 $\text{C}-\text{Cl}$ 、 $\text{C}-\text{Br}$ および N より選
 択され、
 X_{30} は、
 CH_2 、 CH_2CH_2 、 NH 、 NMe 、 O 、 S および $\text{C}=\text{O}$ より選択され、
 X_{31} は、
 CH_2 、 NH および NMe より選択され、
 または X_{30} が $\text{C}=\text{O}$ 、 O もしくは S 以外である場合、 X_{31} は、さらに、 C
 $=\text{O}$ もしくは O であり得、
 X_{32} は、
 CH_2 、 NH 、 NMe および $\text{C}=\text{O}$ より選択され、
 X_{33} は、
 CH_2 、 NH および NMe より選択され、
 または、 X_{32} が、 $\text{C}=\text{O}$ 以外である場合、 X_{33} は、さらに、 $\text{C}=\text{O}$ もしくは
 O であり得、
 X_{34} は、
 NH および NMe より選択され、
 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 は、 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 のうちの多くとも1つが、 $\text{C}-\text{OMe}$
 $\text{C}-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}-\text{NHMe}$ 、 $\text{C}-\text{NMe}_2$ 、 $\text{C}-\text{F}$ および $\text{C}-\text{Cl}$ より選択されるよう
 に、独立して、
 CH 、 CMe 、 $\text{C}-\text{OMe}$ 、 $\text{C}-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}-\text{NHMe}$ 、 $\text{C}-\text{NMe}_2$ 、 C
 $-\text{F}$ 、 $\text{C}-\text{Cl}$ および N より選択され、
 T_5 は、
 O 、 S 、 NH および NMe より選択され、
 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} は、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} のうちの多くとも2つ
 が、 $\text{C}-\text{OMe}$ 、 $\text{C}-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}-\text{NHMe}$ 、 $\text{C}-\text{NMe}_2$ 、 $\text{C}-\text{F}$ 、 $\text{C}-\text{Cl}$ および N
 より選択されるように、独立して、
 CH 、 CMe 、 $\text{C}-\text{OMe}$ 、 $\text{C}-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}-\text{NHMe}$ 、 $\text{C}-\text{NMe}_2$ 、 C
 $-\text{F}$ 、 $\text{C}-\text{Cl}$ および N より選択され、
 T_{11} は、
 CH_2 、 NH および NMe より選択され、
 T_{12} は、
 CH_2 、 NH 、 NMe および $\text{C}=\text{O}$ より選択され、
 T_{13} および T_{14} は、独立して、
 CH 、 CMe 、 $\text{C}-\text{F}$ および $\text{C}-\text{Cl}$ より選択され、
 T_{15} は、
 O 、 NH および NMe より選択され、
 T_{16} は、
 CH_2 および $\text{C}=\text{O}$ より選択され、
 または、 R_{10} は、
 H 、 Me 、 OH 、 OMe 、 Oet 、 OiPr 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 、
 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$ および $(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$
 12 より選択され、
 式中、 n は、0または1であり、

10

20

30

40

50

R^{11} は、H、Me、アセチル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NMe_2$ より選択され、
 R^{12} は、HおよびMeより選択され、
 R^{13} は、

$C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)N(Me)_2$ 、 $C(O)NH$
(シクロプロピル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2(Me)$ 、 $S(O)_2NH(Me)$ 、 S
 $(O)_2N(Me)_2$ 、 $S(O)_2NH$ (シクロプロピル)および $(CH_2)_n - NR^{14}R^{15}$
より選択され、

式中、 n は、0または1であり、

R^{14} は、H、Me、 $C(O)Me$ 、 $C(O)Et$ 、 $C(O)$ (シクロプロピル)、 $C(O)$
Ph、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(Me)$ 、 $C(O)N(Me)_2$ 、 $C(O)NH$ (
シクロプロピル)、 $C(O)O(Me)$ 、 $C(O)O$ (シクロプロピル)、 $C(O)OP$
h、 $S(O)_2(Me)$ 、 $S(O)_2$ (シクロプロピル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2N$
H(Me)、 $S(O)_2N(Me)_2$ 、 $S(O)_2NH$ (シクロプロピル)および $S(O)_2$
Phより選択され、

R^{15} は、HおよびMeより選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 は、シクロペンチルである、請求項1または請求項2に記載の化合物。

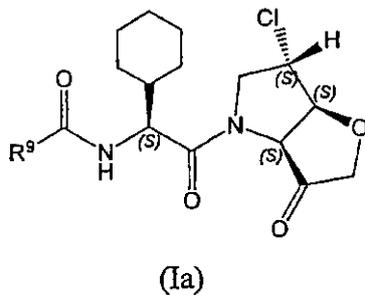
【請求項4】

R^3 は、シクロヘキシルである、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

式Iaのものであり、

【化4】



式中、 R^9 は、請求項1に定義するとおりである、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

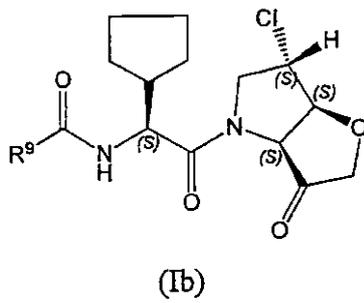
式Ibのものであり、

10

20

30

【化5】



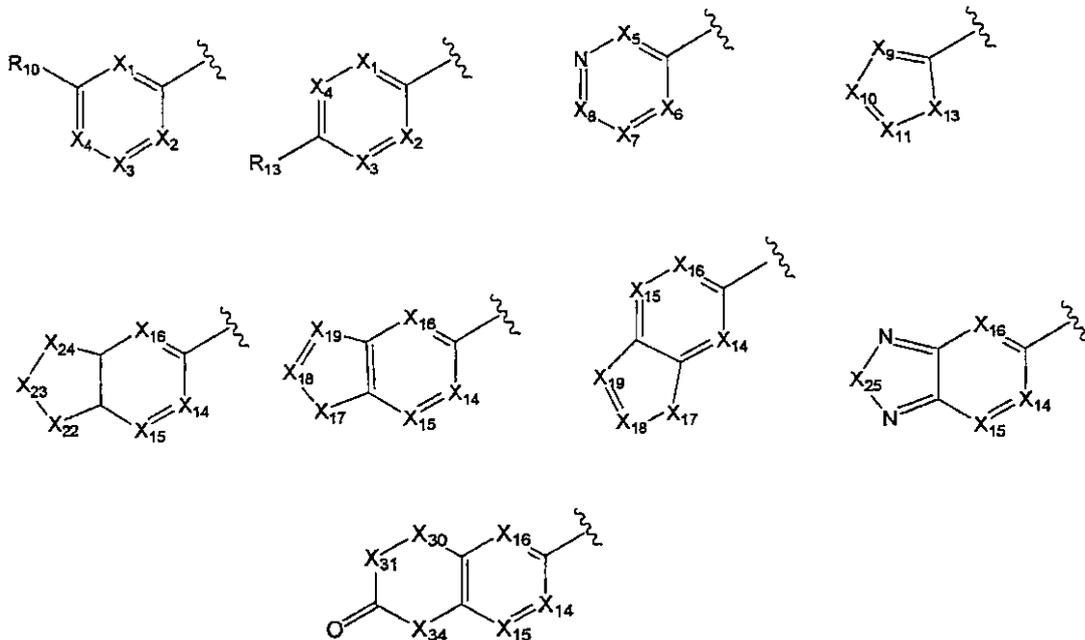
10

式中、 R^9 は、請求項1に定義するとおりである、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項7】

R^9 は、

【化6】



20

30

より選択され、

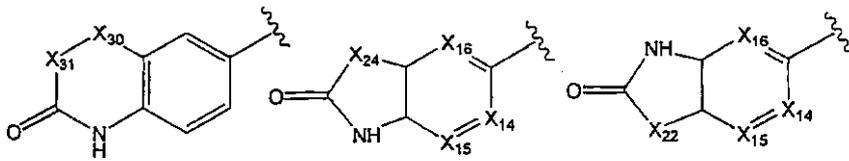
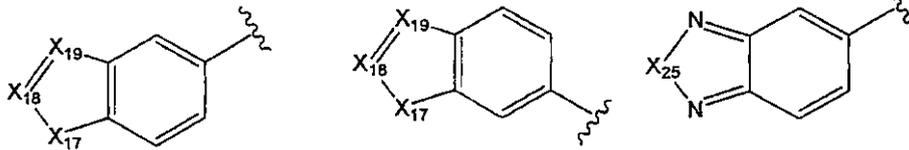
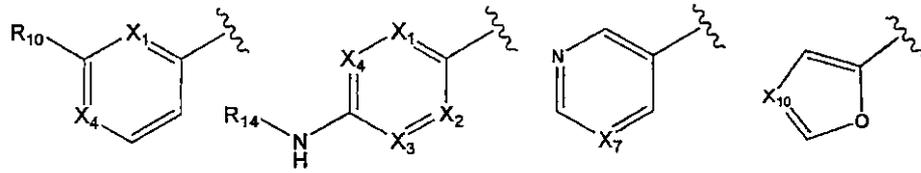
式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{22} 、 X_{23} 、 X_{24} 、 X_{25} 、 X_{30} 、 X_{31} 、 X_{34} 、 R_{10} および R_{13} は、請求項1に定義するとおりである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項8】

R^9 は、

【化 7】



10

20

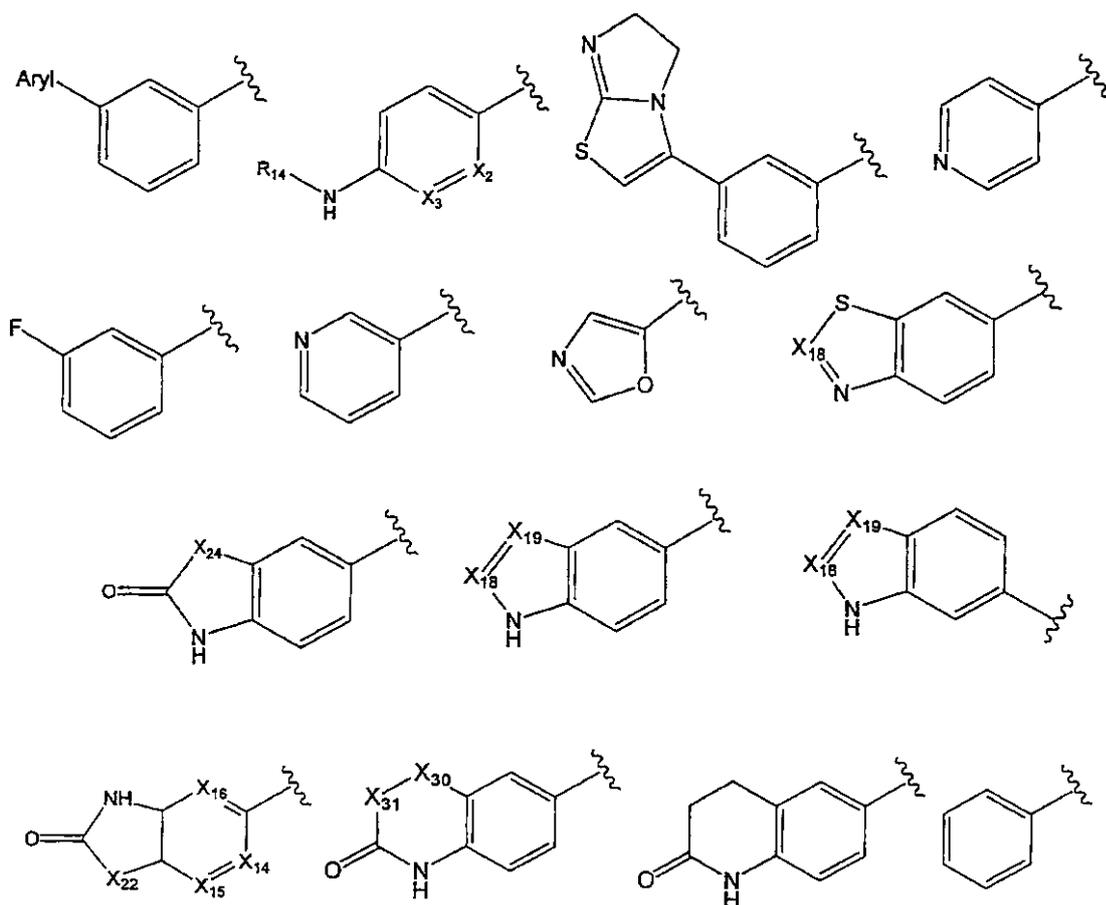
より選択され、

式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_7 、 X_{10} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{22} 、 X_{24} 、 X_{25} 、 X_{30} 、 X_{31} 、 R_{10} および R_{14} は、請求項 1 に定義するとおりである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R^9 は、

【化 8】



10

20

30

より選択され、

式中、アリール、 X_2 、 X_3 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{22} 、 X_{24} 、 X_{30} および X_{31} は、請求項1に定義するとおりであり、

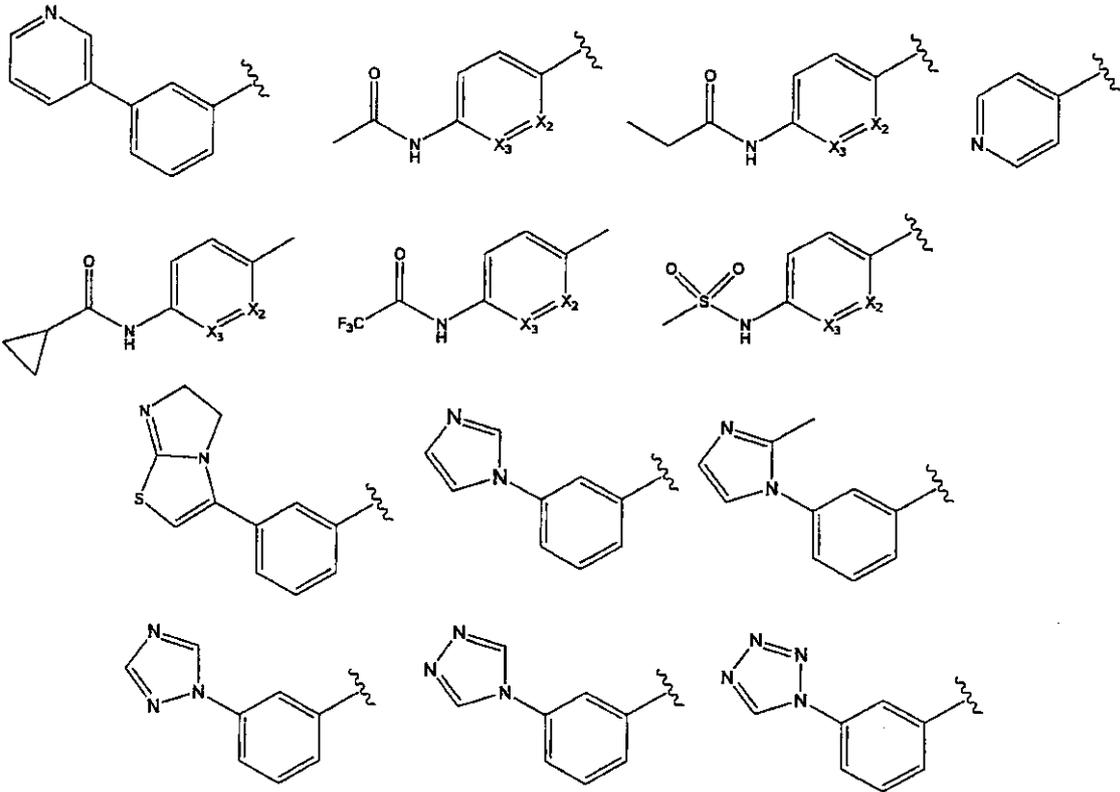
R^{14} は、 $C(O)Me$ 、 $C(O)Et$ 、 $C(O)$ (シクロプロピル)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(Me)$ 、 $C(O)N(Me)_2$ 、 $C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $C(O)O(Me)$ 、 $C(O)O$ (シクロプロピル)、 $S(O)_2(Me)$ 、 $S(O)_2$ (シクロプロピル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(Me)$ 、 $S(O)_2N(Me)_2$ 、 $S(O)_2NH$ (シクロプロピル)および $S(O)_2Ph$ より選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

R^9 は、

40

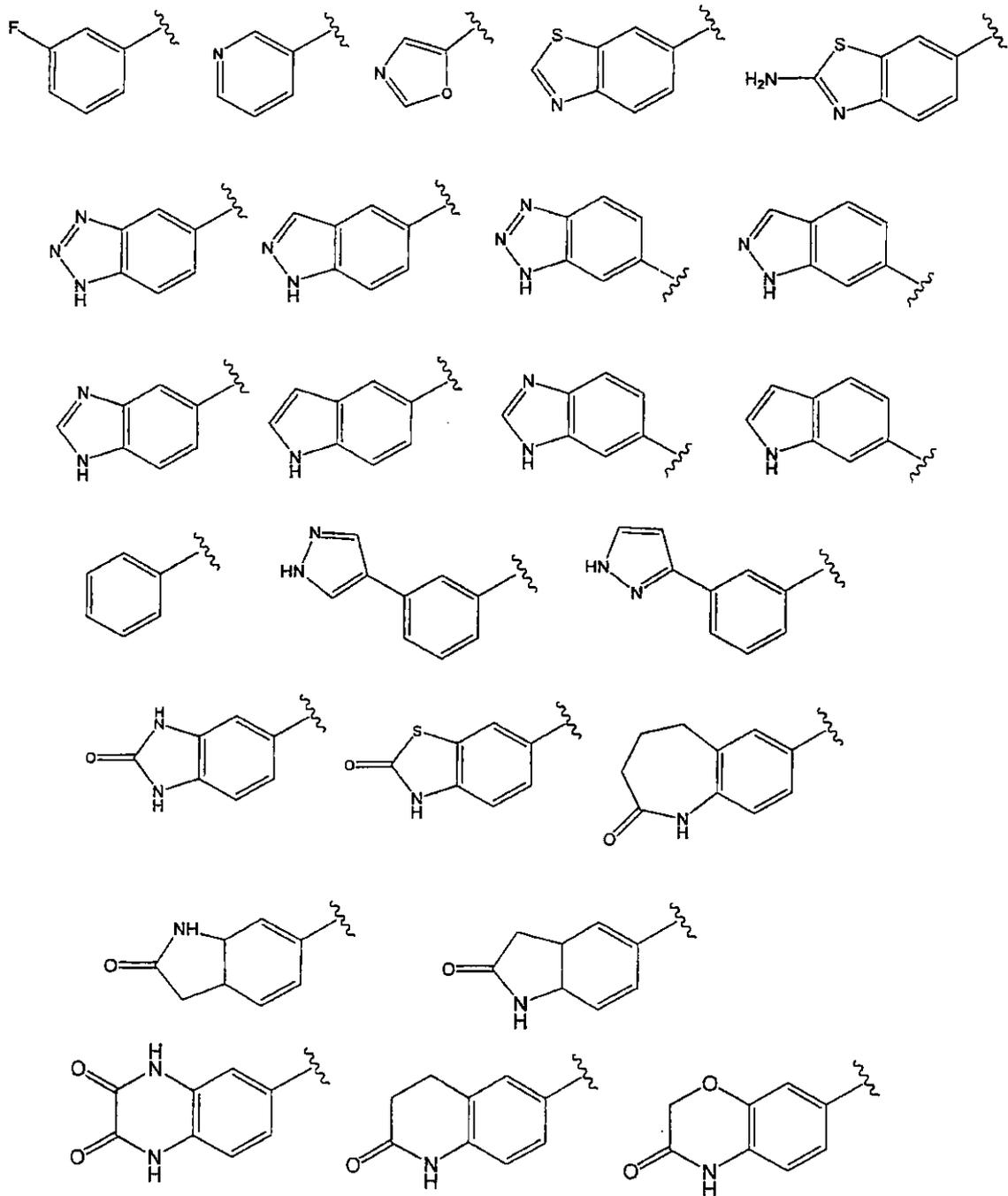
【化 9】



10

20

【化 1 0】



10

20

30

40

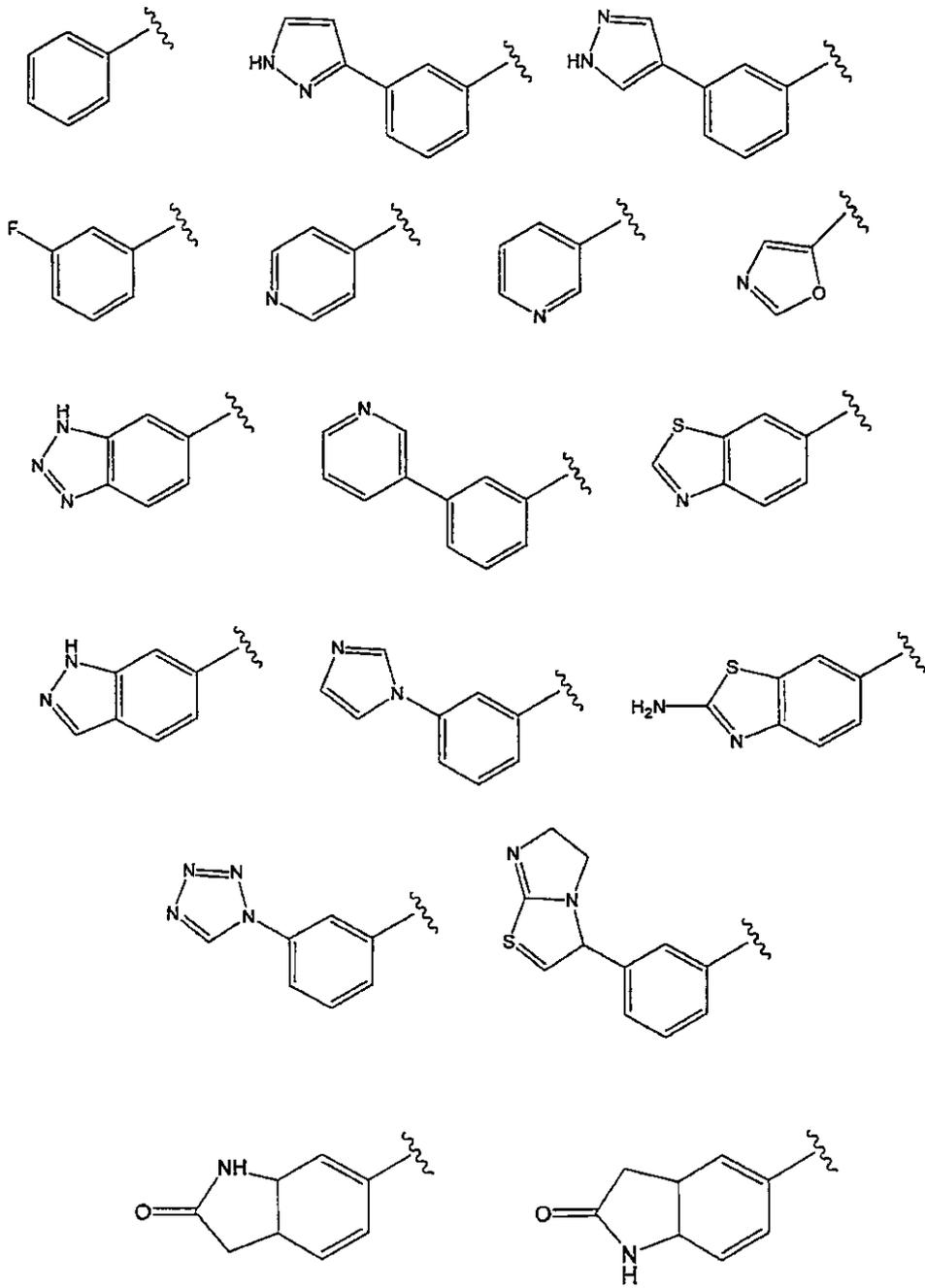
より選択され、

式中、 X_2 および X_3 は、請求項1に定義するとおりである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

R^9 は、

【化 1 1】



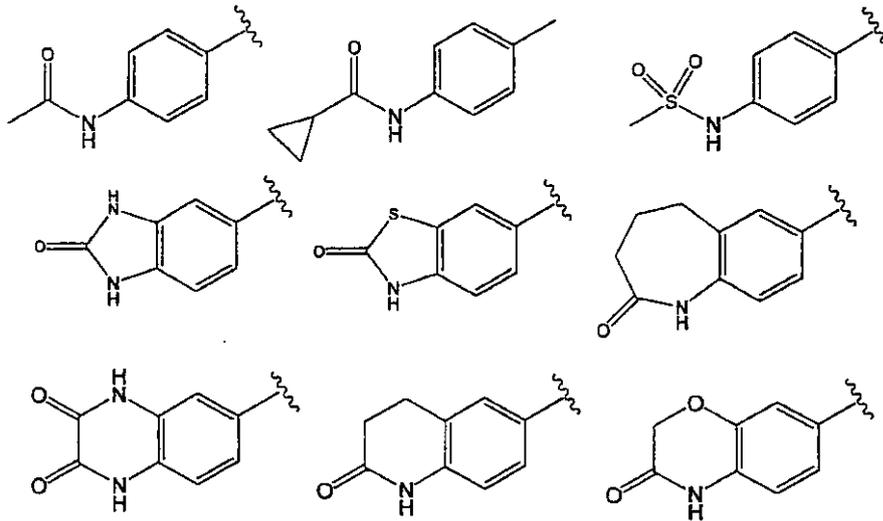
10

20

30

40

【化 1 2】



10

より選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 1 2】

以下より選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物：

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) イソニコチンアミド

30

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - フルオロベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズ
アミド

40

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

50

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール
- 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カル
ボキサミド

2 - アミノ - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシ
ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1
- シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - イндаゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
ン - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド

4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2

10

20

30

40

50

H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) イソニコチンアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - フルオロベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カル
ボキサミド

2 - アミノ - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシ
ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1
- シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
ン - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド

4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダ
ゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6
- カルボキサミド

10

20

30

40

50

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ
[b] アゼピン - 7 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 ,
4] オキサジン - 7 - カルボキサミド。

【請求項 13】

以下より選択される、請求項 12 に記載の化合物：

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド [1]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド [2]

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド [3]

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド [4]

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [5]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール
- 3 - イル) ベンズアミド [6]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド [7]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カル
ボキサミド [8]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カル
ボキサミド [9]、

2 - アミノ - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソ
ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1
- シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [10]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド [11]、

10

20

30

40

50

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド [1 2] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド [1 3]
 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド [1 4] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) イソニコチンアミド [1 5] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 3 - フルオロベンズアミド [1 6] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド [1 7] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
 ン - 6 - カルボキサミド [1 8] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
 ン - 6 - カルボキサミド [1 9] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
 カルボキサミド [2 0] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
 ン - 6 - カルボキサミド [2 1] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド [2 2] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド [2 3] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド [2 4] 、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド [2 5] 、
 4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
 オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド [2 6] 、

10

20

30

40

50

4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド [27]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド [28]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド [29]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド [30]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド [31]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド [32]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド [33]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [34]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [35]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド [36]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド [37]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド [38]、および

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド [39]。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

以下より選択される、請求項 13 に記載の化合物：

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド [2]

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド [3]

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド [4]

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [5]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 3 - イル) ベンズアミド [6]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カルボキサミド [9]、

2 - アミノ - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [10]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド [12]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド [14]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) イソニコチンアミド [15]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - フルオロベンズアミド [16]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド [17]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - カルボキサミド [18]、

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ

10

20

30

40

50

- ン - 6 - カルボキサミド [19]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
 カルボキサミド [20]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
 ン - 6 - カルボキサミド [21]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 10
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド [22]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド [23]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド [24]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン 20
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド [25]、
 4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
 オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド [26]、
 4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
 オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド [27]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド [2 30
 8]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド [2
 9]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド [30]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ 40
 シル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド [31]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
 チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダ
 ゴール - 5 - カルボキサミド [32]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
 シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダ
 ゴール - 5 - カルボキサミド [33]、
 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 50

- H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [3 4] 、
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド [3 5] 、
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド [3 6] 、
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド [3 7] 、
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド [3 8] 、 および
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド [3 9] 。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物、ならびに薬剤として許容可能な、または獣医学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、および/もしくは担体を含む、医薬組成物または獣医学的組成物。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の医薬組成物または獣医学的組成物を調製するためのプロセスであって、請求項 1 ~ 14 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物を、薬剤として許容可能な、または獣医学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、および/もしくは担体と混合するステップを含む、プロセス。

【請求項 17】

薬剤における使用のための請求項 1 ~ 14 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 、アテローム性動脈硬化症、細胞外マトリクス (ECM) の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛より選択される疾患を治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 14 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 19】

システインプロテイナーゼを阻害するための請求項 1 ~ 14 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

前記システインプロテイナーゼは、CAC1 システインプロテイナーゼである、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

前記 CAC1 システインプロテイナーゼは、カテプシン S およびカテプシン K である、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

細胞内でシステインプロテイナーゼを阻害する方法であって、前記細胞を、請求項 1 ~

10

20

30

40

50

14のうちのいずれか1項に記載の化合物と接触させるステップを含む、方法。

【請求項23】

被験体においてシステインプロテイナーゼを阻害する方法であって、前記被験体に、薬理的有効量の、請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

【請求項24】

前記システインプロテイナーゼは、CAC1システインプロテイナーゼである、請求項22または請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記CAC1システインプロテイナーゼは、カテプシンSおよびカテプシンKである、請求項24に記載の方法。

10

【請求項26】

被験体において、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、細胞外マトリクス(ECM)の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛より選択される疾患を治療するための方法であって、前記被験体に、薬理的有効量の、請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

【請求項27】

1つ以上のシステインプロテイナーゼを阻害することが可能なさらなる候補化合物を特定するためのアッセイにおける、請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物の使用。

20

【請求項28】

前記アッセイは、競合結合アッセイである、請求項27に記載の使用。

【請求項29】

前記競合結合アッセイは、請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物を、システインプロテイナーゼと接触させるステップと、請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物と、前記システインプロテイナーゼとの間の相互作用におけるいずれの変化も検出するステップとを含む、請求項28に記載の使用。

【請求項30】

治療標的として、既知または推定のシステインプロテイナーゼを検証する方法であって

30

(a) 請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物の、単離された既知または推定のシステインプロテイナーゼへの生体外結合を評価し、効力の尺度を提供するステップと、任意選択で、以下のステップのうちの1つ以上、

(b) 請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物の、標的および一般的なハウスキーピングプロテイナーゼ(例えば、トリプシン)の密接に関連する相同プロテイナーゼへの結合を評価して、選択性の尺度を提供するステップと、

(c) 請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物の存在下で、特定のシステインプロテイナーゼ活性の細胞に基づく機能的マーカを監視するステップと、

(d) 請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物の存在下で、特定のシステインプロテイナーゼ活性の動物モデルに基づく機能的マーカを監視するステップと、を含む、方法。

40

【請求項31】

治療標的としての、既知または推定のシステインプロテイナーゼの検証における、請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物の使用。

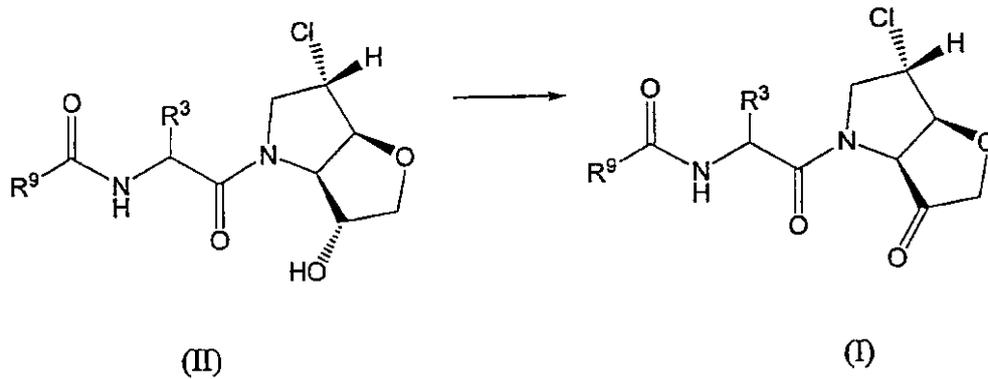
【請求項32】

関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、細胞外マトリクス(ECM)の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛より選択される疾患を治療するための請求項1～14のうちのいずれか1項に記載の化合物。

50

【請求項 33】

請求項 1 ~ 14 のうちのいずれか 1 項に記載の化合物を調製するためのプロセスであって、式 (II) の化合物を酸化剤で処理するステップを含み、
【化 13】



10

式中、 R^9 は、請求項 1 に定義されるとおりである、プロセス。

【請求項 34】

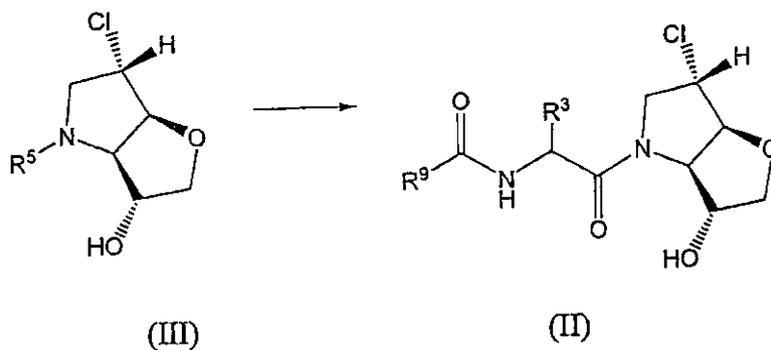
20

前記酸化剤は、デスマーチンペルヨージナンである、請求項 33 に記載のプロセス。

【請求項 35】

式 (IIIIa) ($R^5 = H$) の化合物を、式 $R^9CONHCH(R^3)COOH$ の化合物で処理することによって、式 (III) の化合物 (式中、 R^5 は、保護基または水素である) を、式 (II) の化合物に変換するステップを含み、

【化 14】



30

式中、 R^5 は、保護基または水素である、請求項 33 または請求項 34 に記載のプロセス

40

【請求項 36】

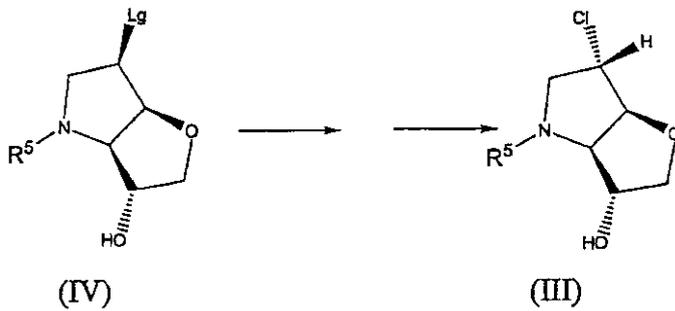
保護基 R^5 は、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フルオレン-9-イルメトキシカルボニル、1-(ピフェニル-4-イル)-1-メチルエトキシカルボニル、
、
-ジメチル3,5-ジメトキシルベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、およびトリクロロエトキシカルボニルより選択される、請求項 35 に記載のプロセス。

【請求項 37】

式 (IV) の化合物を、式 (III、 $R^5 = H$) の化合物に変換するステップを含み、

50

【化 1 5】



10

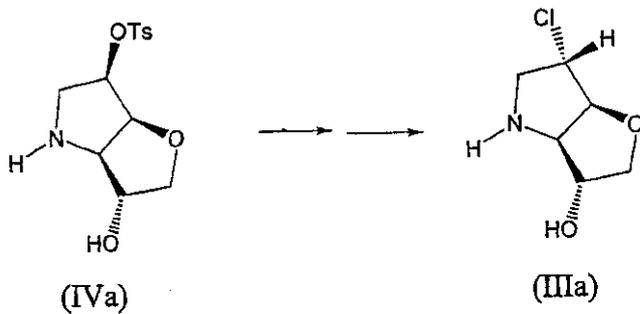
式中、Lg は、トシレートもしくはメシレート等の離脱基であり、R⁵ は、請求項 3 5 に定義されるとおりである、請求項 3 5 または請求項 3 6 に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

式 (IV a、R⁵ = H) の化合物を、式 (III a) の化合物に、または式 (IV b、R⁵ = Cbz) の化合物を、式 (III b) の化合物に変換するステップを含む、請求項 3 7 に記載のプロセス。

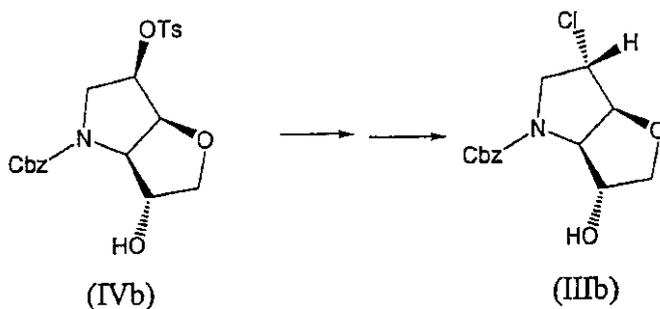
20

【化 1 6】



30

【化 1 7】



40

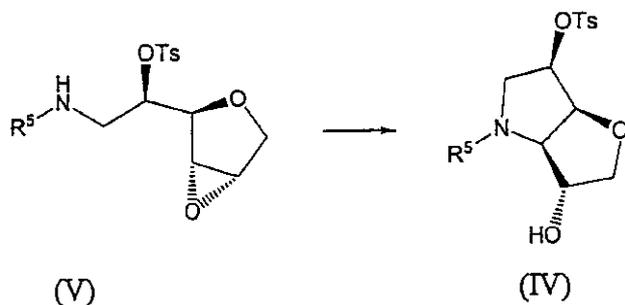
【請求項 3 9】

式 (V) の化合物を、式 (IV) の化合物に変換するステップを含む、請求項 3 7 また

50

は請求項 38 に記載のプロセス。

【化 18】



10

【請求項 40】

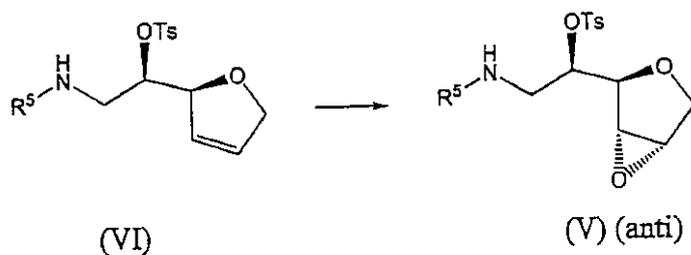
R⁵は、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) であり、パラジウム触媒の存在下で、式 (V) の化合物を水素化するステップを含む、請求項 39 に記載のプロセス。

【請求項 41】

前記式 (VI) の化合物を酸化剤で処理することによって、式 (VI) の化合物を、式 (V) の化合物に変換するステップを含む、請求項 39 または請求項 40 に記載のプロセス。

20

【化 19】



30

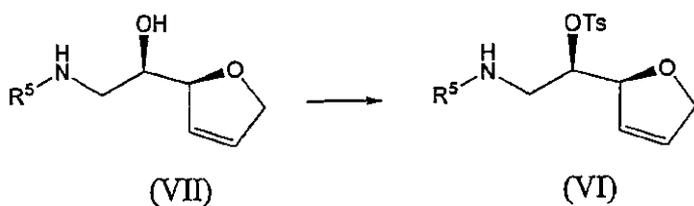
【請求項 42】

前記酸化剤は、mCPBA またはジオキシランである、請求項 41 に記載のプロセス。

【請求項 43】

式 (VII) の化合物を式 (VI) の化合物に変換するステップを含む、請求項 41 または請求項 42 に記載のプロセス。

【化 20】



40

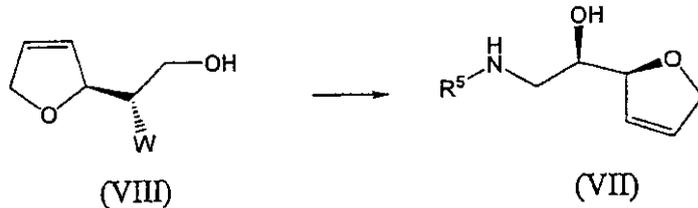
50

【請求項 4 4】

式 (V I I) の化合物を、(a) ピリジン中の塩化トシル、または (b) ジクロロメタンおよびトリエチルアミン中の塩化トシルで処理するステップを含む、請求項 4 3 に記載のプロセス。

【請求項 4 5】

式 (V I I I) の化合物を式 (V I I) の化合物に変換するステップを含み、
【化 2 1】



10

式中、W は、ハロゲンまたはトシルである、請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載のプロセス。

【請求項 4 6】

(a) 式 (V I I I) の化合物 (式中、W はハロゲンまたは O T s である) を、アンモニア水およびアルコールと反応させるステップと、

20

(b) ステップ (a) で形成された生成物を、式 (V I I) の化合物に変換するステップと、

を含む、請求項 4 5 に記載のプロセス。

【請求項 4 7】

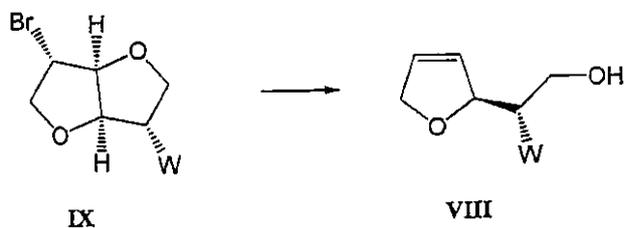
ステップ (a) および (b) は、ワンポットプロセスで行われる、請求項 4 6 に記載のプロセス。

【請求項 4 8】

前記式 V I I I の化合物を式 I X の化合物から調製する、請求項 4 5 に記載のプロセス。

30

【化 2 2】



40

【請求項 4 9】

前記式 I X の化合物をイソプロパノール水溶液中の垂鉛で処理するステップを含む、請求項 4 8 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、システインプロテイナーゼの阻害剤である化合物、該化合物を含有する医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。より具体的には、本発明は、カテプシン S、カテプシン K の二重阻害剤であり、C A 族のシステインプロテイナーゼである化

50

合物に関する。かかる化合物は、カテプシンSおよびカテプシンKの関与が示唆される、疾患の生体内での治療的処置に特に有用である。

【背景技術】

【0002】

プロテイナーゼは、今までに、以下のいくつかの完全なゲノム配列決定プログラムの分析後に特定された遺伝子産物のすべての約2%を構成する、相当な生体分子群を形成する。プロテイナーゼは、広大な範囲の生物学的プロセスに関与するように進化し、自然に見られる無数のタンパク質内でのペプチドアミド結合の切断によって、それらの効果を媒介している。この加水分解作用は、最初に、タンパク質によって示される特定の3次元電子表面（プロテイナーゼ触媒部位内で正確に切断のための結合に整合する）を認識、次いで、それに結合することによって行われる。次いで、触媒的加水分解が、プロテイナーゼ自体のアミノ酸側鎖を介して、またはプロテイナーゼに結合し、これによって活性化される、水分子の作用を通じて、のいずれかによって切断される、アミド結合の求核攻撃を通じて開始する。求核剤の攻撃が、Cys残基のチオール側鎖である、プロテイナーゼは、システインプロテイナーゼとして既知である。「システインプロテイナーゼ」の一般分類には、ウイルス、細菌、原虫、植物および真菌から哺乳類に至る広範な生命体で見られる多くのメンバが含まれる。

10

【0003】

カテプシンSおよびカテプシンKならびに実に多くの他の重要な哺乳類のプロテイナーゼは、パパイナ様CAC1ファミリーに属する（完全な考察については、Barrett, A. J. et al., in 'Handbook of Proteolytic Enzymes', Eds. Barrett, A. J., Rawlings, N. D., and Woessner, J. F. Publ. Academic Press, 1998を参照のこと）。

20

【0004】

これまで、システインプロテイナーゼは、CA、CB、CC、CDおよびCEという5つの族に分類されている（Barrett, A. J. et al., 1998）。熱帯のパパイナ果実からのプロテイナーゼ「パパイナ」は、現在、種々の配列データベースにおいて80を超える明確かつ完全なエントリを含み、現在のゲノム配列決定の取り組みからはるかに多いことが予測される、CA族の基礎を形成する。CA族/C1ファミリーのプロテイナーゼは、多数のハウスキーピングの役割および疾患プロセスに関与する。例えば、カテプシンK（骨粗鬆症、変形性関節症）、カテプシンS（多発性硬化症、関節リウマチ、自己免疫疾患）、カテプシンL（転移）、カテプシンB（転移、関節炎）、カテプシンF（抗原プロセッシング）、カテプシンV（T細胞選択）、ジペプチジルペプチダーゼI（顆粒球セリンプロテイナーゼ活性化）等のヒトプロテイナーゼ、またはファルシパイン（マラリア寄生虫、プラズモディウム・ファルシパラム（*Plasmodium falciparum*））、およびクルジパイン（トリパノソーマクルージ（*Trypanosoma cruzi*）感染症）等の寄生性プロテイナーゼである。

30

【0005】

現在、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の炎症性疾患、ならびに細胞外マトリクス（ECM）の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患の治療のために安全に経口投与される薬剤の大きいに満たされていないニーズが存在する。ECMの破壊は、そのエラスチン、コラーゲンおよびプロテオグリカン成分のタンパク質分解を通してもたらされ、これは、軟骨、骨、肺および維管束組織等の物質に対する構造、弾性および抗張力を提供する。タンパク質分解酵素のカテプシンSおよびカテプシンKは、炎症状態下で、上方調節され、ECM成分の分解に関与している。

40

【0006】

カテプシンKおよびSは、リウマチおよび変形性関節症の滑膜において、過剰発現が見られ、I型およびII型コラーゲン、ならびにアグリカン（関節軟骨のマルチドメインプロテオグリカン成分）のそれぞれを分解することを示している（Hou, W. S. et

50

al., *Arthritis & rheumatism*, 46 (3). 663 - 674, 2002、Hou, W. S. et al., *Biol Chem*, 384. 891 - 897, 2003 & Yasuda, Y. et al., *Adv Drug Del Rev*, 57. 973 - 993, 2005および本明細書に引用された参考文献を参照のこと)。加えて、カテプシンKを過剰発現するトランスジェニックマウスは、滑膜炎および軟骨変性の自然発症を示す(Morko, J. et al., *Arthritis & rheumatism*, 52 (12). 3713 - 3717, 2005を参照のこと)。カテプシンSはまた、関節リウマチにおいて、自己抗原の提示で役割を果たすことが知られており、感受性関節において、自己組織を攻撃する免疫系を抗原刺激するのを助ける(例えば、Podolin, P. L., et al., *inflamm Res*, 50: S159. 2001を参照のこと)。

【0007】

関節軟骨の破壊と同様に、カテプシンSおよびカテプシンKは、強力なエラスチン分解活性を示しCOPDおよび心血管疾患等のエラスチン分解酵素に関連する病態の広域スペクトルに参与する。両方の酵素は、マクロファージおよび平滑筋細胞によって容易に分泌され、ウシ大動脈および肺組織からエラスチンを分解することが示されている。さらに、IL-13によって誘発された、COPD/気腫のマウスモデルにおいて、カテプシンSおよびKは、罹患した肺組織に存在することが示され、浸潤マクロファージおよび病徴は、システインプロテナーゼ阻害剤によって抑止された(Wolters, P. J. and Chapman, H. A., *Respir Res*, 1. 170 - 177, 2000、Novinec, M. et al., *J Biol Chem*, 282 (11). 7893 - 7902, 2007、Zheng, T. et al., *J Clin Invest*, 106. 1081 - 1093, 2000を参照のこと)。カテプシンSおよびKはまた、慢性心血管疾患および血管損傷に関連する血管組織損傷にも参与する。アテローム性動脈硬化症のマウスモデルにおいて、カテプシンSは、大量に、動脈硬化性プラーク(浸潤マクロファージから分泌)において見られ、粥腫崩壊を誘発する(Rodgers, K. J. et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26 (4): 851 - 856, 2006を参照のこと)。カテプシンSおよびカテプシンKは、血管リモデリングに関連し、アテローム性動脈硬化症および血管損傷によって誘発される新生内膜形成の発症中、ECM損傷をもたらしている(Cheng, X. W. et al., *Am J Pathol*, 164 (1). 243 - 251, 2004を参照のこと)。さらに、両方の酵素は、腹部大動脈瘤の増殖および崩壊に参与する(Abdul-Hussien, H. et al., *Am J Pathol*, 170 (3). 809 - 817, 2007を参照のこと)。

【0008】

したがって、カテプシンKおよびSの阻害剤は、基盤組織の破壊を防止するための魅力的なアプローチを提供し、関節リウマチ、変形性関節症、COPDおよび心血管疾患等の慢性炎症性疾患を生じる。

【0009】

先行技術においては、ヒトに使用するためのシステインプロテナーゼ阻害剤の開発は、近年、強く活気のある領域である(例えば、Deaton, D. N. and Kumar, S., *Prog. Med. Chem.* 42, 245 - 375, 2004、Bromme, D. and Kaleta, J., *Curr. Pharm. Des.*, 8, 1639 - 1658, 2002、Kim, W. and Kang, K., *Expert Opin. Ther. Patents*, 12 (3), 419 - 432, 2002、Leung-Toung, R. et al. *Curr. Med. Chem.*, 9, 979 - 1002, 2002、Lecaille, F. et al., *Chem. Rev.*, 102, 4459 - 4488, 2002、Hernandez, A. A. and Roush, W. R., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6, 459 - 465, 2002、Link, J. O. and Zipfel, S. *Curr. Opin. Drug Discov.*

Dev., 9(4), 471-482, 2006を参照のこと)。CAC1ファミリーメンバを考慮すると、共有結合であるが、可逆的なペプチドおよびペプチド模倣ニトリル(例えば、Bekkali, Y. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(9), 2465-2469, 2007、第WO-A-07137738号、第WO-A-07003056号を参照のこと)、線状および環式ペプチドおよびペプチド模倣ケトン(例えば、Veber, D.F. and Thompson, S.K., Curr. Opin. Drug Discovery Dev., 3(4), 362-369, 2000、第WO-A-02057270号、第WO-A-04007501号、第WO-A-06064286号、第WO-A-05066180号、第WO-A-0069855号を参照のこと)、ケト複素環(例えば、Palmer, J.T. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(11), 2909-2914, 2006、第WO-A-04000838号)、 α -ケトアミド(例えば、第WO-A-06102243号を参照のこと)、シアノアミド(第WO-A-01077073号、第WO-A-01068645号を参照のこと)、およびアリールニトリル(例えば、第WO-A-07080191号、第WO-A-07039470号、第WO-A-06018284号、第WO-A-05121106号、第WO-A-04000843号を参照のこと)の使用を通じた、ヒトカテプシン、主に、カテプシンK(骨粗鬆症)およびカテプシンS(自己免疫疾患)の阻害剤の開発に特に焦点が置かれている。非共有結合化合物によるCAC1プロテアーゼの阻害は、文献において、広範囲に説明されている。アリールアミノエチルアミド(例えば、Altmann, E., et al, J. Med. Chem., 45(12), 2352-2354, 2002、Chatterjee, A.K. et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(10), 2899-2903, 2007、米国特許第US-20050113356号、第US-20050107368号、第US-20050118568号を参照のこと)、および置換ピラゾールまたはピペリジン(例えば、Wei, J., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(20), 5525-5528, 2007、米国特許第US-2007117785号、第US-2003073672号、国際公開第WO-A-02020013号を参照のこと)による、カテプシンKおよびカテプシンSの阻害に特に焦点が置かれている。

10

20

30

【0010】

したがって、広範囲に及ぶ先行技術は、カテプシンSあるいはカテプシンKのいずれかの強力な生体外阻害剤および疾患の多数の動物モデルにおいて、効力を示す阻害剤を説明している。しかしながら、これらの酵素は、相前後して働くと考えられ、両方が、多くの慢性炎症性疾患に存在するため、単一の化合物占有する二重阻害活性は、明白な利点である。現在のところ、カテプシンKおよびSのヒト治療用の二重阻害剤はない。

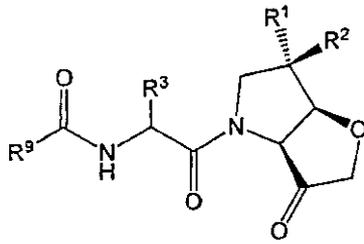
【0011】

最近になって、Quibell, M. (第WO-A-02057270号)は、cis-5,5-二環式ケトン(1)に基づいてCAC1プロテイナーゼの一般阻害のための新規モチーフを説明した。

40

【0012】

【化 1】



(I)

10

【 0 0 1 3 】

このモチーフに基づいて、カテプシン K の極めて強力かつ選択的な阻害剤が、発見された（国際公開第 WO - A - 0 8 0 7 1 0 9 号、第 WO - A - 0 8 0 7 1 0 3 号、第 WO - A - 0 8 0 7 1 3 0 号、第 WO - A - 0 8 0 7 1 1 4 号、第 WO - A - 0 8 0 7 1 2 7 号、第 WO - A - 0 8 0 7 1 0 7 号、第 WO - A - 0 8 0 7 1 1 2 号を参照のこと）。本発明者らは、ここに、ヒトカテプシン S および K に対して、強力な二重阻害を呈する、少数の種類の 6 - (S) - クロロテトラヒドロフロ [3 , 2 - b] ピロール - 3 - オンを発見した。

20

【発明の概要】

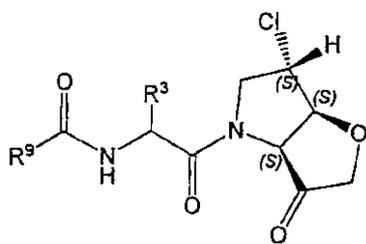
【 0 0 1 4 】

発明の記述

本発明の第 1 の態様は、式 (I) の化合物、またはその薬剤として許容可能な塩、水和物、複合体もしくはプロドラッグに関し、

【 0 0 1 5 】

【化 2】



(I)

30

【 0 0 1 6 】

式中、

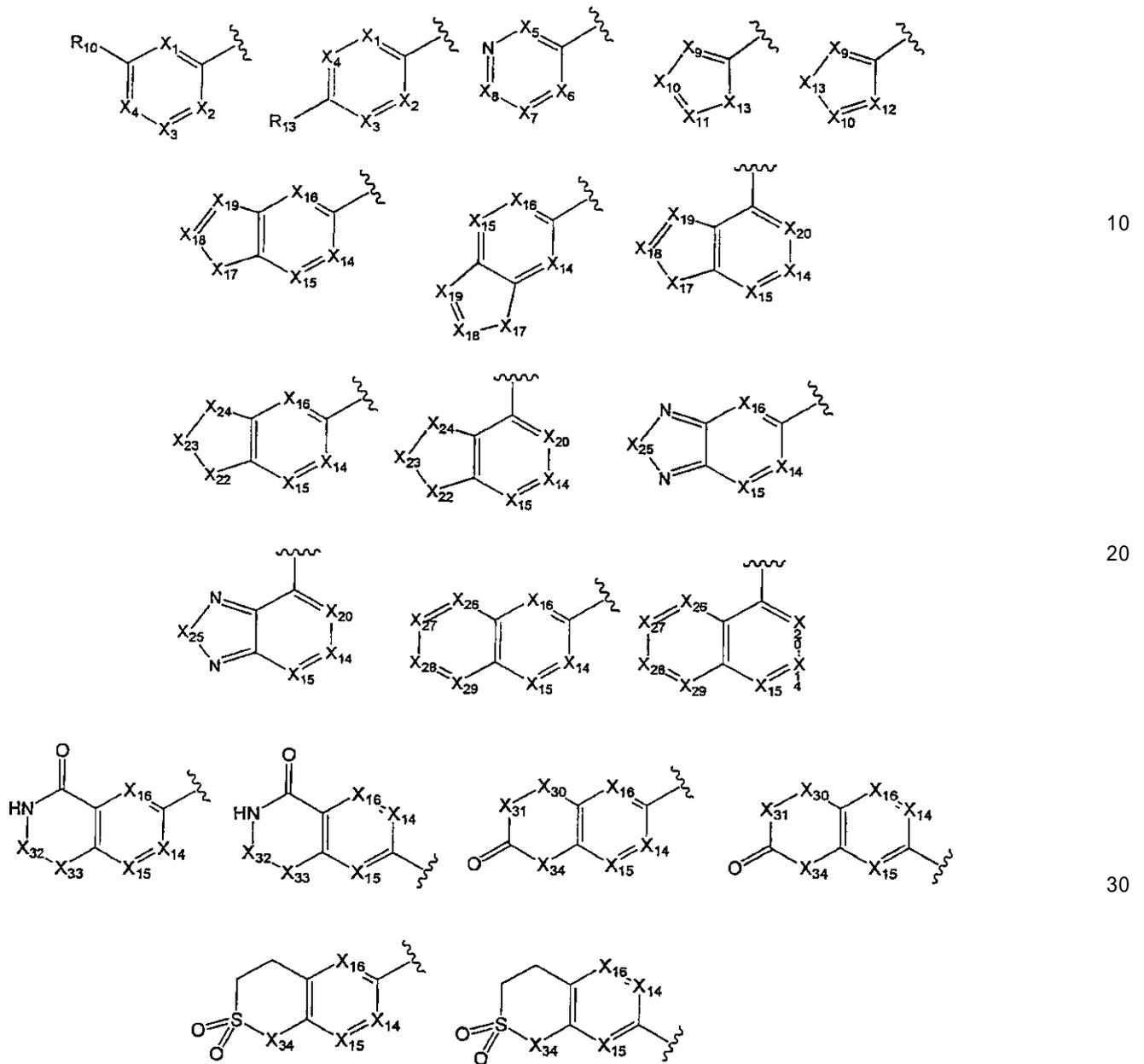
R^3 は、シクロペンチルおよびシクロヘキシルより選択され、

R^9 は、以下より選択され、

【 0 0 1 7 】

40

【化3】



【0018】

式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} は、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} のうちの多くとも2つが、N、C - ハロおよびC - (C_{1-6} - アルコキシ)より選択されるように、各々独立して、

CH、C - (C_{1-6} - アルキル)、C - (C_{1-6} - アルコキシ)、C - ハロおよびNより選択され、

X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 のうちの多くとも1つが、N、C - ハロ、C - OHまたはC - (C_{1-6} - アルコキシ)であるように、各々独立して、

CH、C - (C_{1-6} - アルキル)、C - (C_{1-6} - アルコキシ)、C - ハロ、NおよびC - OHより選択され、

X_9 および X_{12} は、各々独立して、

CH、C - (C_{1-6} - アルキル)、C - (C_{1-6} - アルコキシ)、C - ハロ

40

30

50

およびNより選択され、

X_{10} および X_{11} は、各々独立して、

CH 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $\text{C} - \text{ハロ}$
、Nおよび R_{10} より選択され、

X_{19} は、

CH 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $\text{C} - \text{C} (\text{O}) \text{NH}_2$ 、 $\text{C} - \text{C} (\text{O}) \text{NH} (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - \text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{C} - \text{ハロ}$ およびNより選択され、

X_{18} は、

CH 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $\text{C} - \text{NH}$
2、 $\text{C} - \text{N} (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 $\text{C} - \text{NH} (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - \text{NHC} (\text{O}) \text{C}_{1-6}$
- アルキル、 $\text{C} - \text{ハロ}$ およびNより選択され、

または、 X_{19} が CH 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、もしくは $\text{C} - \text{ハロ}$ である
場合、 X_{18} は、さらに、 $\text{C} - \text{C} (\text{O}) \text{NH}_2$ および $\text{C} - \text{C} (\text{O}) \text{N} (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})_2$
より選択され、

X_{13} および X_{17} は、各々独立して、

O 、 S 、 NH および $\text{N} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ より選択され、

X_{22} および X_{24} は、各々独立して、

CH_2 、 $\text{CH} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 O 、 S 、 NH 、 NMe および $\text{C} = \text{O}$
より選択され、

X_{23} は、

CH_2 、 $\text{CH} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})_2$ 、 NH お
よび NMe より選択され、

または、 X_{22} あるいは X_{24} のいずれかが、 $\text{C} = \text{O}$ 以外である場合、 X_{23} は
、さらに、 $\text{C} = \text{O}$ もしくは $\text{S} (\text{O})_2$ であり得、

X_{25} は、

O 、 S 、 NH および $\text{N} (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ より選択され、

X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} および X_{29} は、 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} および X_{29} の多くの多くとも2つが、
 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $\text{C} - \text{OH}$ 、 $\text{C} - \text{ハロ}$ およびNより選択されるように、各々
独立して、

CH 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルキル})$ 、 $\text{C} - (\text{C}_{1-6} - \text{アルコキシ})$ 、 $\text{C} - \text{OH}$
、 $\text{C} - \text{ハロ}$ およびNより選択され、

X_{30} は、

CH_2 、 CH_2CH_2 、 NH 、 NMe 、 O 、 S および $\text{C} = \text{O}$ より選択され、

X_{31} は、

CH_2 、 NH および NMe より選択され、

または X_{30} が $\text{C} = \text{O}$ 、 O もしくは S 以外である場合、 X_{31} は、さらに、 C
 $= \text{O}$ もしくは O であり得、

X_{32} は、

CH_2 、 CH_2CH_2 、 NH 、 NMe および $\text{C} = \text{O}$ より選択され、

X_{33} は、

CH_2 、 NH および NMe より選択され、

または、 X_{32} が、 $\text{C} = \text{O}$ 以外である場合、 X_{33} は、さらに、 $\text{C} = \text{O}$ もしく
は O であり得、

X_{34} は、

NH および NMe より選択され、

R_{10} は、以下より選択され、

【0019】

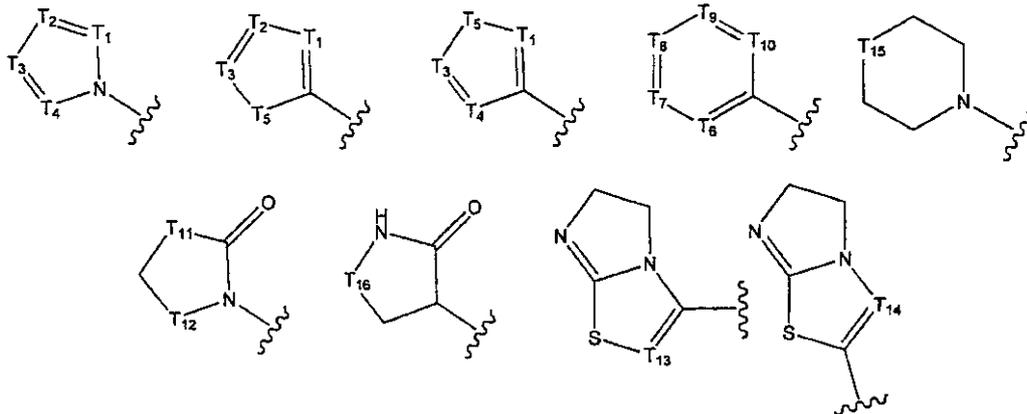
10

20

30

40

【化4】



10

【0020】

式中、

T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 は、 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 のうちの多くとも1つが、C - (C₁₋₆-アルコキシ)、C - NH₂、C - NH (C₁₋₆-アルキル)、C - N (C₁₋₆-アルキル)₂もしくはC - ハロであるように、各々独立して、

20

CH、C - (C₁₋₆-アルキル)、C - (C₁₋₆-アルコキシ)、C - NH₂、C - NH (C₁₋₆-アルキル)、C - N (C₁₋₆-アルキル)₂、C - ハロおよびNより選択され、

 T_5 は、

O、S、NHおよびN (C₁₋₆-アルキル)より選択され、

T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} は、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} のうちの多くとも2つが、C - (C₁₋₆-アルコキシ)、C - NH₂、C - NH (C₁₋₆-アルキル)、C - N (C₁₋₆-アルキル)₂、C - ハロおよびNより選択されるように、各々独立して、

CH、C - (C₁₋₆-アルキル)、C - (C₁₋₆-アルコキシ)、C - NH₂、C - NH (C₁₋₆-アルキル)、C - N (C₁₋₆-アルキル)₂、C - ハロおよびNより選択され、

30

 T_{11} は、

CH₂、NHおよびN (C₁₋₆-アルキル)より選択され、

 T_{12} は、

CH₂、NH、N (C₁₋₆-アルキル)およびC = Oより選択され、

 T_{13} および T_{14} は、各々独立して、

CH、C - (C₁₋₆-アルキル)およびC - ハロより選択され、

 T_{15} は、

O、NHおよびN (C₁₋₆-アルキル)より選択され、

40

 T_{16} は、

CH₂およびC = Oより選択され、

または、 R_{10} は、

H、C₁₋₆-アルキル、OH、C₁₋₆-アルコキシ、NO₂、ハロ、CN、C(O)NH₂、C(O)NH (C₁₋₆-アルキル)、C(O)N (C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH (C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂NH (C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N (C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH (C₃₋₆-シクロアルキル)および(CH₂)_n-NR¹¹R¹²より選択され、式中、nは、0または1であり、

R^{11} は、C₁₋₆-アルキル、C(O)C₁₋₆-アルキル、C(O)(C₃₋₆-シクロアルキ

50

ル)、C(O)(アリール)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₆-アルキル)、C(O)N(C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(C₁₋₆-アルキル)、C(O)O(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(アリール)、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂(C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH(C₃₋₆-シクロアルキル)およびS(O)₂(アリール)より選択され、R₁₂は、HおよびC₁₋₆-アルキルより選択される。

R₁₃は、

C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₆-アルキル)、C(O)N(C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH(C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂NH(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH(C₃₋₆-シクロアルキル)および(CH₂)_n-NR¹⁴R¹⁵より選択され、

式中、nは、0または1であり、

R¹⁴は、H、C₁₋₆-アルキル、C(O)C₁₋₆-アルキル、C(O)(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)(アリール)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁₋₆-アルキル)、C(O)N(C₁₋₆-アルキル)₂、C(O)NH(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(C₁₋₆-アルキル)、C(O)O(C₃₋₆-シクロアルキル)、C(O)O(アリール)、S(O)₂(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂(C₃₋₆-シクロアルキル)、S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(C₁₋₆-アルキル)、S(O)₂N(C₁₋₆-アルキル)₂、S(O)₂NH(C₃₋₆-シクロアルキル)およびS(O)₂(アリール)より選択され、R¹⁵は、HおよびC₁₋₆-アルキルより選択される。

【0021】

式(I)の化合物は、ヒトカテプシンSおよびKに対する驚くほど高い二重の効力を呈する。

【0022】

本発明の第2の態様は、式(I)の化合物、ならびに薬剤として許容可能な、または獣医学的に許容可能な希釈剤、賦形剤および/もしくは担体を含む、医薬組成物または獣医学的組成物に関する。

【0023】

本発明の第3の態様は、上に定義する医薬組成物または獣医学的組成物を調製するためのプロセスに関し、該プロセスは、本発明の化合物を、薬剤として許容可能な、または獣医学的に許容可能な希釈剤、賦形剤および/もしくは担体と混合するステップを含む。

【0024】

本発明の第4の態様は、薬剤における使用のための式(I)の化合物に関する。

【0025】

本発明の第5の態様は、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、細胞外マトリクス(ECM)の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛より選択される疾患を治療するための薬剤の調製における、式(I)の化合物の使用に関する。

【0026】

本発明の第6の態様は、細胞内でカテプシンSおよびカテプシンKを阻害する方法に関し、該方法は、該細胞を、式(I)の化合物と接触させるステップを含む。

【0027】

本発明の第7の態様は、被験体においてカテプシンSおよびカテプシンKを阻害する方法に関し、該方法は、被験体に、薬理的有効量の式(I)の化合物を投与するステップを含む。

【0028】

本発明の第8の態様は、被験体において、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アテローム性動脈硬化症、細胞外マトリクス(ECM)の著しい損傷

10

20

30

40

50

および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛より選択される疾患を治療する方法に関し、該方法は、被験体に、薬理的有効量の式 (I) の化合物を投与するステップを含む。

【 0 0 2 9 】

本発明の第 9 の態様は、1 つ以上のシステインプロテイナーゼを阻害することが可能なさらなる候補化合物を特定するためのアッセイにおける、本発明による化合物の使用に関する。

【 0 0 3 0 】

本発明の第 1 0 の態様は、治療標的として、既知または推定のシステインプロテイナーゼの検証における、式 (I) の化合物の使用に関する。

10

【 0 0 3 1 】

本発明の第 1 1 の態様は、式 (I) の化合物を調製するプロセスに関する。

【 0 0 3 2 】

本発明の第 1 2 の態様は、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、アテローム性動脈硬化症、細胞外マトリクス (E C M) の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛より選択される疾患を治療するための式 (I) の化合物に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 3 】

本明細書において適用する「アルキル」という用語は、任意に置換され得る、安定した直鎖および分岐鎖の脂肪族炭素鎖を含む。好ましい例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびこれらの任意の単純異性体が挙げられる。好適な置換基としては、例えば、1 つ以上の C_{1-6} アルコキシ、OH、COOH、COOMe、NH₂、NMe₂、NHMe、NO₂、CN、および / または CF₃ 基が挙げられる。さらに、アルキル基が 2 つ以上の隣接する炭素原子を含有する場合、アルケン基 (- CH = CH -) またはアルキン基 (- C ≡ C -) が存在し得る。さらに、アルキル基は、例えば、エーテル、チオエーテル、スルホン、スルホンアミド、置換アミン、アミジン、グアニジン、カルボン酸、カルボキサミドを生じさせるために、任意に 1 つ以上のヘテロ原子を含有し得る。ヘテロ原子が鎖末端に位置する場合、1 個または 2 個の水素原子で適切に置換される。例えば、基 CH₃ - CH₂ - O - CH₂ - CH₂ - は、中心に位置するヘテロ原子を含有する C₄ アルキルとして、「アルキル」内に定義されるが、基 CH₃ - CH₂ - CH₂ - CH₂ - は、未置換 C₄ アルキルとして「アルキル」内に定義される。好ましくは、アルキル基は、C₁₋₆ アルキル基であり、より好ましくは C₁₋₄ 基である。

20

30

【 0 0 3 4 】

本明細書において適用する「シクロアルキル」という用語は、置換 (モノ - もしくはポリ -) または未置換であり得る、環状アルキル基 (すなわち、炭素環) を指す。好適な置換基としては、例えば、1 つ以上の C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、OH、COOH、COOMe、NH₂、NMe₂、NHMe、NO₂、CN、CF₃ および / またはハロ基が挙げられる。好ましくは、シクロアルキル基は、C₃₋₆ シクロアルキル基であり、より好ましくは C₃₋₄ - シクロアルキル基である。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。加えて、炭素環自体は、例えば、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリン等のヘテロシクロアルキル基を生じさせるために、任意に 1 つ以上のヘテロ原子を含有し得る。

40

【 0 0 3 5 】

「アルコキシ」という用語は、基「O - アルキル」または「O - シクロアルキル」を指し、アルキルおよびシクロアルキルは、定義するとおりである。

【 0 0 3 6 】

本明細書において適用する「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、Br、I を包含する。

50

【0037】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子によって置換される、上に定義するアルキル基を指す。

【0038】

本明細書において使用する際、「アリール」という用語は、非飽和の安定した5または6員の単環を指す。アリール基は、任意に、O、NおよびSより選択される1つ以上のヘテロ原子を含み得る。加えて、アリール基は、例えば、1つ以上のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、OH、COOH、COOMe、NH₂、NMe₂、NHMe、NO₂、CN、CF₃および/またはハロ基によって、任意に置換され得る。さらに好ましくは、アリール基は、1つ以上のMe、OMe、Oet、OiPr、NO₂、ClまたはF基によって、任意に置換され得る。

10

【0039】

本明細書において適用する「アラルキル」という用語は、アリール基と組み合わせた、上に定義するアルキル基を含む。アリール基は、芳香環、例えば、非飽和の安定した5もしくは6員の単環または安定した9もしくは10員の二環式環であり得る。アリール基は、任意に、O、NおよびSより選択される1つ以上のヘテロ原子を含み得る。加えて、アリール基は、例えば、1つ以上のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、OH、COOH、COOMe、NH₂、NMe₂、NHMe、NO₂、CN、CF₃および/またはハロ基によって、任意に置換され得る。好ましくは、アラルキル基は、C₁₋₈-アルキル-C₅₋₁₀-アリール基であり、さらにより好ましくはC₁₋₈-アルキル-フェニル基である。より一層好ましくは、アルキル-アリール基は、CH₂PhおよびCH₂OCH₂Phより選択される。

20

【0040】

本発明は、本発明の化合物のすべての塩、水和物、溶媒和物、複合体およびプロドラッグを含む。「化合物」という用語は、別途文脈が要しない限り、すべてのかかる塩、水和物、溶媒和物、複合体およびプロドラッグを含むことが意図される。

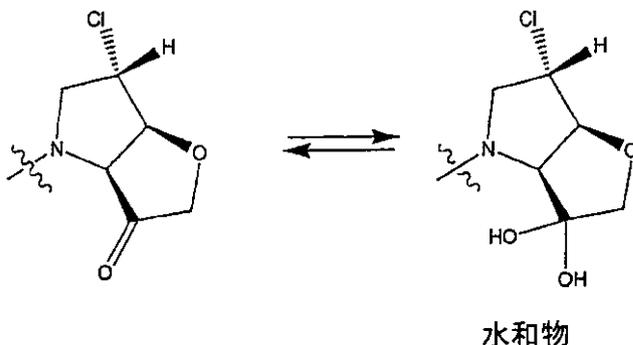
【0041】

特に、当業者は、式(I)の化合物の二環核のケトン基が、水和物(以下に図示)等の代替形態で存在し得、かつ本発明がすべてのかかる代替形態に及ぶことを理解するであろう。

30

【0042】

【化5】



40

【0043】

ペプチドおよび化学技術分野で一般に使用される略称および記号は、Eur. J. Biochem., 158, 9-, 1984で説明されるIUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclatureによって示される一般ガイドラインに従い、本発明の化合物を説明するために本明細書におい

50

て使用される。式 (I) の化合物および中間体、ならびにそれらの調製に使用する出発物質は、特性基の主要基としての引用のための優先順位が下がる IUPAC 命名規約に従って命名される。

【0044】

本発明の1つの好ましい実施形態において、

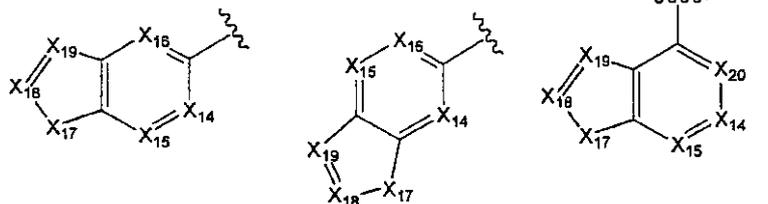
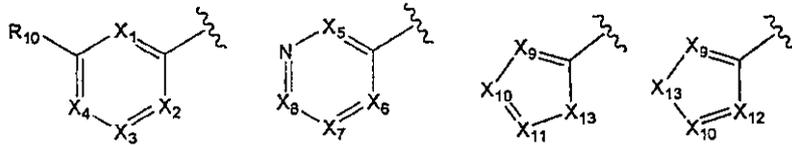
R^3 は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルより選択され、

R^9 は、以下より選択され、

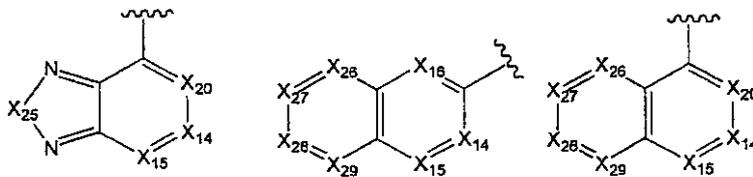
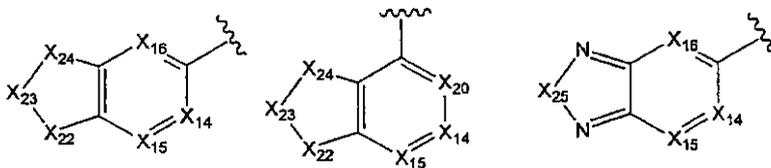
【0045】

【化6】

10



20



30

【0046】

式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} は、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} のうちの多くとも2つが、N、C - ハロおよび C - (C_{1-6} - アルコキシ) より選択されるように、各々独立して、

40

C - H、C - (C_{1-6} - アルキル)、C - (C_{1-6} - アルコキシ)、C - ハロおよび N より選択され、

X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 のうちの多くとも1つが、N、C - ハロ、C - OH または C - (C_{1-6} - アルコキシ) であるように、各々独立して、

C - H、C - (C_{1-6} - アルキル)、C - (C_{1-6} - アルコキシ)、C - ハロ、N および C - OH より選択され、

X_9 および X_{12} は、各々独立して、

C - H、C - (C_{1-6} - アルキル)、C - (C_{1-6} - アルコキシ)、C - ハロおよび N より選択され、

X_{10} および X_{11} は、各々独立して、

50

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - ハロ、N および R₁₀ より選択され、

X₁₉ は、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - C(O)NH₂、C - C(O)NH(C₁₋₆ - アルキル)、C - C(O)N(C₁₋₆ - アルキル)₂、C - ハロおよび N より選択され、

X₁₈ は、

CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - NH₂、C - N(C₁₋₆ - アルキル)₂、C - NH(C₁₋₆ - アルキル)、C - NHC(O)C₁₋₆ - アルキル、C - ハロおよび N より選択され、

10

または、X₁₉ が CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、もしくは C - ハロである場合、X₁₈ は、さらに、C - C(O)NH₂ および C - C(O)N(C₁₋₆ - アルキル)₂ より選択され、

X₁₃ および X₁₇ は、各々独立して、

O、S、NH および N - (C₁₋₆ - アルキル) より選択され、

X₂₂ および X₂₄ は、各々独立して、

CH₂、CH - (C₁₋₆ - アルキル)、O、S、NH および C = O より選択され、

X₂₃ は、

CH₂、CH - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルキル)₂ および NH より選択され、

20

または、X₂₂ あるいは X₂₄ のいずれかが、C = O 以外である場合、X₂₃ は、さらに、C = O であり得、

X₂₅ は、

O、S、NH および N(C₁₋₆ - アルキル) より選択され、

X₂₆、X₂₇、X₂₈ および X₂₉ は、X₂₆、X₂₇、X₂₈ および X₂₉ のうちの多くとも 2 つが、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - ハロおよび N より選択されるように、各々独立して、

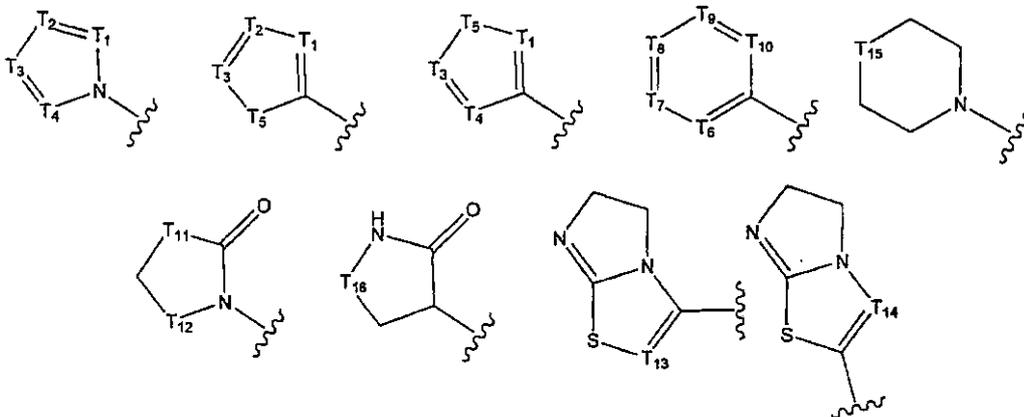
CH、C - (C₁₋₆ - アルキル)、C - (C₁₋₆ - アルコキシ)、C - ハロ および N より選択され、

R₁₀ は、以下より選択され、

30

【0047】

【化7】



40

【0048】

式中、

T₁、T₂、T₃ および T₄ は、T₁、T₂、T₃ および T₄ のうちの多くとも 1 つが、C - (C

50

$1-6$ - アルコキシ)、 $C-NH_2$ 、 $C-NH(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C-N(C_{1-6}$ - アルキル) $_2$ 、もしくは C - ハロであるように、各々独立して、

CH 、 $C-(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C-(C_{1-6}$ - アルコキシ)、 $C-NH_2$ 、 $C-NH(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C-N(C_{1-6}$ - アルキル) $_2$ 、 C - ハロおよび N より選択され、

T_5 は、

O 、 S 、 NH および $N(C_{1-6}$ - アルキル)より選択され、

T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} は、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} のうちの多くとも2つが、 $C-(C_{1-6}$ - アルコキシ)、 $C-NH_2$ 、 $C-NH(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C-N(C_{1-6}$ - アルキル) $_2$ 、 C - ハロおよび N より選択されるように、各々独立して、

CH 、 $C-(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C-(C_{1-6}$ - アルコキシ)、 $C-NH_2$ 、 $C-NH(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C-N(C_{1-6}$ - アルキル) $_2$ 、 C - ハロおよび N より選択され、

T_{11} は、

CH_2 、 NH および $N(C_{1-6}$ - アルキル)より選択され、

T_{12} は、

CH_2 、 NH 、 $N(C_{1-6}$ - アルキル)および $C=O$ より選択され、

T_{13} および T_{14} は、各々独立して、

CH 、 $C-(C_{1-6}$ - アルキル)および C - ハロより選択され、

T_{15} は、

O 、 NH および $N(C_{1-6}$ - アルキル)より選択され、

T_{16} は、

CH_2 および $C=O$ より選択され、

または、 R_{10} は、

H 、 C_{1-6} - アルキル、 OH 、 C_{1-6} - アルコキシ、 NO_2 、ハロ、 CN 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-6}$ - アルキル)、 $C(O)N(C_{1-6}$ - アルキル) $_2$ 、および $(CH_2)_n-NR^{11}R^{12}$ より選択され、

式中、 n は、0または1であり、

R^{11} は、 H 、 C_{1-6} - アルキル、アセチル、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(C_{1-6}$ - アルキル) $_2$ より選択され、

R^{12} は、 H および C_{1-6} - アルキルより選択される。

【0049】

本発明の1つの好ましい実施形態において、

R^3 は、シクロペンチルまたはシクロヘキシルより選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} は、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} および X_{20} のうちの最大2つが、 N または $C-Cl$ または $C-OMe$ より選択されるように、独立して、

CH 、 CMe 、 $C-OMe$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ および N より選択され、

X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 は、 X_5 、 X_6 、 X_7 および X_8 のうちの多くとも1つが、 N または $C-Cl$ または $C-OH$ または $C-OMe$ より選択されるように、独立して、

CH 、 CMe 、 $C-OMe$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ 、 N および OH より選択され、

れ、

X_9 および X_{12} は、独立して、

CH 、 CMe 、 $C-OMe$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ および N より選択され、

X_{10} および X_{11} は、独立して、

CH 、 CMe 、 $C-OMe$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ 、 N および R_{10} より選択され、

れ、

X_{19} は、

CH 、 CMe 、 $C-OMe$ 、 $C-C(O)NH_2$ 、 $C-C(O)NMe_2$ 、

$C-F$ 、 $C-Cl$ および N より選択され、

10

20

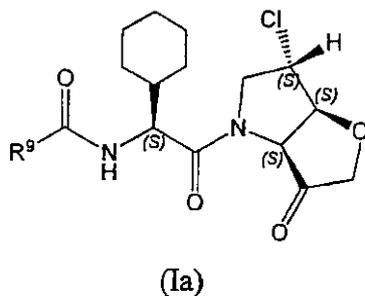
30

40

50

- X_{18} は、
 CH 、 CMe 、 C-OMe 、 C-NH_2 、 C-NMe_2 、 C-NHMe 、 C-NHC(O)Me 、 C-F 、 C-Cl および N より選択され、
 または、 X_{19} が CH 、 CMe もしくは C-F である場合、 X_{18} は、さらに、 C-C(O)NH_2 および C-C(O)NMe_2 より選択され得、
 X_{13} および X_{17} は、独立して、
 O 、 S 、 NH および NMe より選択され、
 X_{22} および X_{24} は、独立して、
 CH_2 、 CHMe 、 O 、 S 、 NH 、 NMe および C=O より選択され、
 X_{23} は、
 CH_2 、 CHMe 、 CMe_2 、 NH および NMe より選択され、
 または、 X_{22} あるいは X_{24} のいずれかが、 C=O 以外である場合、 X_{23} は、さらに、 C=O もしくは S(O)_2 であり得、
 X_{25} は、
 O 、 S 、 NH および NMe より選択され、
 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} および X_{29} は、 X_{26} 、 X_{27} 、 X_{28} および X_{29} のうちの多くとも 2 つが、 C-OMe 、 C-Cl 、 C-Br および N より選択されるように、独立して、
 CH 、 CMe 、 C-OMe 、 C-F 、 C-Cl 、 C-Br および N より選択され、
 X_{30} は、
 CH_2 、 CH_2CH_2 、 NH 、 NMe 、 O 、 S および C=O より選択され、
 X_{31} は、
 CH_2 、 NH および NMe より選択され、
 または X_{30} が C=O 、 O もしくは S 以外である場合、 X_{31} は、さらに、 C=O もしくは O であり得、
 X_{32} は、
 CH_2 、 NH 、 NMe および C=O より選択され、
 X_{33} は、
 CH_2 、 NH および NMe より選択され、
 または、 X_{32} が、 C=O 以外である場合、 X_{33} は、さらに、 C=O もしくは O であり得、
 X_{34} は、
 NH および NMe より選択され、
 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 は、 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 のうちの多くとも 1 つが、 C-OMe 、 C-NH_2 、 C-NHMe 、 C-NMe_2 、 C-F および C-Cl より選択されるように、独立して、
 CH 、 CMe 、 C-OMe 、 C-NH_2 、 C-NHMe 、 C-NMe_2 、 C-F 、 C-Cl および N より選択され、
 T_5 は、
 O 、 S 、 NH および NMe より選択され、
 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} は、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} のうちの多くとも 2 つが、 C-OMe 、 C-NH_2 、 C-NHMe 、 C-NMe_2 、 C-F 、 C-Cl および N より選択されるように、独立して、
 CH 、 CMe 、 C-OMe 、 C-NH_2 、 C-NHMe 、 C-NMe_2 、 C-F 、 C-Cl および N より選択され、
 T_{11} は、
 CH_2 、 NH および NMe より選択され、
 T_{12} は、
 CH_2 、 NH 、 NMe および C=O より選択され、
 T_{13} および T_{14} は、独立して、

- CH 、 CMe 、 C-F および C-Cl より選択され、
 T_{15} は、
 O 、 NH および NMe より選択され、
 T_{16} は、
 CH_2 および C=O より選択され、
 または、 R_{10} は、
 H 、 Me 、 OH 、 OMe 、 OEt 、 OiPr 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 、
 CN 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHMe 、 C(O)NMe_2 、および $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{11}$
 R^{12} より選択され、
 式中、 n は、0または1であり、
 R^{11} は、 H 、 Me 、アセチル、 C(O)NH_2 、 C(O)NMe_2 より選択され、
 R^{12} は、 H および Me より選択され、
 R_{13} は、
 C(O)NH_2 、 C(O)NHMe 、 C(O)N(Me)_2 、 C(O)NH
 (シクロプロピル)、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2(\text{Me})$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{Me})$ 、 S
 $(\text{O})_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}$ (シクロプロピル)および $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{14}\text{R}^{15}$
 より選択され、
 式中、 n は、0または1であり、
 R^{14} は、 H 、 Me 、 C(O)Me 、 C(O)Et 、 C(O) (シクロプロピル)、 C(O)
 Ph 、 C(O)NH_2 、 $\text{C(O)NH}(\text{Me})$ 、 $\text{C(O)N}(\text{Me})_2$ 、 C(O)NH (
 シクロプロピル)、 $\text{C(O)O}(\text{Me})$ 、 C(O)O (シクロプロピル)、 C(O)OP
 h 、 $\text{S(O)}_2(\text{Me})$ 、 S(O)_2 (シクロプロピル)、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N}$
 $\text{H}(\text{Me})$ 、 $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}$ (シクロプロピル)および S(O)_2
 Ph より選択され、
 R^{15} は、 H および Me より選択される。
 【0050】
 1つの好ましい実施形態において、 R^3 は、シクロペンチルである。
 【0051】
 別の好ましい実施形態において、 R^3 は、シクロヘキシルである。
 【0052】
 1つの好ましい実施形態において、本発明の化合物は、中心アミノ酸部分が(S)-2
 -アミノ-2-シクロヘキシル酢酸(CAS 14328-51-9)に由来するような、
 式Iaである。
 【0053】
 【化8】

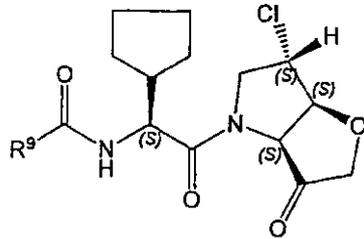


- 【0054】
 式中、 R^9 は、上に定義されるとおりである。
 【0055】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、中心アミノ酸部分が (S) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチル酢酸 (CAS 2521-84-8) に由来するような、式 I b である。

【0056】

【化9】



(Ib)

10

【0057】

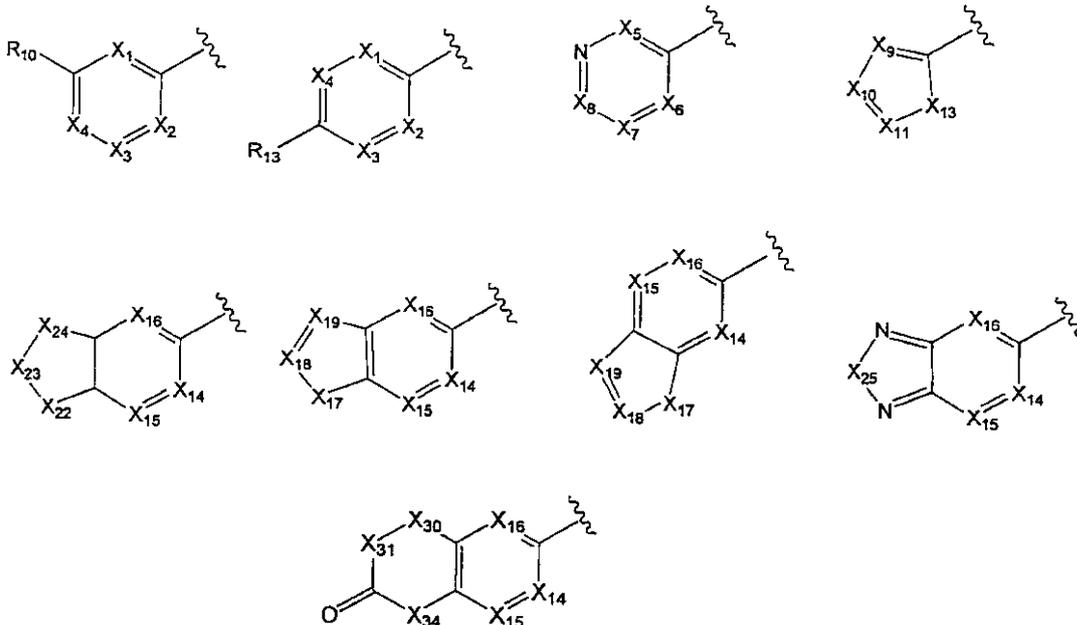
式中、R⁹は、上に定義されるとおりである。

【0058】

1つの好ましい実施形態において、R⁹は、以下より選択され、

【0059】

【化10】



30

40

【0060】

式中、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₃、X₁₄、X₁₅、X₁₆、X₁₇、X₁₈、X₁₉、X₂₂、X₂₃、X₂₄、X₂₅、X₃₀、X₃₁、X₃₄、R₁₀およびR₁₃は、上に定義するとおりである。

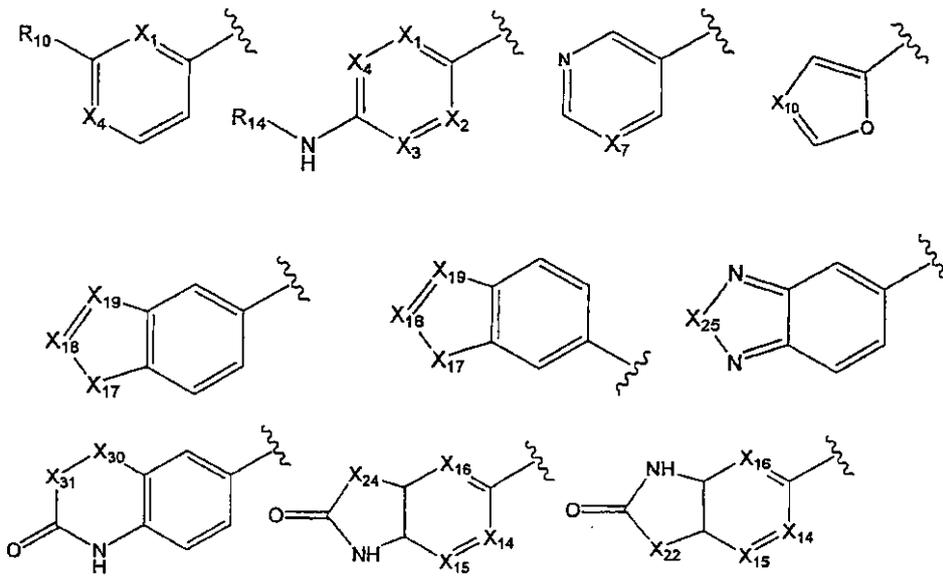
【0061】

1つの好ましい実施形態において、R⁹は、以下より選択され、

【0062】

50

【化 1 1】



10

20

【 0 0 6 3】

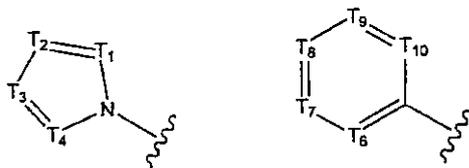
式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_7 、 X_{10} 、 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 、 X_{22} 、 X_{24} 、 X_{25} 、 X_{30} 、 X_{31} 、 R_{10} および R_{14} は、上に定義するとおりである。

【 0 0 6 4】

1つの好ましい実施形態において、 R_{10} は、以下より選択され、

【 0 0 6 5】

【化 1 2】



30

【 0 0 6 6】

式中、 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} は、上に定義するとおりである。

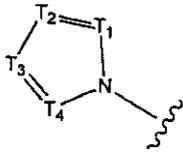
40

【 0 0 6 7】

さらにより好ましい実施形態において、 R_{10} は、

【 0 0 6 8】

【化 1 3】



10

【 0 0 6 9 】

であり、

式中、 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 のうちの1つ、2つ、または3つは、Nであり、残りは、CHまたはCMeである。

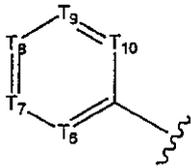
【 0 0 7 0 】

別の好ましい実施形態において、 R_{10} は、

【 0 0 7 1 】

【化 1 4】

20



【 0 0 7 2 】

より選択され、

式中、 T_6 、 T_7 、 T_8 、 T_9 および T_{10} のうちの1つは、Nであり、残りは、CHまたはC

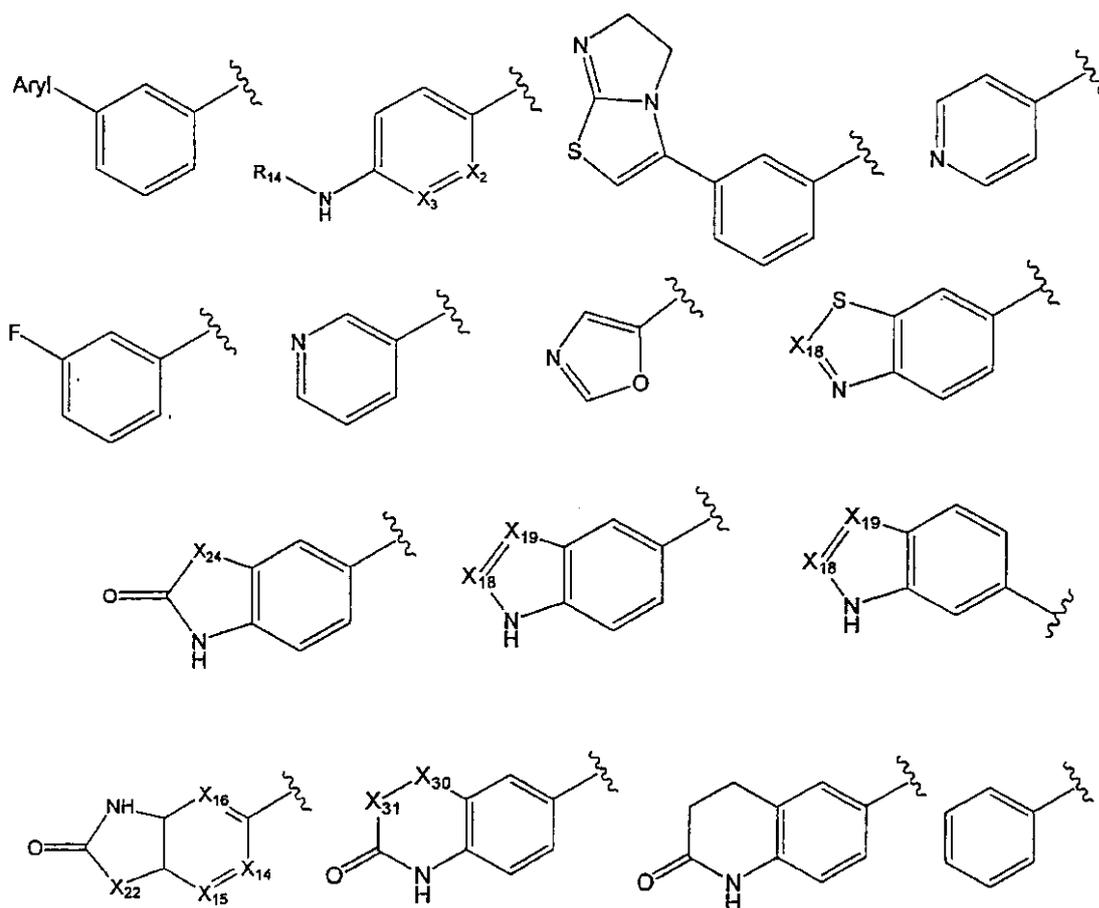
30

【 0 0 7 3 】

1つの好ましい実施形態において、 R^9 は、

【 0 0 7 4 】

【化15】



10

20

30

40

【0075】

より選択され、

式中、アリール、X₂、X₃、X₁₈、X₁₉、X₂₂、X₂₄、X₃₀およびX₃₁は、上に定義する
とおりであり、

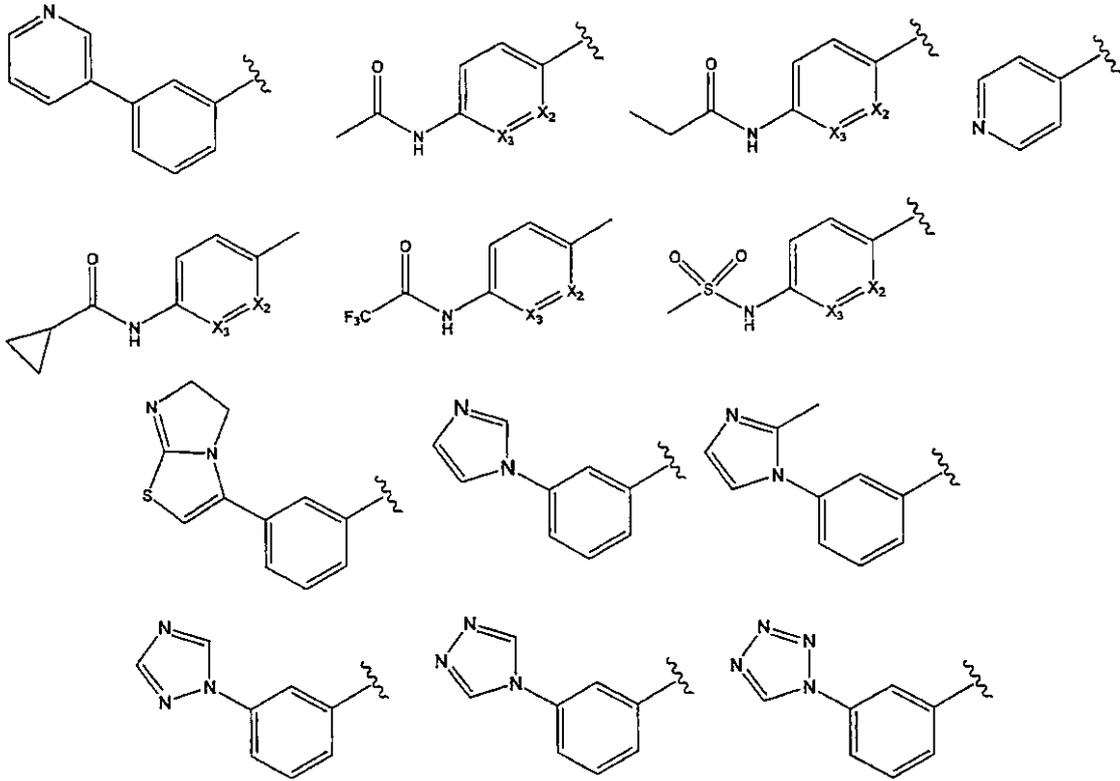
R¹⁴は、C(O)Me、C(O)Et、C(O)(シクロプロピル)、C(O)NH₂、
C(O)NH(Me)、C(O)N(Me)₂、C(O)NH(シクロプロピル)、C(O)O(Me)、
C(O)O(シクロプロピル)、S(O)₂(Me)、S(O)₂(シクロプロピル)、
S(O)₂NH₂、S(O)₂NH(Me)、S(O)₂N(Me)₂、S(O)₂NH(シクロプロピル)および
S(O)₂Phより選択される。

【0076】

1つの極めて好ましい実施形態において、R⁹は、以下より選択される。

【0077】

【化 1 6】

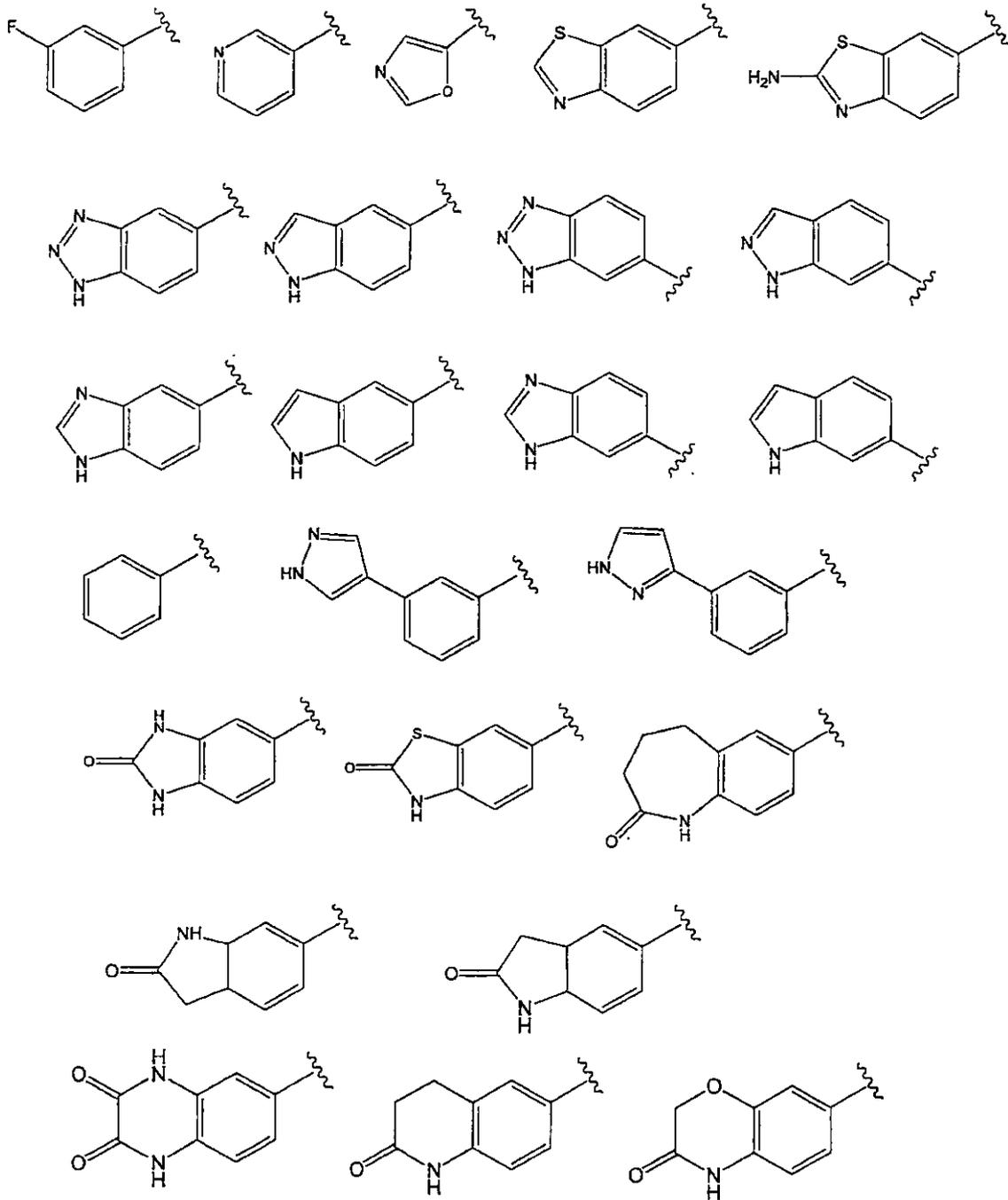


10

20

【 0 0 7 8 】

【化 17】



10

20

30

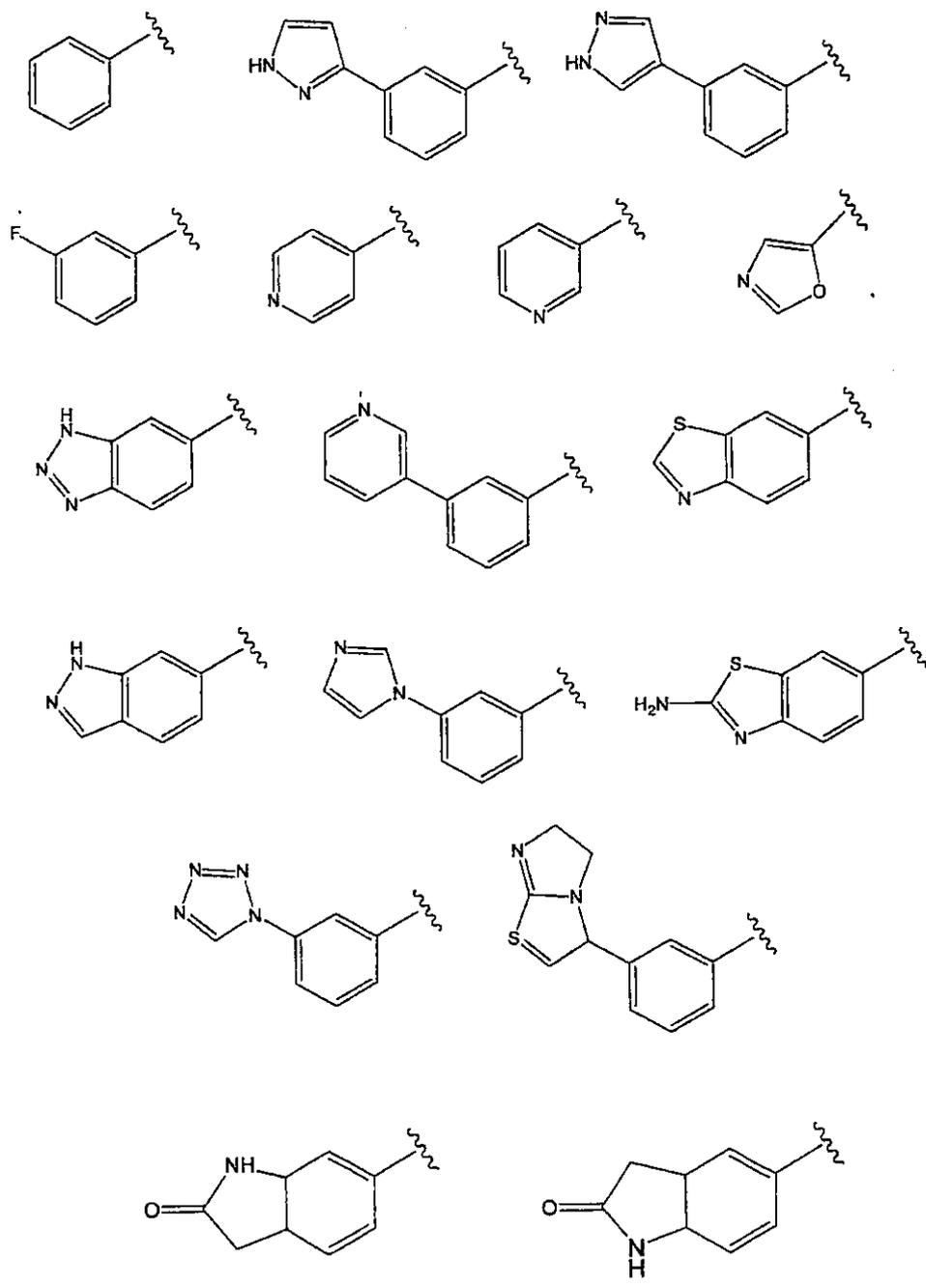
40

【0079】

1つの特に好ましい実施形態において、 R^9 は、以下より選択される。

【0080】

【化 1 8】



10

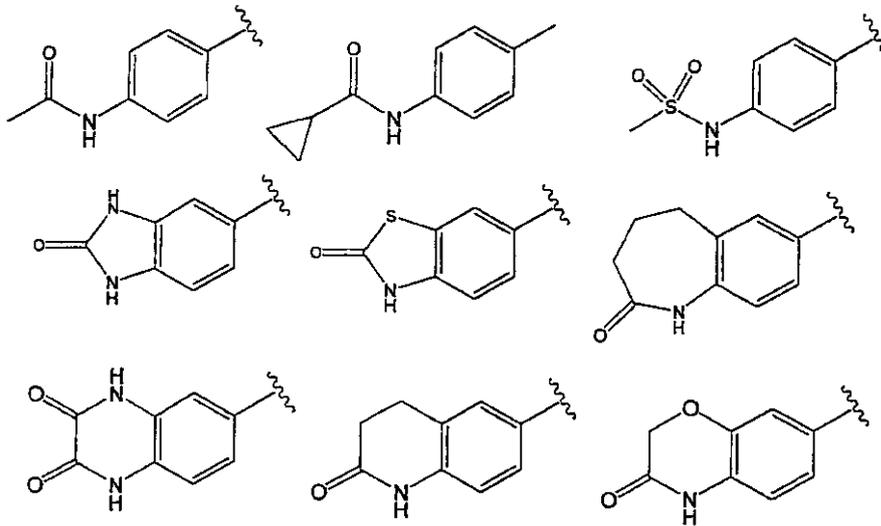
20

30

40

【 0 0 8 1 】

【化19】



10

20

【0082】

1つの極めて好ましい実施形態において、本発明の化合物は、以下より選択される。

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) イソニコチンアミド

30

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - フルオロベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズ
アミド

40

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

50

- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール
- 3 - イル) ベンズアミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド 10
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カル
ボキサミド
- 2 - アミノ - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソ
ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1
- シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド 20
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリ
ン - 6 - カルボキサミド 30
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
カルボキサミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド 40
- 4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキ
シル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド
- N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 50

H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ニコチンアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) イソニコチンアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - フルオロベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カル
ボキサミド

2 - アミノ - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソ
ジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1
- シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサ
リン - 6 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 -
カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド

4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 -
オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル
) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキサミド) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 4 - (メチルスルホンアミド) ベンズアミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダ
ゾール - 5 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2
H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペン
チル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6
- カルボキサミド

10

20

30

40

50

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド

N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド

【 0 0 8 3 】

1 つの特に好ましい実施形態において、本発明の化合物は、以下に説明する実施例 1 ~ 39 より選択される。

【 0 0 8 4 】

さらにより好ましくは、本発明の化合物は、以下に説明する実施例 2、3、4、5、6、9、10、12、14、15、16、17 および 18 ~ 39 より選択される。

【 0 0 8 5 】

医薬組成物

本発明のさらなる態様は、1 つ以上の薬剤として許容可能な希釈剤、賦形剤または担体と混合した、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。治療または予防される疾患もしくは状態に適切であるか、または望ましいと考えられ得る場合、他の活性物質が存在し得る。

【 0 0 8 6 】

たとえ、本発明の化合物（それらの薬剤として許容可能な塩、エステルおよび薬剤として許容可能な溶媒和物を含む）を単独で投与することができても、それらは一般的に、特にヒト治療のための医薬担体、賦形剤もしくは希釈剤との混合物で投与される。当該医薬組成物は、ヒトおよび獣医学的薬剤でのヒトまたは動物での使用のためであり得る。

【 0 0 8 7 】

本明細書において説明する種々の異なる形態の医薬組成物のためのかかる好適な賦形剤の例は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and P J Weller」に見ることができる。担体、または複数存在している場合には、その担体のそれぞれは、製剤の他の成分と適合性があり、かつ受容者に対して有害ではないという意味で許容可能でなければならない。

【 0 0 8 8 】

治療用途のために許容可能な担体または希釈剤は、医薬技術分野で公知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985) に記載される。

【 0 0 8 9 】

好適な担体の例としては、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール等が挙げられる。好適な希釈剤の例としては、エタノール、グリセロールおよび水が挙げられる。

【 0 0 9 0 】

医薬担体、賦形剤または希釈剤の選択は、意図する投与経路、および標準的な薬務に関して選択され得る。医薬組成物は、担体、賦形剤もしくは希釈剤として、またはこれらに加えて、任意の好適な（1 つもしくは複数の）結合剤、滑剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤を含み得る。

【 0 0 9 1 】

好適な結合剤の例としては、デンプン、ゼラチン、グルコース等の天然糖、無水ラクトース、易流動性ラクトース、ベータ - ラクトース、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガントもしくはアルギン酸ナトリウム等の天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロ

10

20

30

40

50

ース、ならびにポリチレングリコールが挙げられる。

【0092】

好適な滑剤の例としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。

【0093】

保存剤、安定化剤、染料および着香剤さえも、医薬組成物に提供され得る。保存剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。抗酸化剤および懸濁化剤もまた、使用され得る。

【0094】

本発明のさらなる態様によると、上に説明する医薬組成物または獣医学的組成物の調製のプロセスが提供され、該プロセスは、例えば、混合によって、(1つもしくは複数の) 活性化化合物を担体と会合させるステップを含む。

【0095】

一般に、製剤は、活性薬剤を液体担体、もしくは微粉化固形担体、またはその両方と均一かつ十分に会合させ、次いで、必要に応じて、その生成物を成形することによって調製される。本発明は、一般式(I)の化合物を、薬剤として、または獣医学的に許容可能な担体もしくはビヒクルと組み合わせるか、または会合させるステップを含む、医薬組成物を調製するための方法にまで及ぶ。

【0096】

塩/エステル

本発明の化合物は、塩もしくはエステル、特に、薬剤として、および獣医学的に許容可能な塩もしくはエステルとして存在し得る。

【0097】

本発明の化合物の薬剤として許容可能な塩としては、その好適な酸付加塩または塩基性塩が挙げられる。好適な医薬塩の総説は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977) に見ることができる。塩は、例えば、鉱酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩およびヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸、硫酸塩、重硫酸塩、ヘミ硫酸塩、チオシアン酸塩、過硫酸塩およびスルホン酸等の強い無機酸を用いて、酢酸等の未置換もしくは置換された(例えば、ハロゲンによって)1~4個の炭素原子のアルカンカルボン酸等の強い有機カルボン酸を用いて、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、もしくはテトラフタル酸といった、飽和もしくは非飽和ジカルボン酸を用いて、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、およびクエン酸といった、ヒドロキシカルボン酸を用いて、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸といった、アミノ酸を用いて、安息香酸を用いて、あるいは、メタン-もしくは p - トルエンスルホン酸等の、未置換もしくは置換された(例えば、ハロゲンによって)、(C₁-C₄)-アルキル-もしくはアリール-スルホン酸等の有機スルホン酸を用いて、形成される。薬剤として、または獣医学的に許容可能ではない塩は、依然として中間体として有益であり得る。

【0098】

好ましい塩としては、例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、パントテン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、シュウ酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、ニコチン酸塩、パルモエート(palmoate)、ペクチナート(pectinate)、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩(propionate)、酒石酸塩、ラクチン酸塩、ピボラート(pivolate)、ショウノウ酸塩、ウンデカン酸塩、及びコハク酸塩、有機スルホン酸、例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン化物、カンファースルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p -

10

20

30

40

50

クロロベンゼンスルホン酸塩、および p - トルエンスルホン酸塩、ならびに無機酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、ヘミ硫酸塩、チオシアン酸塩、過硫酸塩、リン酸、およびスルホン酸が挙げられる。

【0099】

エステルは、エステル化される官能基に応じて、有機酸またはアルコール/水酸化物のいずれかを使用して形成される。有機酸としては、酢酸等の未置換もしくは置換された（例えば、ハロゲンによって）、1 ~ 12 個の炭素原子のアルカンカルボン酸等のカルボン酸；飽和もしくは非飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、またはテトラフタル酸；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、もしくはクエン酸；アミノ酸、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸；安息香酸；あるいは、メタン - または p - トルエンスルホン酸等の、未置換もしくは置換された（例えば、ハロゲンによって）、(C₁ - C₄) - アルキル - またはアリール - スルホン酸等の有機スルホン酸が挙げられる。好適な水酸化物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム等の無機水酸化物が挙げられる。アルコールとしては、未置換または置換され得る（例えば、ハロゲンによって）、1 ~ 12 個の炭素原子のアルカンアルコールが挙げられる。

10

【0100】

鏡像異性体 / 互変異性体

先に述べた本発明のすべての態様において、本発明は、本発明の化合物の適切なすべての鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および互変異性体を含む。当業者は、光学特性（1 つ以上のキラル炭素原子）または互変異性特徴を有する化合物を認識するであろう。対応する鏡像異性体および / または互変異性体は、当該技術分野で既知の方法によって単離 / 調製され得る。

20

【0101】

鏡像異性体は、それらのキラル中心の絶対配置によって特徴付けられ、Cahn, Ingold and Prelog の R - および S - 配列規則によって説明される。かかる慣例は、当該技術分野で公知である（例えば、'Advanced Organic Chemistry', 3rd edition, ed. March, J., John Wiley and Sons, New York, 1985 を参照のこと）。

30

【0102】

キラル中心を含む本発明の化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性に富む混合物として使用され得るか、またはラセミ混合物は、公知の技術を使用して分離され得、個々の鏡像異性体は、単独で使用され得る。

【0103】

立体異性体および幾何異性体

本発明の化合物のうちのいくつかは、立体異性体および / または幾何異性体として存在し得る。例えば、それらは、1 つ以上の不斉中心および / または幾何中心を有し得るため、2 つ以上の立体異性形態および / または幾何形態で存在し得る。本発明は、それらの阻害剤のすべての個々の立体異性体および幾何異性体、ならびにその混合物の使用を企図する。特許請求の範囲で使用される用語は、これらの形態を包含し、提供された該形態は、適切な機能的活性（必ずしも同程度ではないが）を保持する。

40

【0104】

本発明はまた、当該薬剤のすべての好適な同位体変形、またはその薬剤として許容可能な塩も含む。本発明の薬剤の同位体変形、またはその薬剤として許容可能な塩は、少なくとも 1 つの原子が、同一の原子番号だが、通常自然に見られる原子質量と異なる原子質量を有する原子によって置き換えられたものとして定義される。当該薬剤およびその薬剤として許容可能な塩に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F および ³⁶Cl が挙げられる。当該薬剤および

50

その薬剤として許容可能な塩のある種の同位体変形、例えば、 ^3H もしくは ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および/または基質組織分布研究において有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、および炭素14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さ、および検出能のために特に好まれる。さらに、重水素、すなわち、 ^2H 等の同位体による置換は、より優れた代謝安定性に起因する治療的利点、例えば、生体内半減期の増加、または必要用量の低減を提供し得るため、一部の状況において好ましい場合がある。例えば、本発明は、任意の水素原子が重水素原子によって置き換えられた、一般式(I)の化合物を含む。本発明の薬剤、および本発明のその薬剤として許容可能な塩の同位体変形は、一般的に、好適な試薬の適切な同位体変形を使用した従来の手順によって調製することができる。

10

【0105】

プロドラッグ

本発明は、プロドラッグ形態の本発明の化合物、すなわち、生体内において、一般式(I)による活性親薬物を放出する共有結合化合物をさらに含む。かかるプロドラッグは、一般的に、1つ以上の適切な基が修飾され、その修飾が、ヒトまたは哺乳類被験体への投与により逆戻りし得るようにされた、本発明の化合物である。逆戻りは、通常、かかる被験体に自然に存在する酵素によって行われるが、生体内における逆戻りを行うために、かかるプロドラッグとともに第2の薬剤を投与することが可能である。かかる修飾の例としては、エステル(例えば、上に説明するもののいずれか)が挙げられ、該逆戻りは、エステラーゼ等によって行われ得る、他のかかる系は、当業者に公知であろう。

20

【0106】

プロドラッグは、例えば、6-(S)-クロロテトラヒドロフロ[3,2-b]ピロール-3-オン足場に存在する、環外ケトン官能基のケタールまたはヘミケタール誘導体を構成し得る。

【0107】

溶媒和物

本発明はまた、本発明の化合物の溶媒和物形態も含む。特許請求の範囲に使用される用語は、これらの形態を包含する。

【0108】

多形体

本発明は、それらの種々の結晶形態、多形形態、および無水もしくは含水形態の本発明の化合物にさらに関する。化学化合物が、精製および/または単離方法、かかる化合物の合成調製において使用する溶媒形態を若干変更することによって、かかる形態のいずれかで単離され得ることは、製薬産業内では十分に確立されている。

30

【0109】

アッセイ

本発明の別の態様は、システインプロテイナーゼの活性に影響を及ぼすさらなる候補化合物を特定するためのアッセイにおける、上に定義する本発明化合物の使用に関する。

好ましくは、該アッセイは、1つ以上のCAC1システインプロテイナーゼを阻害することが可能な候補化合物を特定することが可能である。

40

【0110】

より好ましくは、該アッセイは、競合結合アッセイである。

【0111】

好ましくは、候補化合物は、本発明の化合物の従来SAR修飾によって生成される。

【0112】

本明細書において使用する際、「従来SAR修飾」という用語は、化学的誘導体化によって所与の化合物を変えるための当該技術分野において既知である標準的方法を指す。

【0113】

したがって、一態様において、特定された化合物は、他の化合物の開発のためのモデル(例えば、鋳型)として機能し得る。かかる試験に採用される化合物は、溶液中に遊離し

50

ているか、固体支持体に付加されているか、細胞表面に担持されるか、または細胞内に位置し得る。化合物と試験される薬剤との間の活性の消滅、または結合複合体の形成が測定され得る。

【0114】

本発明のアッセイは、スクリーニングであり得、それによって、多くの薬剤が試験される。一態様において、本発明のアッセイ方法は、高スループットスクリーニングである。

【0115】

本発明はまた、競合薬物スクリーニングアッセイの使用も企図し、ここで、化合物に結合することが可能な中和抗体は、特異的に、化合物に結合するために試験化合物と競合する。

【0116】

スクリーニングのための別の技術は、物質に対する好適な結合親和性を有する薬剤の高スループットスクリーニング (HTS) を提供し、これは、国際公開第 WO 84 / 03564 号に詳細に説明される方法に基づく。

【0117】

本発明のアッセイ方法が、試験化合物の小規模および大規模なスクリーニング、ならびに定量アッセイに好適であろうことが予想される。

【0118】

好ましくは、競合結合アッセイは、本発明の化合物を、前記酵素の既知の基質の存在下で、システインプロテイナーゼと接触させるステップと、前記システインプロテイナーゼと前記既知の基質との間の相互作用のいずれかの変化を検出するステップと、を含む。

【0119】

本発明のさらなる態様は、システインプロテイナーゼへのリガンドの結合を検出する方法を提供し、前記方法は、以下のステップを含む。

(i) 前記酵素の既知の基質の存在下で、リガンドを、システインプロテイナーゼと接触させるステップと、

(ii) 前記酵素と該既知の基質との間の相互作用のいずれかの変化を検出するステップであって、

前記リガンドは、本発明の化合物である、ステップ。

【0120】

本発明の一態様は、以下のステップを含むプロセスに関する。

(a) 本明細書において上に記載するアッセイ方法を実施するステップと、

(b) リガンド結合ドメインに結合することが可能な1つ以上のリガンドを特定するステップと、

(c) ある量の前記1つ以上のリガンドを調製するステップ。

【0121】

本発明の別の態様は、以下のステップを含むプロセスを提供する。

(a) 本明細書において上に記載するアッセイ方法を実施するステップと、

(b) リガンド結合ドメインに結合することが可能な1つ以上のリガンドを特定するステップと、

(c) 前記1つ以上のリガンドを含む医薬組成物を調製するステップ。

【0122】

本発明の別の態様は、以下のステップを含むプロセスを提供する。

(a) 本明細書において上に記載するアッセイ方法を実施するステップと、

(b) リガンド結合ドメインに結合することが可能な1つ以上のリガンドを特定するステップと、

(c) リガンド結合ドメインに結合することが可能な前記1つ以上のリガンドを修飾するステップと、

(d) 本明細書において上に記載するアッセイ方法を実施するステップと、

(e) 任意に、前記1つ以上のリガンドを含む医薬組成物を調製するステップ。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 3 】

本発明はまた、本明細書において上に記載する方法によって特定されるリガンドにも関する。

【 0 1 2 4 】

本発明のさらに別の態様は、本明細書において上に記載する方法によって特定されるリガンドを含む医薬組成物に関する。

【 0 1 2 5 】

本発明の別の態様は、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、細胞外基質（ECM）の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛から選択される1つ以上の障害の治療における使用のための、医薬組成物の調製における、本明細書において上に記載する方法によって特定されるリガンドの使用に関する。

【 0 1 2 6 】

上記の方法は、1つ以上のシステインプロテイナーゼの阻害剤として有用なリガンドをスクリーニングするために使用され得る。

【 0 1 2 7 】

一般式（I）の化合物は、実験室ツールおよび治療薬の両方として有用である。実験室において、本発明のある化合物は、既知もしくは新たに発見されたシステインプロテイナーゼが、疾患状態の確立もしくは進行中の重要な、または少なくとも有意な生化学的機能に寄与するかどうかを確立する、一般に「標的検証」と称されるプロセスにおいて、有用である。

【 0 1 2 8 】

本発明のさらなる態様によると、治療標的として、既知または推定のシステインプロテイナーゼを検証する方法が提供され、

（a）単離された既知または推定のシステインプロテイナーゼへの、上に記載する化合物の生体外結合を評価し、効力の尺度を提供するステップと、任意に、以下のステップのうち1つ以上、

（b）該化合物の、標的の密接に関連する相同プロテイナーゼ、および一般的なハウスキージングプロテイナーゼ（例えば、トリプシン）への結合を評価して、選択性の尺度を提供するステップと、

（c）該化合物の存在下で、特定のシステインプロテイナーゼ活性の細胞に基づく機能的マーカを監視するステップと、

（d）該化合物の存在下で、特定のシステインプロテイナーゼ活性の動物モデルに基づく機能的マーカを監視するステップと、を含む。

【 0 1 2 9 】

したがって、本発明は、治療標的として、既知または推定のシステインプロテイナーゼを検証する方法を提供する。さまざまなアプローチおよび複合性のレベルが、特定の標的の有効な阻害および「検証」に適切である。第1の例において、該方法は、単離された既知または推定のシステインプロテイナーゼへの、一般式（I）の化合物の生体外結合を評価し、「効力」の尺度を提供するステップを含む。標的の密接に関連する相同プロテイナーゼ、および一般的なハウスキージングプロテイナーゼ（例えば、トリプシン）への、一般式（I）の化合物の結合の追加の評価は、「選択性」の尺度を提供する。第2の複合性のレベルは、一般式（I）の化合物の存在下で、特定のシステインプロテイナーゼ活性の細胞に基づく機能的マーカを監視することによって評価され得る。例えば、「破骨細胞再吸収アッセイ」は、カテプシンKの活性、およびプロテイナーゼ阻害剤の生化学的効果を監視するための、細胞に基づく2次的な生体外試験系として利用されている（例えば、国際公開第WO-A-9850533号を参照のこと）。「MHC-IIIプロセッシング-T細胞活性化アッセイ」は、カテプシンSの活性、およびプロテイナーゼ阻害剤の生化学的効果を監視するための、細胞に基づく2次的な生体外試験系として利用されている（Shi, G-P., et al, Immunity, 10, 197-206, 1999）。ウイ

10

20

30

40

50

ルスもしくは細菌感染を調査する際、かかるマーカは、単に、ウイルス（例えば、mRNAコピーの計数）または細菌負荷の機能的評価であり、プロテイナーゼ阻害剤の生化学的効果を評価し得る。第3の複合性のレベルは、一般式(I)の化合物の存在下で、特定のシステインプロテイナーゼ活性の動物モデルに基づく機能的マーカを監視することによって評価され得る。例えば、リーシュマニア(Leishmania)感染、P.ビンケイ(P. vinckei)感染、マラリア(ファルシパインの阻害)、およびT.クルーズ(T. cruzi)感染(クルジパイン)のマウスモデルは、病原菌の増殖において重要な役割を果たすシステインプロテイナーゼの阻害が、疾患の症状を阻止するのに有効であることを示し、前記標的を「検証」する。

【0130】

したがって、本発明は、治療標的としての、既知または推定のシステインプロテイナーゼの検証における、一般式(I)の化合物の使用に及ぶ。

【0131】

生物学的活性

本発明の化合物は、6-(S)-クロロ置換基ならびにシクロヘキシルグリシルまたはシクロペンチルグリシル部分が、不可欠な部分を形成する点において、先行技術(例えば、国際公開第WO-A-02057270号、Quibell, M. et al., Bioorg. Med. Chem. 13, 609-625, 2005、Quibell M, et al Bioorg. Med. Chem, 12, 5689-5710, 2004、国際公開第WO-A-05066180号)とは構造的に異なる。この特長の組み合わせは、ヒトカテプシンSおよびカテプシンKの驚くほど高い二重の効力を有する化合物を提供し、有効な二重治療の開発に必要とされる重要な特性である。これらの固有部分のいずれかが、式Iの化合物から除去される場合、効力の驚くほど大きい損失および/または選択性の著しい損失が、観察される。実際、これまで調製された本発明の化合物のすべてが、 $K_i < 50 \text{ nM}$ のヒトカテプシンSおよびカテプシンKに対する二重の強力な生体外阻害を呈する。対照的に、国際公開第WO-A-02057270号に詳述される82の先行技術化合物の多くは、カテプシンSまたはカテプシンKのうちのいずれかの阻害剤であり、実施例の多くにおいて、いずれのプロテイナーゼに対しても100分の1を下回る弱さである。

【0132】

最新の先行技術化合物(38)(国際公開第WO-A-02057270号、151頁を参照のこと)は、6-(S)-クロロ置換基の添加、および(S)-シクロヘキシルグリシルとの(S)-シクロヘキシルアラニル部分の置換により、ヒトカテプシンSに対する65倍の生体外効力の改善、ヒトカテプシンKに対する114倍の生体外効力の改善(実施例1)を呈する。これらの2つの固有の変化間の驚くほどの相乗関係は、先行技術化合物(38)を、新規化合物(1~2)および実施例1と比較する際、明らかに認められる。先行技術化合物(38)は、(S)-シクロヘキシルグリシル(化合物1)との(S)-シクロヘキシルアラニル部分の置換により、ヒトカテプシンSに対する2.5倍の生体外効力の改善、ヒトカテプシンKに対する13倍の生体外効力の改善を呈し、カテプシンSおよびKに対する中程度の効力のみを有する二重阻害剤を提供する。化合物1への6-(S)-フルオロ置換基(化合物2)のさらなる添加は、ヒトカテプシンSに対する3.8倍の生体外効力の改善、およびヒトカテプシンKに対する3.2倍の生体外効力の改善をもたらし、同様に、カテプシンSおよびKに対する中程度の効力のみを有する二重阻害剤を提供する。代替として、化合物1への6-(S)-クロロ置換基(実施例1)の添加は、ヒトカテプシンSに対する27倍の生体外効力の改善、およびヒトカテプシンKに対する8.7倍の生体外効力の改善をもたらし、カテプシンSおよびKに対する高い効力を有する二重阻害剤を提供する。

【0133】

さらなる比較のために、新規化合物(3~4)および実施例2を検討する。化合物3への6-(S)-フルオロ置換基の添加は、ヒトカテプシンSに対する3.4倍の生体外効

10

20

30

40

50

力の改善、ヒトカテプシンK（化合物4）に対する1.7倍の生体外効力の改善をもたらす、カテプシンSおよびKに対する中程度の効力のみを有する二重阻害剤を提供する。代替として、化合物3への6-(S)-クロロ置換基の添加は、ヒトカテプシンSに対する4.7倍の生体外効力の改善、ヒトカテプシンKに対する20.5倍の生体外効力の改善（実施例2）をもたらす、カテプシンSおよびKに対する高い効力を有する二重阻害剤を提供する。

【0134】

さらなる比較として、実施例3および4とともに、新規化合物（5）を検討する。6-(R)-クロロ類似体（化合物5）は、カテプシンSに対して32nM、およびカテプシンKに対して230nMの生体外 K_i を有する。6-(S)-クロロ置換基の立体化学での重要性は、化合物（5）を実施例3と比較する場合、明らかに認められ、カテプシンSに対して1.7nM、およびカテプシンKに対して23nMの生体外 K_i を有する。実施例3を検討すると、(S)-シクロペンチルグリシル部分に対する(S)-シクロヘキシルグリシル部分の置換は、実施例4に提供され、カテプシンSに対して14.6nM、およびカテプシンKに対して10.4nMの生体外 K_i を有する。実施例3および4の両方は、カテプシンSおよびKの高い効力の二重阻害剤である。

10

【0135】

好ましくは、該化合物は、 $K_i < 50$ nM、より好ましくは < 25 nM、さらにより好ましくは < 10 nMのヒトカテプシンSおよびカテプシンKに対する二重の生体外阻害を呈する。

20

【0136】

治療的使用

一般式(I)の化合物は、システインプロテイナーゼの関与が示唆される疾患の生体内治療または予防に有用である。

【0137】

好ましくは、一般式Iの化合物は、カテプシンSおよびカテプシンKの二重阻害剤である。本明細書において使用する際、「カテプシンSおよびKに対して二重」という用語は、阻害剤が、カテプシンSおよびカテプシンKの両方の強力な阻害剤であることを意味する。好ましくは、阻害剤は、2倍超、より好ましくは5倍超、より好ましくは10倍超、さらにより好ましくは25倍超、より好ましくはさらに50倍または100倍超、他の哺乳類CAC1システイニルプロテイナーゼを上回る、カテプシンSおよびカテプシンKに対する選択性の割合を呈する。

30

【0138】

本発明のさらなる態様によると、特に、疾患病理がシステインプロテイナーゼを阻害することによって変化され得る疾患を予防または治療するための、薬剤において使用するための一般式(I)の化合物を提供する。

【0139】

本発明のさらなる態様によると、特に、疾患病理がシステインプロテイナーゼを阻害することによって変化され得る疾患を予防または治療するための薬物の調製における、一般式(I)の化合物の使用を提供する。

40

【0140】

あるシステインプロテイナーゼは、ヒトを含む動物におけるタンパク質分解の正常な生理学的プロセス、例えば、結合組織の分解において機能する。しかしながら、体内の高レベルのこれらの酵素は、疾患につながる病的状態をもたらす可能性がある。したがって、システインプロテイナーゼは、ニューモシスチス・カリニ(Pneumocystis carinii)、トリパノソーマ・クルーズ(Trypanosoma cruzi)、トリパノソーマ・ブルセイ・ブルセイ(Trypanosoma brucei brucei)、およびクリチディア・ファシキュラータ(Crithidia fasciculata)による感染、ならびに骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性疼痛、自己免疫、住血吸虫症、マラリア、腫瘍転移、異染性白質ジストロフィー、筋ジ

50

ストロフィー症、筋萎縮症等を含むが、これらに限定されない、種々の疾患状態に關与している（第WO-A-9404172号および第EP-A-0603873号、ならびにそこに引用される参考文献を参照のこと）。さらに、スタフィロバインと呼ばれるS.アウレウス（*S. Aureus*）から分泌される細菌性システインプロテイナーゼは、細菌毒性因子として關与している（Potempa, J., et al. *J. Biol. Chem.*, 262(6), 2664-2667, 1998）。

【0141】

本発明は、上に言及または示唆した疾患状態のそれぞれの予防および/または治療に有用である。本発明はまた、病理学的レベルのシステインプロテイナーゼ、特に、パバインスーパーファミリーのシステインプロテイナーゼによって引き起こされる疾患の治療または予防の方法に有用であり、該方法は、それを必要とする動物、具体的には哺乳類、最も具体的にはヒトに、本発明の化合物を投与するステップを含む。本発明は、特に、ニューモシスチス・カリニ（*Pneumocystis carinii*）、トリパノソーマ・クルーズ（*Trypanosoma cruzi*）、トリパノソーマ・ブルセイ（*Trypanosoma brucei*）、リーシュマニア・メキシカナ（*Leishmania mexicana*）、クロストリジウム・ヒストリチカム（*Clostridium histolyticum*）、スタフィロコッカス・アウレウル（*Staphylococcus aureus*）、口蹄病ウイルス、およびクリチディア・ファシキュラータ（*Critidia fusiculata*）による感染、ならびに骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性疼痛、自己免疫、住血吸虫病、マラリア、腫瘍転移、異染性白質ジストロフィー、筋ジストロフィー症、筋萎縮症を含む、システインプロテイナーゼが關与する疾患を治療するための方法を提供する。カテプシンSおよびKの二重阻害剤は、関節リウマチ、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、アテローム性動脈硬化症、細胞外基質（ECM）の著しい損傷および再形成を示す心血管疾患、ならびに慢性疼痛の治療に特に有用である。本発明の化合物は、上記の疾患の治療に特に有用である。

10

20

【0142】

本発明の各態様に関する好ましい特長は、必要に応じて変更を加えたそれぞれの他の態様に関するものと同様である。

【0143】

投与

本発明の医薬組成物は、直腸投与、鼻腔投与、気管支内投与、局所投与（口腔及び舌を含む）、腔投与もしくは非経口投与（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、および皮内を含む）、腹腔内投与、またはくも膜下腔内投与に適合され得る。好ましくは、製剤は、経口投与製剤である。製剤は、好都合に、単位用量形態、すなわち、単位用量、または複数の単位用量もしくは単位用量のサブユニットを含む別個の部分の形態で提示され得る。一例として、製剤は、錠剤および徐放性カプセルの形態であり得、製薬技術分野で公知の任意の方法によって調製され得る。

30

【0144】

本発明における経口投与用の製剤は、別個の単位、例えば、各々既定の量の活性薬剤を含有する、カプセル、ゲルール、ドロップ、カシェ、丸薬、もしくは錠剤として、粉末もしくは顆粒として、水性液体または非水性液体中の活性薬剤の溶液、エマルション、もしくは懸濁液として、または、水中油液体エマルション、もしくは油中水液体エマルションとして、あるいはポーラス等として、提示され得る。好ましくは、これらの組成物は、用量あたり1~250mg、より好ましくは10~100mgの活性成分を含有する。

40

【0145】

経口投与用の組成物（例えば、錠剤およびカプセル）に關し、「許容可能な担体」という用語には、一般的な賦形剤等のビヒクル、例えば、結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガント、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシブ

50

ロピルメチルセルロース、ショ糖、およびデンプン；充填剤および担体、例えば、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ラクトース、ショ糖、微細結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸ニカルシウム、塩化ナトリウム、およびアルギン酸；ならびに、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、および他の金属ステアリン酸塩、グリセロールステアレートステアリン酸、液体シリコーン、タルクワックス、油、およびコロイド状シリカが含まれる。ペパーミント、ウィンターグリーンオイル、サクランボフレーバー等の着香料もまた使用することができる。用量形態を容易に識別可能にするために、着色料を添加することが望ましい場合がある。錠剤はまた、当該技術分野で公知の方法によってコーティングされ得る。

【0146】

錠剤は、任意に、1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形することによって作製され得る。圧縮錠剤は、好適な機械において、任意に、結合剤、滑剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性もしくは分散剤と混合した、粉末または顆粒等の易流動形態の活性薬剤を圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、好適な機械において、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作製され得る。錠剤は、任意に、活性薬剤の持続または制御放出を提供するように、コーティングまたは刻み目を入れる、および製剤化され得る。

【0147】

経口投与に好適な他の製剤としては、着香基材、通常、ショ糖およびアカシアまたはトラガント中に活性薬剤を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシア等の不活性基材中に活性薬剤を含むパステイル；ならびに、好適な液体担体中に活性薬剤を含むうがい薬が挙げられる。

【0148】

他の投与形態は、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、皮下、皮内、腹腔内、または筋肉内に注入され得る、無菌の溶液または滅菌可能な溶液から調製される溶液またはエマルジョンを含む。注入可能な形態は、典型的に、用量あたり10～1000mg、好ましくは10～250mgの活性成分を含有する。

【0149】

本発明の医薬組成物はまた、坐剤、ペッサリー、懸濁液、エマルジョン、ローション、軟膏、クリーム、ゲル、スプレー、溶液、または散布剤の形態であり得る。

【0150】

経皮投与の代替手段は、皮膚パッチの使用によるものである。例えば、活性成分は、ポリエチレングリコールまたは流動パラフィンの水性エマルジョンから成るクリーム内に組み込むことができる。活性成分はまた、必要とされ得る場合には、かかる安定化剤および保存剤とともに、白ろうもしくは白色軟パラフィン基材から成る軟膏中に、1～10重量%の濃度で組み込むことができる。

【0151】

投与量

当業者は、必要以上の実験を行うことなく、被験体に投与するための本組成物のうちの1つの適切な用量を容易に決定することができる。典型的に、医師は、個々の患者に最も好適な実際の投与量を決定し、これは、採用される特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、健康状態全般、性別、食事、投与形態および時間、排泄速度、併用薬物、特定の状態の重篤性、ならびに治療を受ける個人を含む、種々の要因に依存する。本明細書に開示される投与量は、平均的な症例の例示的なものである。当然のことながら、より高いまたは低い用量範囲が有益である個々の事例が存在する可能性があり、そのようなものも本発明の範囲内である。

【0152】

本発明によると、一般式(I)の化合物の有効量が、特定の状態または疾患に關与するプロテイナーゼを阻害するために投与され得る。当然のことながら、この投与量は、化合物の投与の種類によってさらに修正される。例えば、救急治療のための「有効量」を達成

10

20

30

40

50

するためには、一般式 (I) の化合物の非経口投与が好ましい。水もしくは通常の生理食塩水中に 5 % ブドウ糖中の化合物、または好適な賦形剤を用いた同様の製剤の静脈内注射が最も効果的であるが、筋肉内ボラス注射もまた有用である。典型的に、非経口用量は、システインプロテナーゼを阻害するのに有効な濃度に血漿中の薬物濃度を維持する状態で、約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 0 m g / k g、好ましくは 0 . 1 ~ 2 0 m g / k g である。該化合物は、約 0 . 4 ~ 約 4 0 0 m g / k g / 日の 1 日総用量を達成するためのレベルで、1 日 1 ~ 4 回投与され得る。治療的に有効である本発明の化合物の正確な量、およびかかる化合物が最良に投与される経路は、該薬剤の血中濃度を、治療効果を有するために必要とされる濃度と比較することによって、容易に当業者によって決定される。本発明の化合物のプロドラッグは、任意の好適な方法によって調製され得る。プロドラッグ部分がケトン官能基、具体的には、ケタールおよび / またはヘミケタールであるそれらの化合物に関して、変換は、従来の方法に従って達成され得る。

10

【 0 1 5 3 】

本発明の化合物はまた、薬物濃度が、骨再吸収を阻害するか、または本明細書に開示される任意の他の治療指標を達成するのに十分であるような状態で、患者に経口投与され得る。典型的に、該化合物を含む医薬組成物は、患者の状態に相応する状態で、約 0 . 1 ~ 約 5 0 m g / k g の経口用量で投与される。好ましくは、経口用量は、約 0 . 5 ~ 約 2 0 m g / k g である。

【 0 1 5 4 】

本発明の化合物を本発明に従って投与する際、許容されない毒性効果は見込まれない。本発明の化合物は、良好なバイオアベイラビリティを有し得、所与の薬理効果を有することが求められる化合物の濃度を測定するためのいくつかの生物学的アッセイのうちの 1 つにおいて試験され得る。

20

【 0 1 5 5 】

組み合わせ

特に好ましい実施形態において、本発明の 1 つ以上の化合物は、1 つ以上の他の活性薬剤、例えば、市販される既存の薬物と組み合わせ投与される。このような場合、本発明の化合物は、1 つ以上の他の活性薬剤と、連続的に、同時に、または逐次的に投与され得る。

【 0 1 5 6 】

一般的に、薬物は、併用される場合、より効果的である。特に、併用療法は、主な毒性、作用機構、および耐性機構 (複数を含む) の重複を回避するために望ましい。さらに、ほとんどの薬物を、かかる用量間の最短の時間間隔で、それらの最大耐性用量にて投与することもまた望ましい。化学療法薬を組み合わせる主な利点は、生化学的相互作用による付加的なもしくは可能性がある相乗効果を促進し得ること、ならびに耐性の出現も減少し得ることである。

30

【 0 1 5 7 】

有益な組み合わせは、特定の障害の治療に価値があることが既知である、または推測される薬剤を用いた試験化合物の阻害活性を研究することによって示唆され得る。この手順は、該薬剤の投与の順番、すなわち、送達前、送達と同時、または送達後を決定するためにも使用することができる。かかるスケジューリングは、本明細書に特定するすべての活性薬剤の特長であり得る。

40

【 0 1 5 8 】

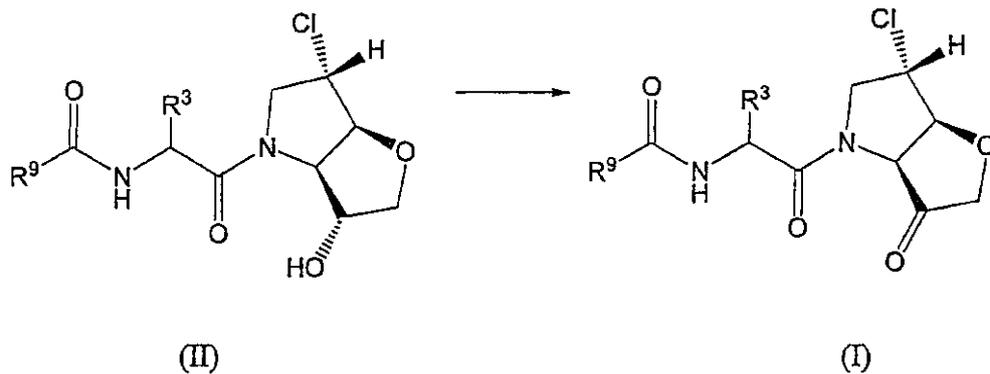
合成

5 , 5 - 二環式コアの合成

本発明の一態様は、上に定義する式 (I) の化合物を調製するプロセスに関し、前記プロセスは、式 (I I) の化合物の酸化を含む。

【 0 1 5 9 】

【化20】



10

【0160】

任意の好適な酸化剤を使用して、(II)の2級アルコール基を対応するケトン(I)に変換することができる。好適な酸化剤は、当業者によく知られている。一例として、酸化は、デスマーチンペルヨージナン反応 [Dess, D. B. et al, J. Org. Chem. 1983, 48, 4155、Dess, D. B. et al, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7277] を介して、または Swern 酸化 [Mancuso, A. J. et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 2480] を介して行なわれ得る。代替として、酸化は、SO₃/ピリジン/Et₃N/DMSO [Parith, J. R. et al, J. Am. Chem. Soc. 1967, 5505、米国特許第US 3, 444, 216号、Parith, J. R. et al,]、P₂O₅/DMSO、または P₂O₅/Ac₂O [Christensen, S. M. et al, Organic Process Research and Development, 2004, 8, 777] を使用して行うことができる。他の代替の酸化試薬としては、活性化ジメチルスルホキシド [Mancuso, A. J., Swern, D. J., Synthesis, 1981, 165]、クロクロム酸ピリジニウム [Pianeatelli, G. et al, Synthesis, 1982, 245]、および Jones' 試薬 [Vogel, A. I., Textbook of Organic Chemistry, 6th Edition] が挙げられる。

20

30

【0161】

より好ましくは、該プロセスは、式(II)の化合物を、デスマーチンペルヨージナンで処理するステップを含む。好ましくは、反応は、溶媒としてジクロロメタンを使用して行われる。

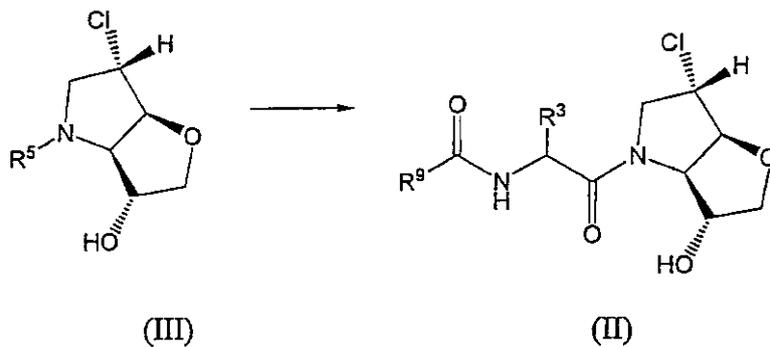
【0162】

1つの好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、好適なカルボン酸活性化剤を用いた、R⁹CONHCH(R³)COOHと式(III、R⁵=H)の化合物との間の標準的なアミド結合形成を介して、式(III)の化合物を、式(II)の化合物に変換するステップを含み、

40

【0163】

【化 2 1】



10

【 0 1 6 4 】

式中、 R^5 は、保護基または水素である。

【 0 1 6 5 】

1つの好ましい実施形態において、保護基 R^5 は、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、フルオレン-9-イルメトキシカルボニル、1-(ピフェニル-4-イル)-1-メチルエトキシカルボニル、 α -ジメチル3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルおよびトリクロロエトキシカルボニルより選択される。

20

【 0 1 6 6 】

さらに好ましくは、 R^5 は、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(Boc)またはフルオレン-9-イルメトキシカルボニル(Fmoc)である。

【 0 1 6 7 】

別の好ましい実施形態において、 R^5 は、Hである。

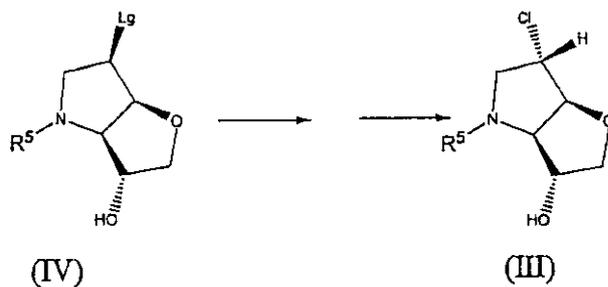
【 0 1 6 8 】

さらに好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、式(IV)の化合物を、式(III)、 $R^5 = H$ の化合物に変換するステップを含む。

30

【 0 1 6 9 】

【化 2 2】



40

【 0 1 7 0 】

式中、Lgは、トシレートもしくはメシレート等の離脱基であり、 R^5 は、先に定義するとおりである。

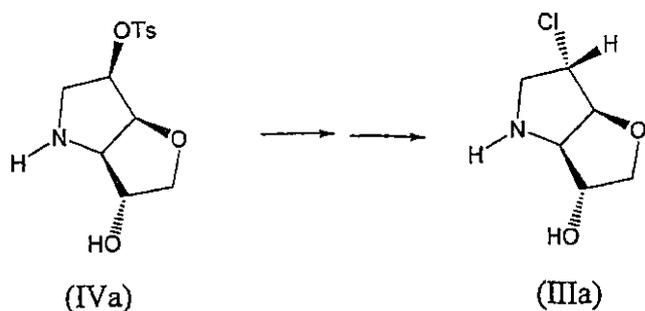
【 0 1 7 1 】

50

さらにより好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、式(IVa、 $R^5 = H$)の化合物を、式(IIIa)の化合物に、または式(IVb、 $R^5 = Cbz$)の化合物を、式(IIIb)の化合物に、変換するステップを含む。

【0172】

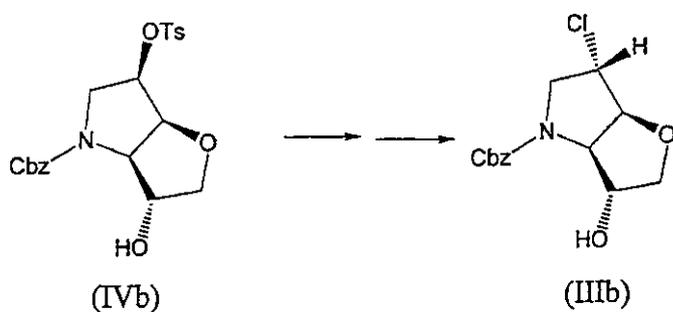
【化23】



10

【0173】

【化24】



20

30

【0174】

式(IIIa)および(IIIb)の化合物に関して、トシレートの置換は、典型的に、過剰の塩化リチウムを使用して、130で行われる。置換は、立体配置の反転とともに進められる。

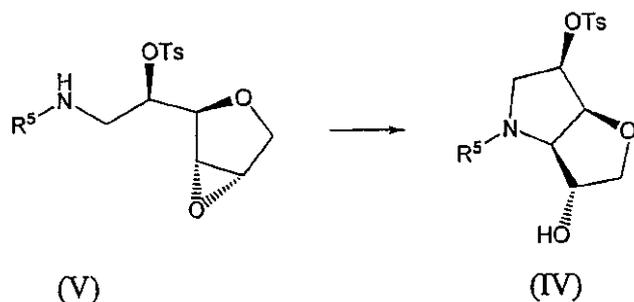
【0175】

1つの好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、式(V)の化合物を、式(IV)の化合物に変換するステップを含む。

【0176】

40

【化25】



10

【0177】

より好ましくは、化合物(V)の分子内環化は、保護基R⁵の除去によって誘導される。好ましくは、本実施形態に関し、R⁵は、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)であり、該プロセスは、パラジウム触媒の存在下で、式(V)の化合物を水素化するステップを含む。

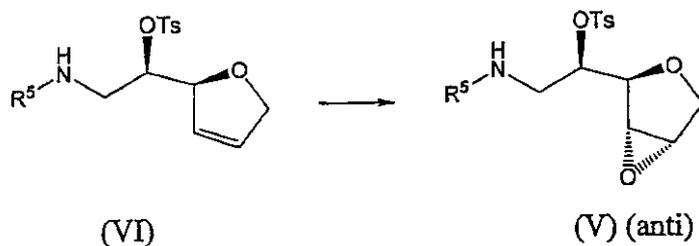
【0178】

1つの好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、式(VI)の化合物を、式(V)の化合物に変換するステップを含む。

20

【0179】

【化26】



30

【0180】

1つの好ましい実施形態において、酸化剤は、mCPBAである。

【0181】

別の好ましい実施形態において、酸化剤は、ジオキシランである。

【0182】

酸化剤としてのジオキシランの使用は、文献内で十分に文書化されている[(a) Hodgson, D. M. et al, Synlett, 310 (2002)、(b) Adam, W. et al, Acc. Chem. Res. 22, 205, (1989)、(c) Yang, D. et al, J. Org. Chem., 60, 3887, (1995)、(d) Mello, R. et al, J. Org. Chem., 53, 3890, (1988)、(e) Curci, R. et al, Pure & Appl. Chem., 67(5), 811 (1995)、(f) Emmons, W. D. et al, J. Amer. Chem. Soc. 89, (1955)を参照のこと]。

40

【0183】

好ましくは、ジオキシランは、ケトンとのKHSO₅の反応によって原位置で生成され

50

る。しかしながら、酸化ステップは、単離されたジオキシラン、例えば、アセトンから形成されたジオキシランの原液を使用して行うこともできる。

【0184】

より好ましくは、ジオキシランは、活性成分として KHSO_5 を含有する商業的に利用可能な酸化剤である、Oxone (登録商標) を使用して、原位置で生成される。

【0185】

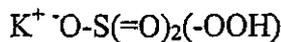
したがって、1つの好ましい実施形態において、請求されるプロセスは、Oxone (登録商標) ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) およびケトン共反応体を使用した、式(VI)の化合物の原位置エポキシ化を含む。

【0186】

上述のとおり、Oxone (登録商標) の活性成分は、一般に一過硫酸カリウムとして知られる、ペルオキシ硫酸カリウム、 KHSO_5 [CAS - RN10058 - 23 - 8] (式 $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ に三重塩の構成要素として存在する) [ペルオキシ硫酸水素カリウム (5 : 3 : 2 : 2)、CAS - RN70693 - 62 - 8、Dupont より商業的に利用可能] である。Oxone (登録商標) の酸化電位は、その過酸化学から導出され、これは、ペルオキソ硫酸 H_2SO_5 (Caro 酸としても既知) の第1の中和塩である。

【0187】

【化27】



一過硫酸カリウム

【0188】

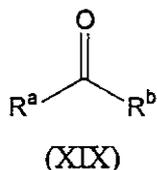
わずかに塩基性条件 (pH 7.5 ~ 8.0) の下、過硫酸塩は、ケトン共反応体と反応して、両方の酸素がケトンのカルボニル炭素に結合される、3員環状過酸化物 (ジオキシラン) を形成する。次いで、このように形成された環状過酸化物は、アルケン結合への syn 特異的酸素移動によって、式VIの化合物をエポキシ化する。

【0189】

好ましくは、ケトンは、式(XIX)であって、

【0190】

【化28】



【0191】

式中、 R^a および R^b は、各々独立して、アルキル、アリール、ハロアルキルまたはハロアリールである。

【0192】

R^a および / または R^b がアルキルである場合、アルキル基は、直鎖または分岐鎖アルキ

10

20

30

40

50

ル基であり得る。好ましくは、アルキル基は、 C_{1-20} アルキル基、より好ましくは C_{1-15} 、より好ましくはさらに C_{1-12} アルキル基、より好ましくはさらに C_{1-8} または C_{1-6} アルキル基、より好ましくは C_{1-4} アルキル基である。特に好ましいアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。

【0193】

本明細書において使用する際、「ハロアルキル」という用語は、1つ以上の水素がハロによって置き換えられる、上記のアルキル基を指す。

【0194】

R^a および/または R^b がアリーールである場合、アリーール基は、典型的に、 C_{6-12} 芳香族基である。好ましい例としては、フェニルおよびナフチル等が挙げられる。

10

【0195】

本明細書において使用する際、「ハロアリーール」という用語は、1つ以上の水素がハロによって置き換えられる、上記のアリーール基を指す。

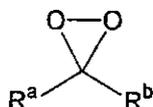
【0196】

一例として、 $KHSO_5$ (Oxone (登録商標)) と式XVIのケトンとの反応は、以下の式のジオキシランを形成し、

【0197】

【化29】

20



【0198】

式中、 R^a および R^b は、上に定義するとおりである。

【0199】

より好ましくは、 R^a および R^b は、各々独立して、アルキルまたはハロアルキルである。

30

【0200】

極めて好ましい実施形態において、 R^a および R^b のうちの少なくとも1つは、ハロアルキル、より好ましくは、 CF_3 または CF_2CF_3 である。

【0201】

1つの好ましい実施形態において、 R^a および R^b は、各々独立して、メチルまたはトリフルオロメチルである。

【0202】

1つの好ましい実施形態において、ケトンは、アセトンおよび1,1,1-トリフルオロアルキルケトンより選択される。

40

【0203】

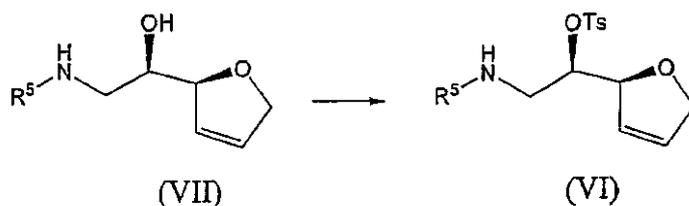
本発明のより好ましい実施形態において、トリフルオロアルキルケトンは、1,1,1-トリフルオロアセトンまたは1,1,1-トリフルオロ-2-ブタノン、より好ましくは1,1,1-トリフルオロ-2-ブタノンである。

【0204】

1つの好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、式(VII)の化合物を、式(VI)の化合物に変換するステップを含む。

【0205】

【化 3 0】



10

【 0 2 0 6】

好ましくは、該プロセスは、式 (V I I) の化合物を、ピリジン中の塩化トシルで処理するステップを含む。代替として、該プロセスは、式 (V I I) の化合物を、ジクロロメタンおよびトリエチルアミン中の塩化トシルで処理するステップを含む。

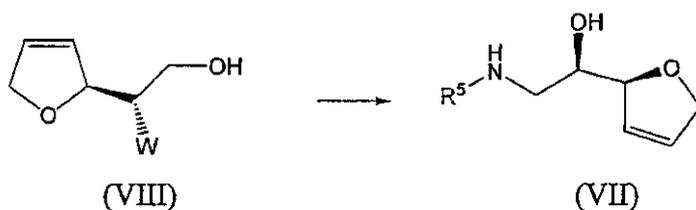
【 0 2 0 7】

1つの好ましい実施形態において、本発明のプロセスは、式 (V I I I) の化合物を、式 (V I I) の化合物に変換するステップを含み、

【 0 2 0 8】

【化 3 1】

20



30

【 0 2 0 9】

式中、Wは、ハロゲンまたはトシルである。

【 0 2 1 0】

好ましくは、本ステップは、以下のステップを含む。

(a) 式 (V I I I) の化合物 (式中、Wは、ハロゲンまたはOTsである) を、水性アンモニアおよびアルコールと反応させるステップと、

(b) ステップ (a) で形成された生成物を、式 (V I I) の化合物に変換するステップ。

【 0 2 1 1】

好ましくは、上記プロセスのステップ (a) および (b) は、ワンポットプロセスである。

40

【 0 2 1 2】

1つの特に好ましい実施形態において、R⁵は、ベンジルオキシカルボニルであり、ステップ (b) は、ステップ (a) で形成された混合物を、塩化ベンジルオキシカルボニルで処理するステップを含む。

【 0 2 1 3】

好ましくは、Wは、I、BrまたはOTs、より好ましくは、BrまたはOTs、さらにより好ましくはOTsである。

【 0 2 1 4】

好ましくは、アルコールは、イソプロピルアルコールまたはエタノールである。

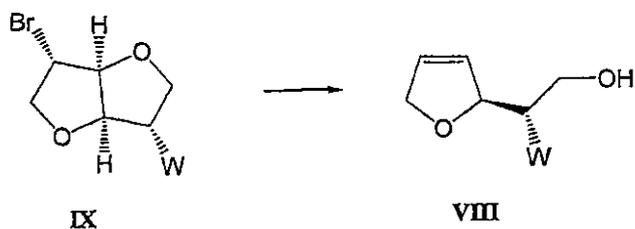
50

【0215】

本発明の1つの好ましい実施形態において、前記式VIIの化合物は、式IXの化合物から調製される。

【0216】

【化32】



10

【0217】

好ましくは、上記プロセスは、前記式IXの化合物を、メチルリチウムで処理するステップを含む。

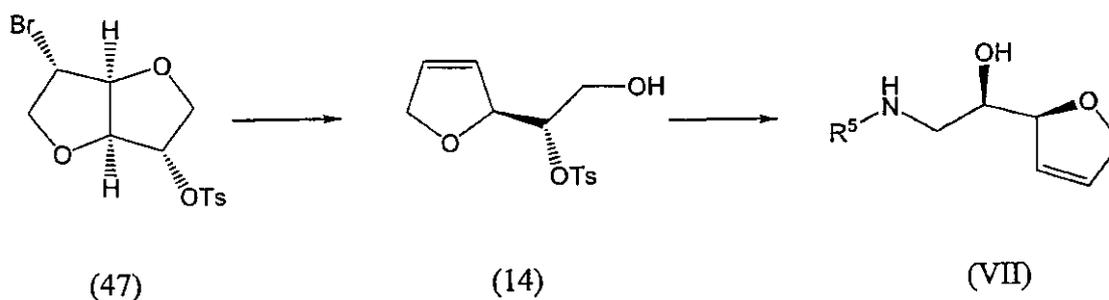
【0218】

より好ましくは、式IXの化合物は化合物47であり、式VIIの化合物は化合物14である。室温での、有機/水性混合物（最も好ましくはイソプロパノール、テトラヒドロフラン、水、塩化アンモニウム混合物）中の、亜鉛粉末による、モノプロモシレート47の処理により、それぞれ高収率でアルコール14が得られる。さらに、ワンポット変換の完了により、規定の立体化学を有するアルコールVIIが高収率で得られる。

20

【0219】

【化33】



30

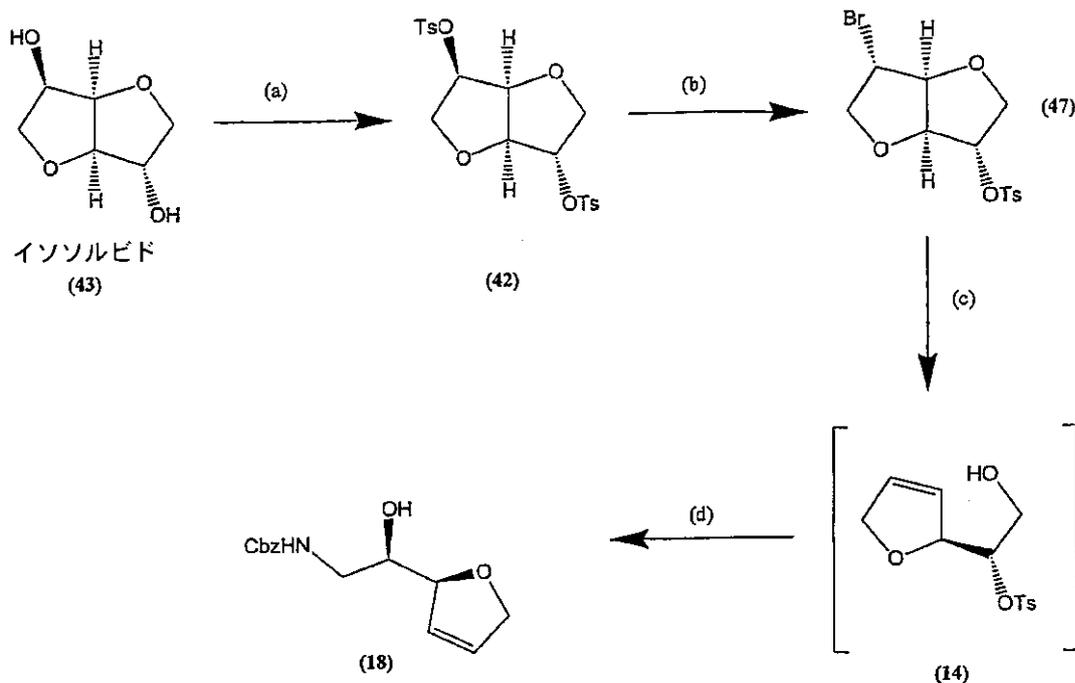
【0220】

商業的に利用可能な糖イソソルビドから開始すると、本発明はまた、モノプロモシレート47の容易な調製を提供する。1つの極めて好ましい調製を、以下のスキーム15に示す。

40

【0221】

【化 3 4】



10

20

【0222】

スキーム15：(a) TsCl、トリエチルアミン、DCM、25 ~ 50、Ar下で20時間、(b) LiBr、DMSO、110 ~ 120、Ar下で10時間、(c) Zn、*i*PrOH、THF、H₂O、NH₄Cl、RT、16時間、(d) (i) NH₄OH、*i*PrOH中NH₃、75、16時間、(ii) Cbz-Cl、Na₂CO₃、ジオキサン、水。

30

【0223】

イソソルビド(43)は、ジ-トシレート(42)に変換され、これは、メタノールからの再結晶後に収率97%で得られる。モノ臭素化は、110 ~ 120の温度制御を伴って、DMSO(またはDMF)中の2.5当量臭化リチウムによって達成される。生成物である臭化物を、カラムクロマトグラフィ(74%)による、または大規模合成に魅力的なメタノールからの再結晶による抽出処理および精製後に単離し、良質の物質を含有する55%および母液の最初の産生物を得、これは、バッチ操作からプールされ、後に精製され得る。したがって、スキーム15の方法による、規定の立体化学を有するモノプロモトシレート(47)の調製は、大規模用途に魅力的なものである。室温での、有機/水性混合物(最も好ましくは、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、水、塩化アンモニウム混合物)中の、亜鉛粉末によるモノプロモトシレート(47)の処理により、アルコール(14)が得られ、これは、ワンポット変換を介してCbz化合物(18)として誘導体化される。

40

【0224】

1つの極めて好ましい実施形態において、6-Cl-5,5-二環式コアは、以下のスキーム1に記述されるステップに従って調製される。

【0225】

(18)のアルコール官能基は、*para*-トルエンスルホン酸(Ts)として誘導体化され得、(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-((S)-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)エチル4-メチルベンゼンスルホン酸(32b)を得、これが、*anti*-エポキシド(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-((

50

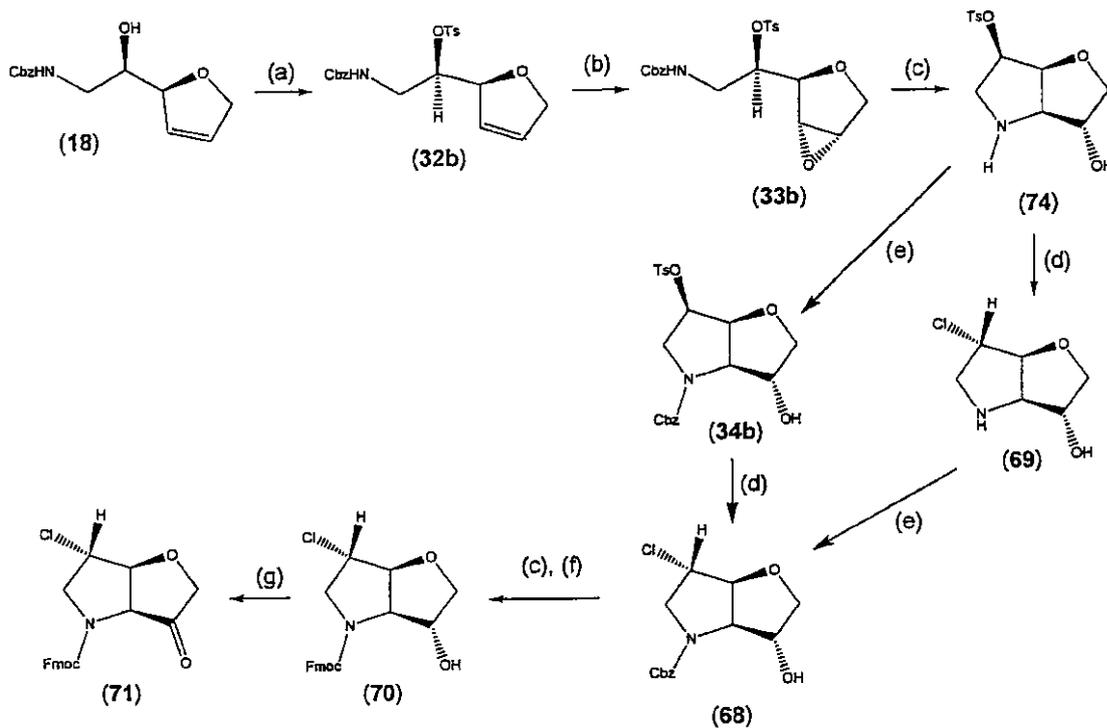
1*S*, 2*S*, 5*S*) - 3, 6 - ジオキサピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (33b) へ進む。トシレートの水素化 (33b) により、遊離アミンが得られ、これが、分子内環化を受け、中間体 (74) が得られる。中間体 (74) は、130 で DMF 中の過剰の塩化リチウムを使用して、置換を行い、立体配置の反転を伴い、6 - クロロ類似体を得る。二環式中間体 (69) の 2 級アミンのウレタン保護、その後のケトンへの酸化により、一般式 I の化合物の固相合成に特に有用な中間体 (71) が得られる。

【0226】

有利に、所望の anti - エポキシドを得るためのエポキシ化は、トシレート基の存在によって誘導される。

【0227】

【化35】



【0228】

スキーム 1: (a) TsCl、ピリジン; (b) (i) mCPBA、DCM、または (ii) OXONE (登録商標)、NaHCO₃、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン、CH₃CN、H₂O、Na₂·EDTA、0、または (iii) 30% H₂O₂、CH₃CN、MeOH、NaHCO₃; (c) Pd - C、H₂、エタノール、(d) LiCl、DMF、130、(e) Cbz - Cl、Na₂CO₃、ジオキササン、H₂O、(f) Fmoc - Cl、Na₂CO₃、ジオキササン、H₂O、(g) デスマーチンペルヨージナン、無水 DCM、RT。

【0229】

代替として、中間体トシレート (74) を、Cbz 保護して、保護類似体 (34b) を得、これは、典型的に 130 の DMF 中の LiBr による処理 (スキーム 1) を介して、塩化物 (68) への反転を受け得る。

【0230】

式 (I) の化合物の合成

有機化学の実務に携わる当業者にとって、一般式 (I) の化合物は、溶液もしくは固相 (

10

20

30

40

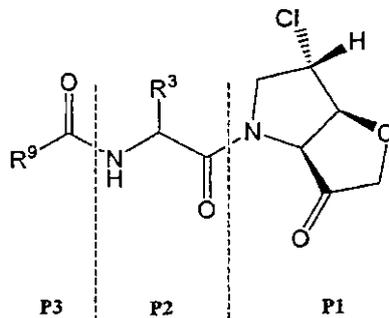
50

固相合成原理の一般総説については、Atherton, E. and Sheppard, R. C. In 'Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach', Oxford University Press, Oxford, U.K. 1989)、またはこれらの組み合わせのいずれかで行われる、多くの化学戦略によって容易に合成され得る。一般式(I)の化合物は、便宜上、それぞれプロテアーゼのS1、S2およびS3結合部位を占有する3つの構成要素(P1、P2およびP3)の組み合わせと見なされ得る(酵素・基質または酵素・阻害剤複合体内の酵素S-サブサイトおよび基質P-サブサイトの名称の説明については、Berger, A. and Schechter, I., Philos. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.], 257, 249-264, 1970を参照のこと)。P1、P2およびP3の抽象概念は、本明細書において、便宜目的でのみ使用され、上記の化合物は、結合形態に関わらず、本発明の範囲内であることが意図される。

10

【0231】

【化36】



20

【0232】

次いで、好適に保護された、および/または活性化された構成要素が調製され、その後、他の構成要素とともに化学結合(カップリング)され得、一般式(I)の化合物が得られる。

30

【0233】

式(I)の化合物は、以下によって調製され得る。(1)P3およびP2を、二環式6-(S)-クロロテトラヒドロフロ[3,2-b]ピロール-3-オンコアに段階的に添加することによって、または(2)P3-P2前駆体分子との二環式6-(S)-クロロテトラヒドロフロ[3,2-b]ピロール-3-オンコアの反応によって、または(3)二環式6-(S)-クロロテトラヒドロフロ[3,2-b]ピロール-3-オンコアの形成前、すなわち、酸化ステップの前、もしくは分子内環化ステップの前に、P3-P2基を導入することによって。

【0234】

したがって、構成要素のカップリングの代替の順序、例えば、P2+P1 P2-P1、次いで、P3 P3-P2-P1の添加、またはP3+P2 P3-P2、次いで、P1 P3-P2-P1の添加が可能である。これらの組み合わせの各々において、P1、P2もしくはP3構成要素の各々は、カップリング後にさらに変換され、最終化合物をもたらす、追加の代替の官能基を含有し得る。例えば、P1構成要素のケトン官能基は、構成要素の連結中にケタルとして保護され、カップリング反応の完了後の加水分解によって最終ケトンに変換され得る。代替として、P1構成要素のケトン官能基は、最初に対応するアルコール等のより低い酸化状態を介して導入され、カップリング反応の完了後、アルコールの酸化によって再導入され得る。代替として、P1構成要素のケトン官能基は、固相合成に好適なセミカルバゾンによって保護され(例えば、国際公開第WO02/05

40

50

7270号、およびそこに引用される参考文献を参照のこと)、カップリング反応の完了後、加酸分解反応によって固相から解放され得る。

【0235】

構成要素のカップリングによって形成された化学結合は、活性化されたカルボン酸の、それぞれ1級および2級アミンとの反応を介して形成される、2級アミド(P3-P2)または3級アミド(P2-P1)である。多くの方法が、アミンへのカップリングの前の、カルボン酸の活性化に利用可能であり、原則として、これらの方法のいずれも本明細書において使用され得る。典型的なカルボン酸の活性化方法は、アジド方法、混合無水物法(例えば、クロロギ酸イソブチルを介して)、カルボジイミド法(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを介して)、活性エステル法(例えば、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステルを介して)、ウロニウム法(例えば、HBTU、PyBop、BOPの添加を介して)、カルボニルジイミダゾール法、またはフッ化アシルもしくは塩化アシルの前形成を介して、例示されるが、これらに制限されない。一部の例において、カップリング反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等のさらなる活性化触媒の添加によって強化され得る。カルボン酸の活性化技術および活性化添加物の使用の一般説明は、Bodanszky, M. 'Principles of Peptide Synthesis', 2nd rev. ed., Springer-Verlag, Berlin, 1993、およびそこに引用される参考文献に見ることができる。

【0236】

P2アミノ酸構成要素の - アミノ基は、通常、望ましくない自己縮合生成物の形成を回避するように、P1構成要素へのカップリング反応中に保護される。 - アミノ保護の技術は、ペプチド化学において公知であり(例えば、Bodanszky, M. 'Principles of Peptide Synthesis', 2nd rev. ed., Springer-Verlag, Berlin, 1993、およびそこに引用される参考文献を参照のこと)、例示的な保護基としては、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、およびトリクロロエトキシカルボニル(Treoc)が挙げられるが、これらに限定されない。Fmoc基は、固相合成に特に適しており(例えば、Atherton, E.; Sheppard, R. C. in 'Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach', IRL Press, Oxford, U.K., 1989を参照のこと)、典型的には、20% v/vジメチルホルムアミド中のピペリジン、または1% v/vジメチルホルムアミド中の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンによる処理によって除去される。Boc基は、溶液相合成に特に適しており、典型的には、トリフルオロ酢酸ベースの混合物、またはジオキサソもしくは酢酸エチル中のHClによる処理によって除去される。Cbz基も、溶液相合成に特に適しており、典型的には、水素による接触水素化およびパラジウム触媒作用によって、または酢酸中のHBrによる処理によって除去される。一度カップリングシーケンスが完了すると、いずれの保護基も、保護基の選択によって決定されるどのような様態においても除去される(保護基、およびそれらのそれぞれの安定性、ならびに除去方法の一般説明については、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. 'Protective Groups in Organic Synthesis' John Wiley and Sons, New York, 1991、およびその中の参考文献を参照のこと)。

【0237】

最も単純な例において、カルボン酸としての一般式(I)の化合物の左側部分全体(すなわち、P3-P2)は、従来の有機化学方法によって溶液中で調製され、化合物(IIb)、(IIc)および(II d)等のケトン、アルコールまたはケタール中間体にカップリングすることができる。次いで、アルコール中間体(例えば、DCM中のデスマーチ

10

20

30

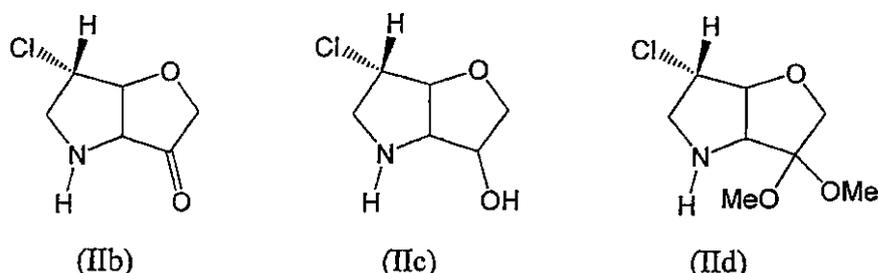
40

50

ンペルヨージナン)の酸化、またはケタル中間体の加酸分解切断により、一般式(I)の化合物が得られる。アルコール酸化経路は、一般式(I)の化合物が、トリフルオロ酢酸(これは、固相合成の各々において使用される最終試薬である)に不安定な置換基を含有する場合、特に有用である。

【0238】

【化37】



10

【0239】

これらの異なるカップリング法の例は、これまでに詳述されており((i) Quibell, M. et al., Bioorg. Med. Chem. 13, 609-625, 2005、(ii) Wang, Y. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 15, 1327-1331, 2005を参照のこと)、最適な合成経路は、一般式(I)の標的化合物の特定の置換基の組み合わせに依存する。

20

【0240】

より詳細には、一般式(I)の化合物の合成に対する1つの好ましい戦略は、以下を含む。

(a) 溶液中の適切に官能化および保護された二環式ケトンもしくは二環式アルコール構成要素の調製、

(b) 構成要素の、(a)合成条件に安定しているが、合成の最後に開裂に容易に不安定である、リンカーを介した固相への付着(固相合成に適用される「リンカー」機能の例については、James, I. W., Tetrahedron, 55 (Report No. 489), 4855-4946, 1999を参照のこと)、

30

(c) 分子の残りを構築するための、固相有機化学(Brown, R. D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 19, 3293-3320, 1998を参照のこと)、

(d) 固相から溶液への化合物の開裂、ならびに

(e) 開裂処理および化合物の分析。

【0241】

一般式(I)の化合物の合成のための第2の戦略は、以下を含む。

(a) 溶液中での適切に官能化および保護された二環式中間体構成要素の調製。溶液相化学のための好ましい保護基は、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、N-tert-ブトキシカルボニル(Boc)、N-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、およびN-アリルオキシカルボニル基(Alloc)である。

40

(b) ステップ(a)で得られた構成要素の、一般式(I)の化合物への変換のための標準的な有機化学方法。

【0242】

上述のとおり、本発明の1つの好ましい実施形態において、式(I)の化合物は、例えば、Quibell, M. et al., Bioorg. Med. Chem., 13, 609-625, 2005に記載される、従来の溶液相化学(特に、スキーム3および4を参照のこと)を使用して調製され得る。該溶液相戦略は、典型的に多グラムから多キログラム

50

規模で、より多くの量の好ましい類似体を生成することができる点で魅力的である。

【0243】

本発明の代替の好ましい実施形態において、式(I)の化合物は、例えば、Quibell M, et al Bioorg. Med. Chem, 12, 5689-5710, 2004 (特に、スキーム3および第3.2項を参照のこと)、ならびにそこに引用される参考文献、また、Bioorg. Med. Chem, 13, 609-625, 2005 (スキーム5および第2.2項を参照のこと)、ならびにそこに引用される参考文献に記載される、従来の固相化学を使用して調製され得る。該固相戦略は、典型的に、確立された平行合成方法論を介して、5~100mg規模で、何千もの類似体を生成することができる点で魅力的である(例えば、(a) Bastos, M.; Maeji, N.J.; Abelles, R.H. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 6738-6742, 1995を参照のこと)。

10

【0244】

該合成戦略は、当該技術分野でこれまでに説明されている一般的なマルチピン技術を使用して、ヒドラジドリンカー結合を介した、ケトン官能基の可逆的固定に基づく(Watts J. et al, Bioorg. Med. Chem. 12(11), 2903, 2004、Quibell M., et al, Bioorg. Med. Chem. 5689-5710, 2004、Grabowksa U. et al, J. Comb. Chem. 2000, 2(5), 475)。

20

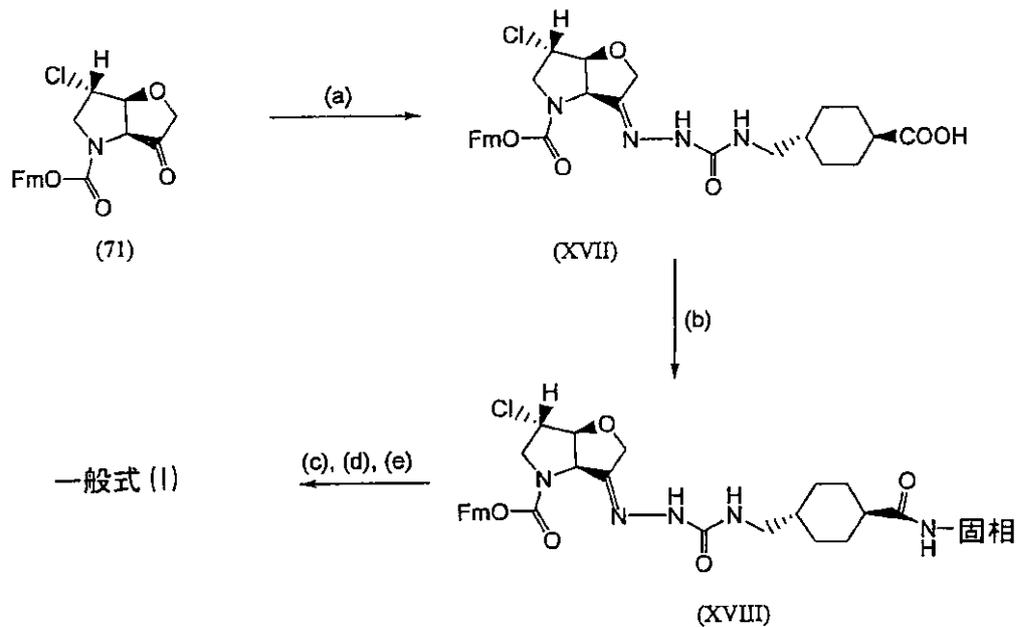
【0245】

式(III、 $R^5 = Fmoc$)の化合物は、対応するケトンに酸化され(例えば、XVI、スキーム3)、阻害剤分子(I)の固相合成に利用され得る。アルデヒドもしくはケトンの固相連結は、種々の方法によってこれまでに説明されている(例えば、(a) James, I.W., 1999、(b) Lee, A., Huang, L., Ellman, J.A., J. Am. Chem. Soc, 121(43), 9907-9914, 1999、(c) Murphy, A.M., et al, J. Am. Chem. Soc, 114, 3156-3157, 1992を参照のこと)。アルキルケトン官能基の可逆的連結が可能である好適な方法は、これまでに説明される化学の組み合わせによる。セミカルバジド、4-[[(ヒドラジンカルボニル) アミノ] メチル] シクロヘキサンカルボン酸トリフルオロアセテート(Murphy, A.M., et al, J. Am. Chem. Soc, 114, 3156-3157, 1992)は、スキーム3に示され、Fmoc保護された6-(S)-クロロテトラヒドロフロ[3,2-b]ピロール-3-オン(71)の連結によって例示されるように、利用され得る。

30

【0246】

【化 3 8】



【0247】

スキーム 3 : (a) 90% EtOH / H₂O / 1.5 当量 NaOAc / 4 - [[(ヒド
ラジンカルボニル) - アミノ] メチル] - シクロヘキサンカルボン酸トリフルオロアセテ
ート中の (71)、2 時間還流。 (b) 3 当量の構築物 (XVII) / 3 当量 HBTU /
3 当量 HOBt / 6 当量 NMM、NH₂- 固相、DMF、RT、o / n。 (c) 20%
ピペリジン / DMF、30 分。 (d) P3 - P2 を導入するさまざまな化学、 (e) TF
A / H₂O (95 : 5、v / v)、RT、2 時間。

【0248】

構築物 (XVII) は、エタノール / 酢酸ナトリウム水溶液中で還流することによっ
て、リンカー分子と 6 - (S) - クロロテトラヒドロフロ [3 , 2 - b] ピロール - 3 - オ
ン (71) の反応を介して調製される。標準的な固相技術 (例えば、Atherton,
E. and Sheppard, R. C., 1989 を参照のこと) を使用して、構築物
を、(XVII) の遊離カルボン酸官能基を介して、アミノ官能化された固相に固定し、
負荷された構築物 (XVIII) を提供する。負荷された構築物 (XVIII) を、左側
部分「P3 - P2」を導入するために、商業的に利用可能、または文献内の広範なカルボ
ン酸と反応させる。

【0249】

[R⁹ - CO] シントンの導入のための好ましいカルボン酸は、以下の代表的な例でも
って、文献内で既知である。フラン - 2 - カルボン酸、5 - クロロフラン - 2 - カルボン
酸、チオフェン - 2 - カルボン酸、5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸、フラン - 3
- カルボン酸、5 - クロロフラン - 3 - カルボン酸、チオフェン - 3 - カルボン酸、5 -
クロロチオフェン - 3 - カルボン酸、オキサゾール - 2 - カルボン酸、オキサゾール - 5
- カルボン酸、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸、チアゾール - 2 - カル
ボン酸、チアゾール - 5 - カルボン酸、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - カルボン酸、
安息香酸、3 - メチル安息香酸、3 - クロロ安息香酸、3 - フルオロ安息香酸、3 - ブロ
モ安息香酸、3 - メトキシ安息香酸、3 - ニトロ安息香酸、3, 5 - ジフルオロ安息香酸
、ニコチン酸 (CAS 59 - 67 - 6)、5 - フルオロニコチン酸、5 - クロロニコチン
酸、5 - メトキシニコチン酸、5 - ニトロニコチン酸、ピリミジン - 5 - カルボン酸 (C

10

20

30

40

50

AS 4595-61-3)、イソニコチン酸、2-フルオロイソニコチン酸、3-(1H-ピロール-1-イル)安息香酸(CAS 61471-45-2)、3-(1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸(CAS 264264-33-7)、3-(1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸(CAS 108035-47-8)、3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)安息香酸(CAS 335255-82-8)、3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)安息香酸(CAS 335255-80-6)、3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)安息香酸(CAS 167626-64-4)、3-(1H-テトラゾール-1-イル)安息香酸(CAS 204196-80-5)、3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸(CAS 90556-58-4)、3-(1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸(CAS 912569-71-2)、3-(1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸(CAS 391668-62-5)、3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸(CAS 876715-37-6)、3-(1H-テトラゾール-5-イル)安息香酸(CAS 73096-39-6)、3-(1H-ピラゾール-3-イル)安息香酸(CAS 850375-11-0)、3-(フラン-2-イル)安息香酸(CAS 35461-99-5)、3-(チオフェン-2-イル)安息香酸(CAS 29886-63-3)、3-(イソオキサゾール-5-イル)安息香酸(852180-44-0)、3-(イソチアゾール-5-イル)安息香酸(CAS 904085-98-9)、3-(オキサゾール-5-イル)安息香酸(CAS 252928-82-8)、3-(チアゾール-5-イル)安息香酸(CAS 252928-84-0)、3-(オキサゾール-2-イル)安息香酸(CAS 473538-18-0)、3-(チアゾール-2-イル)安息香酸(CAS 847956-27-8)、3-(フラン-3-イル)安息香酸(CAS 168619-07-6)、3-(チオフェン-3-イル)安息香酸(CAS 20608-89-3)、3-(2-メチルチアゾール-4-イル)安息香酸(CAS 28077-41-0)、3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)安息香酸(CAS 912577-30-1)、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)安息香酸(CAS 915707-39-0)、3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸(CAS 898289-59-3)、3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸(CAS 915707-45-8)、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)安息香酸(CAS 628297-55-2)、3-(ピリジン-4-イル)安息香酸、3-(ピリミジン-4-イル)安息香酸、3-(ピリジン-3-イル)安息香酸(CAS 4385-77-7)、3-(ピリミジン-5-イル)安息香酸(CAS 852180-74-6)、3-(ピリジン-2-イル)安息香酸(CAS 4467-07-6)、3-(ピリミジン-2-イル)安息香酸(CAS 579476-26-9)、ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(3622-35-3)、1H-インドール-5-カルボン酸(1670-81-1)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-カルボン酸(23814-12-2)、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボン酸(19155-88-5)、6-ヒドロキシピコリン酸(19621-92-2)、2,3-ジオキソ1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボン酸、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸(CAS 70639-77-9)、2-オキソインドリン-5-カルボン酸(CAS 102359-00-2)、2-オキソインドリン-6-カルボン酸(CAS 334952-09-9)、2,3-ジオキソインドリン-5-カルボン酸(CAS 25128-32-9)、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-カルボン酸(CAS 214848-62-1)、4-(メチルスルホンアミド)安息香酸(CAS 7151-76-0)、2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-カルボン酸(CAS 117030-69-0)。

【0250】

本発明を、一例として、さらに説明する。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0251】

実施例

一般手順

溶媒は、他に示さない限り、ROMIL Ltd, U.K. から、SpSまたはHi-Dryグレードで購入した。Bruker DPX400 (400 MHz ^1H 周波数および100 MHz ^{13}C 周波数; QXIプローブ)またはBruker Avance 500 MHz (ATMを有するTXIプローブ)上に、示される溶媒中で、 ^1H NMRおよび ^{13}C NMRを得た。化学シフトは、100万分の1 ()で表わされ、溶媒の残留信号に言及される。カップリング定数 (J) は、Hzで表される。すべての分析HPLCは、溶媒A (0.1%トリフルオロ酢酸 (TFA) 水溶液) と溶媒B (90%アセトニトリル / 10%溶媒A) との混合物を用い、215および / または254 nmの紫外線検出を用いる自動のAgilentシステム上で、Phenomenex Jupiter C₄, 5 μ 、300、250 x 4.6 mmにより得た。特記しない限り、Aに対して勾配10~90%Bを、1.5 mL / 分で25分間にわたり、完全分析HPLCに対して行った。Phenomenex Luna C₈, 5 μ 、300 A、50 x 2.0 mm上で、0.6 mL / 分で10分間にわたり、Aに対して勾配10~90%Bを有する、自動のAgilent HPLCシステムを用いて、Agilent 1100シリーズLC / MSD上にてHPLC-MS分析を行った。半分取HPLC精製法を、215および / または254 nmの紫外線検出を用いる自動Agilentシステム上で、25分間にわたり4 mL / 分で、Aに対して勾配10~90%Bを用いて、Phenomenex Jupiter C₄, 5 μ 、300 A、250 x 10 mm上で行った。シリカゲル60 (Merck 9385) 上で、またはisolute SPEフラッシュシリカカラム (Biotage, Hengoed, UK) を用いて、フラッシュカラム精製法を行った。

10

20

【0252】

ベンジル (R) - 2 - ((S) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルカルバメート (18) の調製。 (i) (3R, 3aS, 6S, 6aS) - ヘキサヒドロフロ [3, 2 - b] フラン - 3, 6 - ジイルビス (4 - メチルベンゼンスルホナート) (42) の調製。ピリジン (315 mL) 中の p - 塩化トルエンシルホニル (57.4 g、301 mmol) およびイソソルビド (43) (20 g、137 mmol) の攪拌溶液を、アルゴン雰囲気下で、95 で4.5時間加熱し、その後、氷水 (1 L) に注ぐ前に、周囲温度で16時間静置した。水性物を、ジクロロメタン (2 x 500 mL) で抽出し、その後、混合した有機層を、水 (2 x 500 mL) で洗浄し、その後、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、その後、真空中で留去し、粘性油 (65.22 g) を残した。油を、熱メタノール (350 mL) から結晶化した。白色固体を、真空中で濾過することにより収集し、その後、メタノール (100 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させ、白色固体として、ジトシレート (42) (45.87 g、74%) を得た。TLC (R_f = 0.30, EtOAc : ヘプタン 2 : 3), 分析HPLC単一の主要ピーク, R_f = 20.219分, HPLC-MS 455.1 [M+H]⁺, 931.2 [2M+Na]⁺, []_D²⁰ + 57.2° (c = 10.2, CHCl₃); ^1H (500 MHz, CDCl₃) 2.44 (6H, s, CH₃), 3.68 (1H, dd, J = 9.80および6.46 Hz, CH₂), 3.82 - 3.87 (2H, m, CH₂), 3.94 (1H, d, J = 11.28 Hz, CH₂), 4.46 (1H, d, J = 4.44 Hz, CHCHOTs), 4.58 (1H, t, J = 4.74 Hz, CHCHOTs), 4.82 - 4.86 (2H, m, CHOTs), 7.32 - 7.36 (4H, m, 芳香族 CH₃CCH), 7.74 - 7.80 (4H, m, 芳香族 OSO₂CCH)。

30

40

【0253】

(ii) (3S, 3aS, 6S, 6aS) - 6 - プロモヘキサヒドロフロ [3, 2 - b] フラン - 3 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート (47) の調製。臭化リチウム (9.6 g、110.1 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、ジメチルスルホキシド (100 mL) 中のジトシレート (42) (20.0 g、44.05 mmol) の攪拌溶液に添加

50

した。混合物を、110 で5時間加熱し、その後、周囲温度で3日間静置し、その後、90 で3.5時間加熱した。混合物を、水(250 mL)で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル(4×125 mL)で抽出し、その後、有機相を、水(3×125 mL)、食塩水(125 mL)で順次洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で留去し、茶色油(16.8 g)を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物0：100～30：70で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、淡黄色固体として、プロモトシレート(47)(11.88 g、74%)を得た。TLC(R_f = 0.20, EtOAc：ヘプタン1：3)；分析HPLC主要ピーク, R_t = 18.050分；HPLC-MS 381.0 / 383.0 [M + H₂O + H]⁺, 385.0 / 387.0 [M + Na]⁺；[]_D¹⁸ + 51.0° (c = 5.0, CHCl₃)；¹H(500 MHz, CDCl₃) 2.45 (3H, s, CH₃), 3.84 (1H, dd, J = 11.19および3.51 Hz, CH₂), 4.05 - 4.15 (3H, m, CH₂), 4.28 (1H, d, J = 3.40 Hz, CHBr), 4.78 (1H, d, J = 3.37 Hz, CHCH), 4.84 (1H, d, J = 3.42 Hz, CHOTs), 4.90 (1H, d, J = 3.37 Hz, CHCH), 7.36 (2H, brd, J = 7.98 Hz, 芳香族CH₃CCH), 7.79 (2H, brd, J = 8.32 Hz, 芳香族OSO₂CCH)。

【0254】

(iii) (S)-1-((S)-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル4-メチルベンゼンスルホナート(14)の調製。塩化アンモニウム(20 mg、0.37 mmol)、次いで、亜鉛末(20 mg、0.31 mmol)を、アルゴン下で、エタノール(1.5 mL)中のプロモトシレート(47)(100 mg、0.28 mmol)の溶液に添加した。混合物を、真空中でセライトを通して懸濁液を濾過する前に、16時間攪拌した。濾過ケーキを、エタノール(20 mL)で洗浄し、その後、濾液を、真空中で留去し、残渣物(111 mg)を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物20：80～40：60で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、白色固体として、アルコール(14)(53 mg、68%)を得た。TLC(R_f = 0.15, EtOAc：ヘプタン1：2)；分析HPLC主要ピーク, R_t = 12.543分；HPLC-MS 285.1 [M + H]⁺, 302.1, 591.2 [2M + Na]⁺；[]_D¹⁵ - 86.8° (c = 5.3, CHCl₃)；¹H(500 MHz, CDCl₃) 2.12 (1H, brs, OH), 2.44 (3H, s, アリール-CH₃), 3.77 (2H, d, J = 4.85 Hz, CH₂OH), 4.54 - 4.58 (3H, m, CH₂OCH), 4.94 - 4.98 (1H, m, CHOTs), 5.64 - 5.67および5.97 - 6.00 (2H 全量, m, CH₂CH=CH), 7.33 (2H, brd, J = 8.23 Hz, 芳香族CH₃CCH), 7.79 (2H, brd, J = 8.31 Hz, 芳香族OSO₂CCH)；¹³C(125 MHz, CDCl₃) 21.660 (CH₃), 62.303 (CH₂OH), 75.940 (OCH₂CH=CH), 82.720および85.221 (OCHCHOTs), 124.792, 127.977, 129.479および129.749 (OCH₂CH=CHおよび芳香族 CH), 133.496 (第4級CHOSO₂C), 144.973 (第4級CH₃C)。

【0255】

(iv) (S)-1-((S)-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル4-メチルベンゼンスルホナート(14)の代替調製。水(2.5 mL)中の塩化アンモニウム(200 mg、3.7 mmol)の溶液、次いで、亜鉛末(200 mg、3.1 mmol)を、アルゴン下で、テトラヒドロフラン(10 mL)およびプロパン-2-オール(5 mL)中のプロモトシレート(47)(1 g、2.75 mmol)の溶液に添加した。混合物を、真空中でセライトを通して懸濁液を濾過する前に、16時間攪拌した。濾過ケーキを、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄した。塩酸(1 M、20 mL)を、濾液に添加し、その後、有機相を分離した。水層を、ジエチルエーテル(20 mL)で抽出し、その後、混合した有機相を、食塩水(20 mL)で洗浄し、その後、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で留去し、残渣物(1.06 g)を残した。酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル：ヘプタンの混合物 20 : 80 ~ 50 : 50 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、白色固体として、アルコール (14) (528 mg、68%) を得た。

$[\alpha]_D^{16} - 82.7^\circ$ ($c = 11.3$, CHCl_3)。

【0256】

(v) ベンジル(R) - 2 - ((S) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシエチルカルバメート (18) の調製。 亜鉛および「ワンポット」手順。水 (7.5 mL) 中の塩化アンモニウム (600 mg、11.2 mmol) の溶液を、アルゴン下で、プロパン - 2 - オール (15 mL) 中のプロモトシレート (47) (3.0 g、8.26 mmol) の溶液に添加した。その後、亜鉛末 (600 mg、9.2 mmol) を、4 分間にわたり少しずつ添加し、真空中でセライトを通して懸濁液を濾過する前に、混合物を、16 時間攪拌した。濾過ケーキを、ジエチルエーテル (60 mL) で洗浄した。塩酸 (1 M、60 mL) を、濾液に添加し、その後、有機相を分離した。水層を、ジエチルエーテル (60 mL) で抽出し、その後、混合した有機相を、食塩水 (60 mL) で洗浄し、その後、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で留去した。残渣物を、水酸化アンモニウム (18 mL) およびプロパン - 2 - オール (12 mL、2.0 M、24 mmol) 中のアンモニアの溶液中に溶解し、その後、2 等分に分割し、75 で 16 時間、密閉管内で加熱した。混合物を、メタノールを用いて合わせ、その後、溶媒を真空中で除去した。残渣物を、ジエチルエーテル (3 x 10 mL) で共沸し、(R) - 2 - アミノ - 1 - ((S) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル) エタノールを得、さらに精製することなく使用された。

【0257】

水 (16 mL) 中の炭酸ナトリウム (1.84 g、17.4 mmol) の溶液を、1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の (R) - 2 - アミノ - 1 - ((S) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル) エタノール (8.26 mmol であると想定) の懸濁液に攪拌しながら、添加した。混合物を、0 まで冷却し、その後、クロロギ酸ベンジル (1.77 mL、12.4 mmol) を、5 分間にわたり、滴下した。混合物を、0 で 55 分間攪拌し、その後、ジクロロメタン (75 mL) および水 (100 mL) を添加した。有機相を分離し、水性物をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。有機相を、食塩水 (50 mL) で洗浄し、その後、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で留去し、残渣物 (3.7 g) を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物 20 : 80 ~ 70 : 30 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、アルコール (18) (1.26 g、58%) を得た。 $[\alpha]_D^{16} - 62.0^\circ$ ($c = 5.0$, CHCl_3)。

【0258】

(R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - ((S) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (32b) の調製。 ピリジン (1.5 mL) 中の p - 塩化トルエンスルホニル (368 mg、2.03 mmol) の溶液を、アルコール (18) (333 mg、1.27 mmol) に添加した。混合物を、14 で 16 時間、および 24 で 3.5 時間攪拌し、その後、tert - ブチルメチルエーテル (35 mL) で希釈した。有機層を、水 (15 mL)、食塩水 (15 mL) で順次洗浄し、その後、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で留去し、淡黄色油 (0.712 g) を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物 15 : 85 ~ 30 : 70 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、白色固体として、トシレート (32b) (429 mg、81%) を得た。TLC ($R_f = 0.75$, EtOAc : ヘプタン 3 : 1)、分析 HPLC 単一の主要ピーク、 $R_t = 18.93$ 分、HPLC - MS 374.2, 418.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 857.3 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$; $[\alpha]_D^{18.5} - 30.2^\circ$ ($c = 1.326$, CHCl_3); ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2.39 (3H, s, アリール - CH_3), 3.29 - 3.37 および 3.53 - 3.62 (2H 全量, m, CH_2NH), 4.44 - 4.50 および 4.52 - 4.57 (2H 全量, m, $\text{OCH}_2\text{CH} = \text{CH}$), 4.59 - 4.65 (1H, m, $\text{OCHCH} = \text{CH}$), 4.87 - 4.92 (1H, m, CHOTs), 5.05 (2H, m, OCH_2Ph), 5.03 (1H, br s

, NH), 5.69 - 5.73 および 5.94 - 5.98 (2H 全量, m, CH₂CH = CH), 7.28 (2H, d, J = 8.10 Hz, 芳香族 CH₃CCH), 7.29 - 7.37 (5H, フェニルCH), 7.77 (2H, d, J = 8.10 Hz, 芳香族 OSO₂CCH); _c (125 MHz, CDCl₃) 21.627 (アリアル - CH₃), 41.119 (CH₂NHCbz), 66.856 (CH₂Ph), 75.987 (OCH₂CH = CH), 82.352 (CHOTs), 85.622 (OCHCH = CH), 124.792, 127.825, 128.027, 128.126, 128.504, 129.357 および 129.537 (OCH₂CH = CH および 芳香族 CH), 133.674 (第4級 CHOSO₂C), 136.348 (第4級 Cbz), 144.941 (第4級 CH₃C), 156.273 (Cbz C = O)。

10

【0259】

(R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - ((S) - 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナート (32b) を用いたエポキシ化研究。

(a) 3 - クロロ過安息香酸 (97 mg、77%、0.43 mmol) を、ジクロロメタン (1.5 mL) 中のアルケン (32b) (36 mg、0.086 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物を、周囲温度で 20 時間攪拌し、その後、3 - クロロ過安息香酸 (97 mg、77%、0.43 mmol) を添加し、24 で 1 日間攪拌を継続し、その後、ジクロロメタン (15 mL) で希釈した。有機相を、水酸化ナトリウム水溶液 (5%、10 mL)、水 (10 mL) で順次洗浄し、その後、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で留去し、残渣物 (0.038 mg) を残した。酢酸エチル : ヘプタンの混合物 10 : 90 ~ 50 : 50 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、無色粘性油として、anti - (33b) (16 mg、43%)、および白色固体として syn - エポキシド (9 mg、24%) を (溶出の順序で) 得た。anti - (33b) のデータ; TLC (R_f = 0.50, EtOAc : ヘプタン 1 : 1), 分析 HPLC 単一の主要ピーク, R_t = 17.999 分, HPLC - MS 434.1 [M + H]⁺, 456.1 [M + Na]⁺, 889.2 [2M + Na]⁺; []_D¹⁷ + 25.6° (c = 2.54, CHCl₃); _H (500 MHz, CDCl₃) 2.41 (3H, s, アリアル - CH₃), 3.31 - 3.38 および 3.60 - 3.66 (2H 全量, m, CH₂NH), 3.67 (1H, d, J = 10.46 Hz, OCH₂CH), 3.75 および 3.81 (各 1H, d, それぞれ、J = 2.50 および 2.75 Hz, OCH₂CHCH), 3.94 (1H, d, J = 10.57 Hz, OCH₂CH), 4.07 (1H, d, J = 6.90 Hz, OCHCHOTs), 4.60 - 4.64 (1H, m, CHOTs), 4.97 - 5.01 (1H brt, NH), 5.08 (2H, brs, CH₂Ph), 7.29 - 7.37 (7H, 芳香族 CH₃CCH および フェニル CH), 7.78 (2H, d, J = 8.18 Hz, 芳香族 OSO₂CCH); _c (125 MHz, CDCl₃) 21.665 (aryl - CH₃), 42.054 (CH₂NHCbz), 56.175 および 57.048 (OCH₂CHCH), 67.031 (CH₂Ph), 67.672 (OCH₂CH), 76.732 (OCHCHOTs), 79.388 (CHOTs), 127.776, 128.108, 128.222, 128.544 および 130.043 (芳香族 CH), 133.249 (第4級 CHOSO₂C), 136.192 (第4級 Cbz), 145.487 (第4級 CH₃C), 156.224 (Cbz C = O)。

20

30

40

【0260】

(b) 0 のアセトニトリル (4 mL) および Na₂. EDTA (4 mL、0.4 mmol 溶液) 水溶液中のアルケン (32b) (262 mg、0.63 mmol) の溶液に、予め冷却した注射器を介して、1, 1, 1 - トリフルオロアセトン (0.67 mL、7.54 mmol) を添加した。本溶液に、重炭酸ナトリウム (0.44 g、5.28 mmol) と OXONE (登録商標) (1.20 g、1.95 mmol) との混合物を、55 分間にわたり少しずつ添加した。混合物を、2.5 時間攪拌し、その後、水 (25 mL) で希釈し、生成物を、ジクロロメタン (2 x 25 mL) に抽出した。混合した有機層を、食

50

塩水 (12.5 mL) で洗浄し、その後、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で留去し、残渣物 (310 mg) を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物 15 : 85 ~ 50 : 50 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、粘性の白色油として、anti - (33b) (216 mg、79%) を得た。

【0261】

(3R, 3aR, 6R, 6aS) - 3 - ヒドロキシヘキサヒドロ - 2H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 6 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート (74) の調製。エタノール (1.5 mL) を、アルゴン雰囲気下で、10% パラジウム木炭 (20 mg) と anti - (33b) との混合物 (100 mg、0.25 mmol) に滴下した。アルゴンを、水素に置き換え、その後、真空中でセライトを通して混合物を濾過する前に、懸濁液を、4.5 時間攪拌した。濾過ケーキを、エタノール (10 mL) で洗浄し、その後、溶媒を、濾液から真空中で除去した。残渣物を、トルエン (2 x 3 mL) で共沸し、(3R, 3aR, 6R, 6aS) - 3 - ヒドロキシヘキサヒドロ - 2H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 6 - イル 4 - メチルベンゼンスルホナート (74) を得、さらに精製することなく使用した。TLC ($R_f = 0.01$, EtOAc : ヘプタン 1 : 1), HPLC - MS 300.1 [M+H]⁺, 621.2 [2M+Na]⁺。

【0262】

(3R, 3aR, 6R, 6aS) - ベンジル 3 - ヒドロキシ - 6 - (トシルオキシ) テトラヒドロ - 2H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 4 (5H) - カルボキシレート (34b) の調製。水 (0.15 mL) 中の炭酸ナトリウム (6.2 mg、0.058 mmol) の溶液を、1, 4 - ジオキサン (0.3 mL) 中のアミノアルコール (74) の溶液に攪拌しながら、添加した。クロロギ酸ベンジル (5.9 μL、0.042 mmol) を添加し、その後、混合物を 2 時間攪拌した。水 (5 mL) を添加し、生成物を、ジクロロメタン (2 x 5 mL) に抽出した。有機層を、食塩水 (5 mL) で洗浄し、その後、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で留去し、残渣物 (10.6 mg) を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物 20 : 80 ~ 50 : 50 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、白色固体として、二環式アルコール (34b) (6.6 mg、54%) を得た。TLC ($R_f = 0.20$, EtOAc : ヘプタン 1 : 1), 分析 HPLC 単一の主要ピーク, $R_t = 17.32$ 分, HPLC - MS 434.1 [M+H]⁺, 889.2 [2M+Na]⁺; [δ]_D²⁰ - 25.7° (c = 2.53, CHCl_3); ν_{H} (500 MHz, CDCl_3) 主要: 副 2 : 1 の回転異性体の混合物; 2.01 (0.33 H, br s, OH 副), 2.43 (3 H, s, アリール - CH_3), 2.77 (0.66 H, br s, OH 主要), 3.18 - 3.24 (0.33 H, m, CbzNCH₂ 副), 3.33 - 3.38 (0.66 H, m, CbzNCH₂ 主要), 3.79 - 3.85 (1 H, m, OCH_2CHOH), 3.86 - 3.91 (1 H, m, CbzNCH₂), 3.92 - 3.96 (0.33 H, m, OCH_2CHOH 副), 3.96 - 4.01 (0.66 H, m, OCH_2CHOH 主要), 4.13 - 4.16 (1 H, m, CbzNCH), 4.35 (0.33 H, m, OCH_2CHOH 副), 4.45 (0.66 H, m, OCH_2CHOH 主要), 4.56 (0.33 H, t, J = 4.64 Hz, TsOCHCH, 副), 4.64 (0.66 H, t, J = 4.36 Hz, TsOCHCH, 主要), 4.71 - 4.78 (1 H, m, TsOCHCH), 5.06 - 5.17 (2 H, m, CH_2Ph), 7.31 - 7.38 (7 H, m, フェニル CH および芳香族 CH_3CCH), 7.80 (2 H, d, J = 8.33 Hz, 芳香族 OSO_2CCH); ν_{C} (125 MHz, CDCl_3) 21.683 (aryl - CH_3), 47.384 / 47.855 (CbzNCH₂), 67.636 / 67.717 (CH_2Ph), 68.042 / 68.817 (CbzNCH), 75.525 / 75.967 (OCH_2CHOH), 75.967 / 76.836 (OCH_2CHOH), 76.068 / 76.401 (TsOCHCH), 79.342 / 80.208 (TsOCHCH), 127.965, 128.107, 128.382, 128.510, 128.605, 128.753, 129.940 および 129.997 (芳香族 CH), 132.991 (第 4 級 CHOSO_2C), 135.77

10

20

30

40

50

9 / 1 3 5 . 8 6 9 (第 4 級 C b z) , 1 4 5 . 3 1 9 (第 4 級 C H ₃ C) , 1 5 3 . 8 6 2 / 1 5 4 . 7 5 1 (C b z C = O) 。

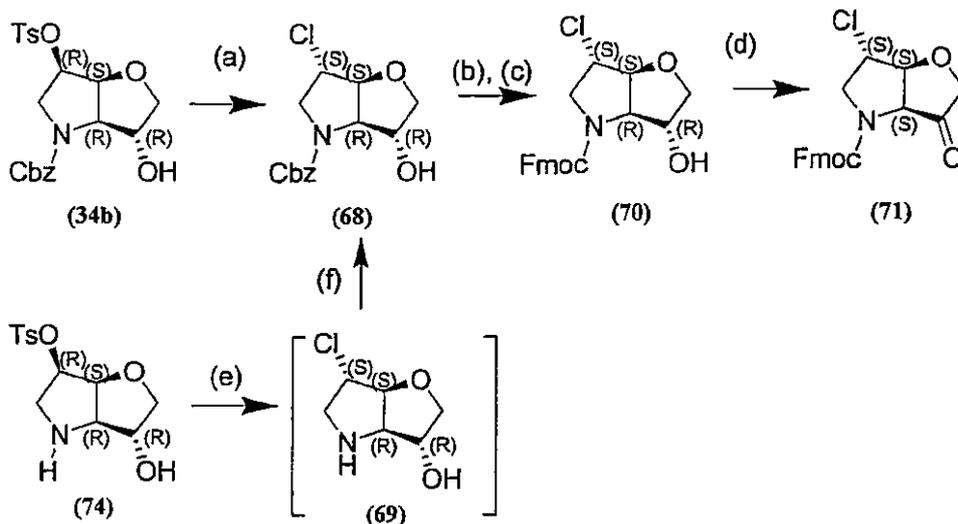
【 0 2 6 3 】

(3 a S , 6 S , 6 a S) - (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル 6 - クロロ - 3 - オキシテトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H) - カルボキシレート (7 1) の調製。スキーム 1 7 に従う。

(i) (3 R , 3 a R , 6 S , 6 a S) ベンジル 6 - クロロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H) - カルボキシレート (6 8) の調製。

【 0 2 6 4 】

【 化 3 9 】



10

20

30

40

50

【 0 2 6 5 】

スキーム 1 7 。 (a) L i C l 、 D M F 、 1 3 0 ; (b) P d - C 、 H ₂ 、 エタノール ; (c) F m o c - C l 、 N a ₂ C O ₃ 、 ジオキサソ、 H ₂ O ; (d) デスマーチンペルヨージナン、無水 D C M ; (e) L i C l 、 D M F 、 1 3 0 ; (f) C b z - C l 、 N a ₂ C O ₃ 、 ジオキサソ、 H ₂ O 。

【 0 2 6 6 】

塩化リチウム (2 . 3 8 g 、 5 6 . 2 m m o l) を、アルゴン雰囲気下で、ジメチルホルムアミド (7 5 m L) 中の (3 R , 3 a R , 6 R , 6 a S) - ベンジル 3 - ヒドロキシ - 6 - (トシルオキシ) テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H) - カルボキシレート (3 4 b) (2 . 4 3 5 g 、 5 . 6 2 m m o l) に添加した。混合物を、1 3 0 で 7 時間加熱し、その後、周囲温度まで冷却した。混合物を、ジクロロメタン (1 0 0 m L) で希釈し、その後、水 (5 0 m L) を添加し、混合物をセライトを通して濾過した (濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄した) 。濾液を分離し、その後、有機相を水 (2 × 5 0 m L) で洗浄し、その後、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空中で除去し、残渣物 (1 . 5 4 g) を残した。酢酸エチル : ヘプタンの混合物 2 0 : 8 0 ~ 6 0 : 4 0 で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、橙褐色の固体として、アルコール (6 8) (1 . 2 8 g 、 7 7 %) を得た。T L C (R _f = 0 . 4 0 , E t O A c : ヘプタン 2 : 1) , 分析 H P L C 単一の主要ピーク , R _t = 1 1 . 4 7 分 . , H P L C - M S 2 9 8 . 1 / 3 0 0 . 1 [M + H] ⁺ , 6 1 7 . 1 [2 M + N a] ⁺ ; [] _D²³ . 0 - 7 2 . 8 ° (c = 2 . 6 1 , C H C l ₃) ; _H (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 主要 : 副 2 : 1 の回転異性体の混合物 ; 1 . 7 8 および 2 . 2 4 (約 1 H 全量 , 各 b r s , O H

), 3.58 - 3.63 (1H, m, 1 × CbzNCH₂), 3.83 - 3.88 (2H, m, OCH₂CHOH), 3.91 (0.66H, d, J = 13.08 Hz, 1 × CbzNCH₂, 主要), 4.02 (0.33H, J = 13.09 Hz, 1 × CbzNCH₂, 副), 4.24 - 4.26 (1H, m, CHCl), 4.39 - 4.42 (0.66H, m, CbzNCH 副および OCH₂CHOH 副), 4.43 (0.66H, d, J = 4.33 Hz, CbzNCH 主要), 4.52 (0.66H, brs, OCH₂CHOH 主要), 4.72 - 4.75 (1H, m, CHCHCl), 5.11 - 5.16 (1.66H, m, 2 × CH₂Ph 主要および 1 × CH₂Ph 副), 5.24 (0.33H, d, J = 12.29 Hz, 1 × CH₂Ph 副), 7.29 - 7.37 (5H, m, フェニルCH); δ_c (125 MHz, CDCl₃) 53.57 / 53.74 (CbzNCH₂), 57.91 / 58.38 (CHCl), 67.53 / 67.58 (CH₂Ph), 67.69 / 68.64 (CbzNCH), 75.06 / 75.93 (OCH₂CHOH), 75.12 / 75.18 (OCH₂CHOH), 86.66 / 87.59 (CHCHCl), 127.85, 127.90, 128.24, 128.32, 128.56 および 128.69 (芳香族CH), 135.97 / 136.15 (第4級Cbz), 154.41 / 154.96 (Cbz C=O)。

10

【0267】

(ii) (3R, 3aR, 6S, 6aS) - (9H-フルオレン-9-イル)メチル6-クロロ-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール-4(5H)-カルボキシレート(70)。エタノール(8.5 mL)を、アルゴン雰囲気下で、10%パラジウム木炭(55 mg)とアルコール(68)(550 mg、1.85 mmol)との混合物に滴下した。アルゴンを、水素に置き換え、その後、真空中でセライトを通して混合物を濾過する前に、懸濁液を、1時間35分間攪拌した。濾過ケーキを、エタノール(45 mL)で洗浄し、その後、溶媒を、濾液から真空中で除去した。残渣物を、トルエン(3 × 5 mL)で共沸し、(3R, 3aR, 6S, 6aS) - 6-クロロヘキサヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール-3-オール(69)を得、さらに精製することなく使用した。

20

【0268】

水(7.5 mL)中の炭酸ナトリウム(0.49 g、4.63 mmol)の溶液、およびそれに続いて、1, 4-ジオキサン(2.5 mL)中の9-フルオレニルメトキシカルボニルクロリド(0.55 g、2.13 mmol)の溶液を、1, 4-ジオキサン(5 mL)中のアミノアルコール(69)の溶液に攪拌しながら、15分間にわたり滴下した。混合物を、60分間攪拌し、その後、水(50 mL)を添加し、生成物を、ジクロロメタン(3 × 25 mL)に抽出し、その後、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で留置し、無色油を残した。酢酸エチル:ヘプタンの混合物10:90~45:55で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、白色固体として、アルコール(70)(623 mg、87%)を得た。TLC(R_f = 0.45, EtOAc:ヘプタン1:1), 分析HPLC単一の主要ピーク, R_t = 16.54分, HPLC-MS 386.1 / 388.1 [M+H]⁺, 408.1 / 410.1 [M+Na]⁺; [δ_D]^{27.5} - 51.9 ° (c = 2.31, CHCl₃); (プロトン錯体) δ_c (125 MHz, CDCl₃) 47.21 / 47.41 (Fmoc CH), 53.30 / 53.43 (FmocNCH₂), 57.74 / 58.36 (CHCl), 66.04 / 67.42 (FmocCH₂), 67.87 / 68.52 (FmocNCH), 74.81 / 75.09 (OCH₂CHOH), 74.92 / 75.51 (OCH₂CHOH), 86.57 / 87.24 (CHCHCl), 119.80 / 119.82 / 120.00 / 120.64 / 124.55 / 124.63 / 124.90 / 127.04 / 127.08 / 127.40 / 127.51 / 127.78 / 127.80 / 127.87 および 127.91 (芳香族CH), 141.21 / 141.29 / 141.38 / 143.44 / 143.70 / 143.88 および 143.91 (第4級芳香族), 154.13 / 154.79 (Fmoc C=O)。

30

40

50

【0269】

(iii) (3aS, 6S, 6aS) - (9H - フルオレン - 9 - イル)メチル6 - クロロ - 3 - オキソテトラヒドロ - 2H - フロ[3, 2 - b]ピロール - 4(5H) - カルボキシレート(71)。デスマーチンペルヨージナン(1.32g、3.11mmol)を、アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン(15mL)中のアルコール(70)(600mg、1.56mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を、19時間攪拌し、その後、ジクロロメタン(50mL)で希釈し、その後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と0.25Mチオ硫酸ナトリウム溶液との混合物(1:1、30mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(25mL)、食塩水(25mL)で順次洗浄し、その後、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で留去し、白色固体(935mg)を得た。酢酸エチル：ヘプタンの混合物15:85~100:0で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、白色固体として、ケトン(71)(506mg、85%)を得、2 - ヨードシル安息香酸(<5%)で汚染された。TLC(R_f = 0.35, EtOAc:ヘプタン1:1), 分析HPLC単一の主要ピーク, R_t = 15.81分, HPLC-MS384.1/386.1[M+H]⁺, 406.1/408.1[M+Na]⁺, 424.1/426.1[M+H₂O+Na]⁺, 789.1/791.2[2M+Na]⁺; []_D^{25.5} - 144.6° (c = 2.18, CHCl₃); ¹H(500MHz, CDCl₃)主要:副0.55:0.45の回転異性体の混合物; 3.75 - 3.89(1H, m, 1xFmocNCH₂), 3.93 - 4.03(1.55H, m, 1xOCH₂C=Oおよび1xFmocNCH₂ 主要), 4.12 - 4.22(1.45H, m, 1xOCH₂C=Oおよび1xFmocNCH₂ 副), 4.25(0.55H, brt, J = 6.72Hz, Fmoc CH 主要), 4.30 - 4.44(2.45H, m, CHCl, 1xFmocNCH₂およびFmoc CH 副), 4.45(0.45H, d, J = 4.46Hz, FmocNCH 副), 4.50 - 4.58(1.55H, m, 1xFmocCH₂およびFmocNCH 主要), 4.85(0.55H, d, J = 4.44Hz, CHCHCl 主要), 4.90(0.45H, d, J = 4.41Hz, CHCHCl 副), 7.27 - 7.76(8H, 芳香族CH); ¹³C(125MHz, CDCl₃) 47.09/47.13(Fmoc CH), 53.43/53.66(FmocNCH₂), 57.60/58.09(CHCl), 60.47/60.87(FmocNCH), 67.86/68.56(FmocCH₂), 70.75(OCH₂C=O), 86.32/87.32(CHCHCl), 119.93/119.99/120.08/124.87/124.94/125.17/125.36/127.09/127.71および127.74(芳香族CH), 141.28/141.32/143.51/143.63および144.16(第4級芳香族), 154.88/154.94(FmocC=O), 206.45/206.64(OCH₂C=O)。

【0270】

(3R, 3aR, 6S, 6aS) - ベンジル6 - クロロ - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - フロ[3, 2 - b]ピロール - 4(5H) - カルボキシレート(68)の代替調製。塩化リチウム(142mg、3.34mmol)を、アルゴン雰囲気下で、ジメチルホルムアミド(3mL)中の(3R, 3aR, 6R, 6aS)3 - ヒドロキシヘキサヒドロ - 2H - フロ[3, 2 - b]ピロール - 6 - イル4 - メチルベンゼンスルホナート(74)(100mg、0.33mmol)の攪拌溶液に添加した。混合物を、130で2.75時間加熱し、その後、周囲温度まで冷却し、6 - クロロアミノアルコール(69)を含有する溶液を得た。水(1.5mL)中の炭酸ナトリウム(89mg、0.84mmol)の溶液、次いで、クロロギ酸ベンジル(0.105mL、0.74mmol)を添加した。混合物を、35分間攪拌し、その後、ジクロロメタン(10mL)および水(15mL)を添加した。有機相を分離し、水性物をジクロロメタン(2x5mL)で抽出した。混合した有機相を、食塩水(5mL)で洗浄し、その後、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で留去し、黒色残渣物(97mg)を残した。酢酸エチル：ヘプタンの混合物5:95~50:50で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにより、淡

黄色油として、6 - クロロアルコール (68) (48 mg、48%) を得た。TLC ($R_f = 0.30$, EtOAc : ヘプタン 3 : 2), 分析 HPLC 単一の主要ピーク, $R_t = 11.47$ 分, HPLC - MS 298.0 / 300.0 [M+H]⁺, 617.1 / 619.1 [2M+Na]⁺; [ϵ]_D²² - 76.9° (c = 4.81, CHCl₃)。

【0271】

固相化学

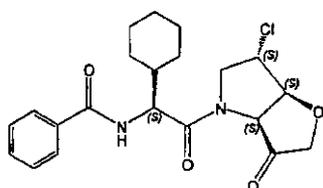
Fmoc-ケトン構成要素 (71) は、一般式 I の例示的な阻害剤 (1~39) の固相合成に利用され得る。使用される方法は、4 - { [(ヒドラジノカルボニル)アミノ]メチル } シクロヘキサンカルボン酸トリフルオロ酢酸塩ベースのリンカー、固相ランタン (例えば、Mimotopes)、標準 Fmoc 化学、および酸分解性開裂、次いで、半分取 HPLC 精製法 (完全な一般的な詳細に関しては、第 WO 02057270 号 124~127 頁を参照のこと) を利用する点において、第 WO 02057270 号に詳細を記載されるものに直接的に類似していた。新規化合物 (1~5)、または先行技術化合物 (38) は、比較のために詳述され、適切な Fmoc-ケトン構成要素 (例えば、6 - 非置換二環式 (第 WO 02057270 号、化合物 19、134 頁)、6 (S) - フルオロ二環式 (第 WO 0807127 号、化合物 63、88 頁)、6 (S) - クロロ二環式 (第 WO 0807127 号、化合物 71、94 頁)、6 (R) - クロロ二環式 (第 WO 0807127 号、化合物 79、98 頁)) の使用を通して、第 WO 02057270 号または第 WO 0807127 号に詳述される一般方法により容易に調製され得る。その後、Fmoc-ケトン構成要素は、標準ウロニウム活性化法を介して、R⁹-COOH カルボン酸を用いて適切な場合、誘導される。

【0272】

実施例 1 N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 4 (5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

【0273】

【化 40】



【0274】

HPLC - MS $R_t = 2.82$ 分, 405.1 / 407.1 [M+H]⁺, 423.2 / 425.2 [M+H+18]⁺。

【0275】

実施例 2 N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2H - フロ [3, 2 - b] ピロール - 4 (5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

【0276】

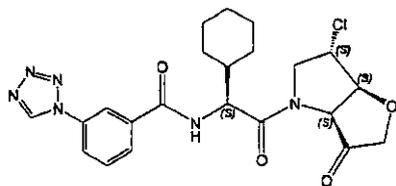
10

20

30

40

【化 4 1】



10

【 0 2 7 7 】

HPLC - MS $R_t = 2.65$ 分, $473.2 / 475.2 [M+H]^+$, $491.2 / 493.2 [M+H+18]^+$ 。

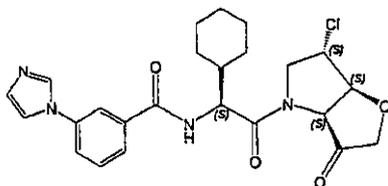
【 0 2 7 8 】

実施例 3 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

【 0 2 7 9 】

20

【化 4 2】



30

【 0 2 8 0 】

HPLC - MS $R_t = 2.37$ 分, $471.2 / 473.2 [M+H]^+$, $489.2 / 491.2 [M+H+18]^+$ 。

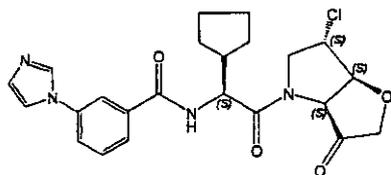
【 0 2 8 1 】

実施例 4 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアミド

【 0 2 8 2 】

40

【化 4 3】



10

【 0 2 8 3】

HPLC - MS $R_t = 2.12$ 分, 457.1 / 459.1 $[M+H]^+$, 475.2 / 477.2 $[M+H+18]^+$.

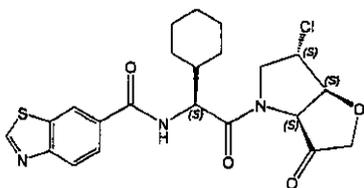
【 0 2 8 4】

実施例 5 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

【 0 2 8 5】

【化 4 4】

20



【 0 2 8 6】

30

HPLC - MS $R_t = 2.68$ 分, 462.1 / 464.1 $[M+H]^+$, 480.1 / 482.1 $[M+H+18]^+$.

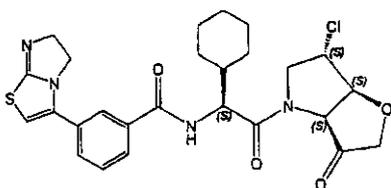
【 0 2 8 7】

実施例 6 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 3 - イル) ベンズアミド

【 0 2 8 8】

【化 4 5】

40



【 0 2 8 9】

HPLC - MS $R_t = 2.49$ 分, 529.2 / 531.2 $[M+H]^+$, 547.2 /

50

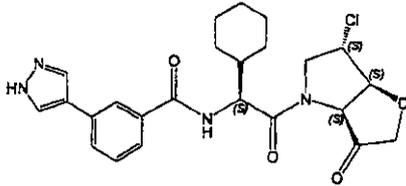
549.2 [M+H+18]⁺.

【0290】

実施例 7 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

【0291】

【化46】



10

【0292】

HPLC-MS $R_t = 2.75$ 分, 457.2 / 459.2 [M+H]⁺, 475.2 / 477.2 [M+H+18]⁺.

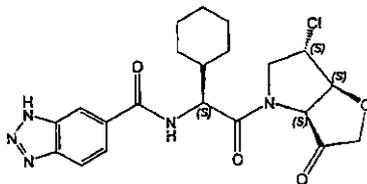
20

【0293】

実施例 8 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カルボキサミド

【0294】

【化47】



30

【0295】

HPLC-MS $R_t = 2.72$ 分, 446.2 / 448.2 [M+H]⁺, 464.2 / 466.2 [M+H+18]⁺.

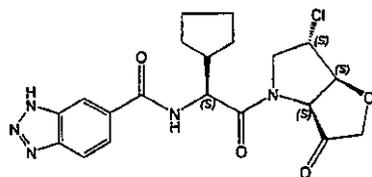
40

【0296】

実施例 9 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 6 - カルボキサミド

【0297】

【化48】



10

【0298】

HPLC-MS $R_t = 2.48$ 分, $432.1 / 434.1 [M+H]^+$, $450.1 / 452.1 [M+H+18]^+$ 。

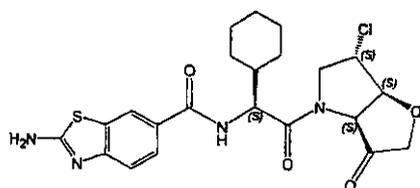
【0299】

実施例10 2-アミノ-N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-クロロ-3-オキソジヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール-4(5H,6H,6aH)-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

【0300】

【化49】

20



【0301】

30

HPLC-MS $R_t = 2.10$ 分, $477.2 / 479.2 [M+H]^+$, $495.2 / 497.2 [M+H+18]^+$ 。

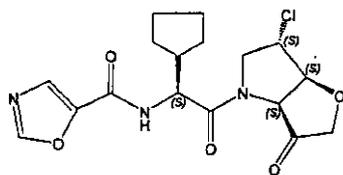
【0302】

実施例11 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-クロロ-3-オキソジヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール-4(5H,6H,6aH)-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル)オキサゾール-5-カルボキサミド

【0303】

【化50】

40



【0304】

HPLC-MS $R_t = 2.29$ 分, $382.1 / 384.1 [M+H]^+$, $400.1 / 402.1 [M+H+18]^+$ 。

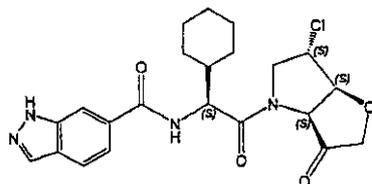
50

【0305】

実施例 12 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキサミド

【0306】

【化51】



10

【0307】

HPLC - MS $R_t = 2.16$ 分, $445.2 / 447.2 [M+H]^+$, $463.2 / 465.2 [M+H+18]^+$ 。

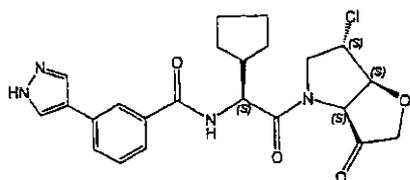
【0308】

実施例 13 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキシエチル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

20

【0309】

【化52】



30

【0310】

HPLC - MS $R_t = 2.47$ 分, $457.2 / 459.2 [M+H]^+$, $475.2 / 477.2 [M+H+18]^+$ 。

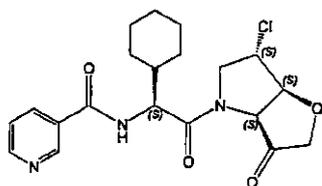
【0311】

実施例 14 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) ニコチンアミド

40

【0312】

【化53】



10

【0313】

HPLC-MS $R_t = 2.19$ 分, $406.1 / 408.1 [M+H]^+$, $424.2 / 426.2 [M+H+18]^+$ 。

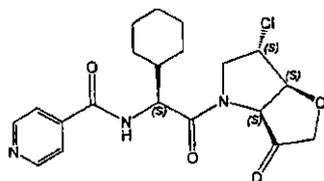
【0314】

実施例15 N-(1-cyclohexyl-2-oxoethyl)isonicotinamide (1S,2S)-1-chloro-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]pyrrole-4-yl-1-cyclohexylethyl-2-oxoethylisonicotinamide

【0315】

【化54】

20



【0316】

HPLC-MS $R_t = 2.15$ 分, $406.2 / 408.1 [M+H]^+$, $424.2 / 426.2 [M+H+18]^+$ 。

30

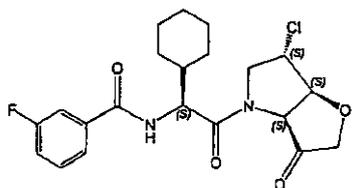
【0317】

実施例16 N-(1-cyclohexyl-2-oxoethyl)isonicotinamide (1S,2S)-1-chloro-2-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]pyrrole-4-yl-1-cyclohexylethyl-2-oxoethylisonicotinamide

【0318】

【化55】

40



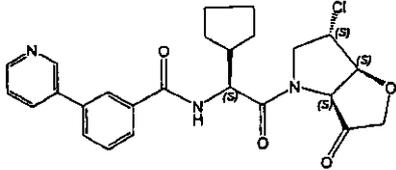
【0319】

HPLC-MS $R_t = 2.96$ 分, $423.2 / 425.2 [M+H]^+$, $441.2 / 443.2 [M+H+18]^+$ 。

【0320】

50

実施例 17 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキ
ソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) -
1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド
【 0 3 2 1 】
【 化 5 6 】



10

【 0 3 2 2 】

HPLC - MS $R_t = 2.26$ 分, $468.2 / 470.2 [M+H]^+$, $486.2 / 488.2 [M+H+18]^+$ 。

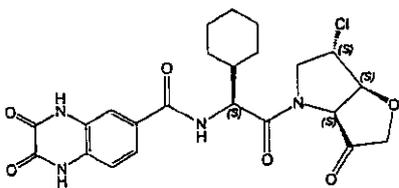
【 0 3 2 3 】

実施例 18 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキ
ソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) -
1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロキノキサリン - 6 - カルボキサミド

20

【 0 3 2 4 】

【 化 5 7 】



30

【 0 3 2 5 】

HPLC - MS $R_t = 2.16$ 分, $489.2 / 491.2 [M+H]^+$, $507.2 / 509.2 [M+H+18]^+$ 。

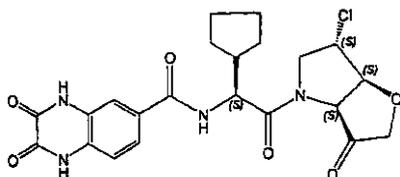
【 0 3 2 6 】

実施例 19 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキ
ソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) -
1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
ヒドロキノキサリン - 6 - カルボキサミド

40

【 0 3 2 7 】

【化 5 8】



10

【 0 3 2 8】

HPLC-MS $R_t = 1.97$ 分, $475.2 / 477.2 [M+H]^+$, $493.2 / 495.2 [M+H+18]^+$.

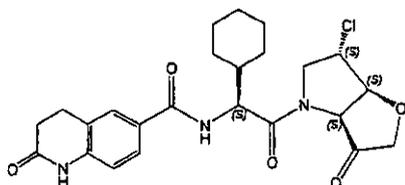
【 0 3 2 9】

実施例 2 0 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - カルボキサミド

【 0 3 3 0】

【化 5 9】

20



30

【 0 3 3 1】

HPLC-MS $R_t = 2.04$ 分, $474.2 / 476.2 [M+H]^+$, $492.2 / 494.2 [M+H+18]^+$.

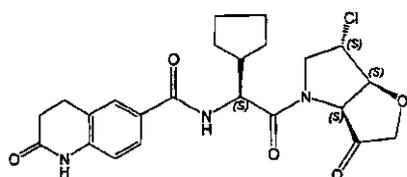
【 0 3 3 2】

実施例 2 1 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - カルボキサミド

【 0 3 3 3】

【化 6 0】

40



50

【0334】

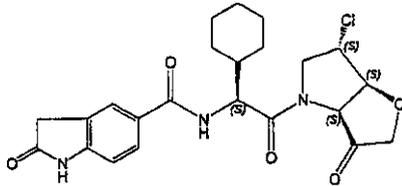
HPLC-MS $R_t = 1.84$ 分, $460.2 / 462.2 [M+H]^+$, $478.2 / 480.2 [M+H+18]^+$ 。

【0335】

実施例 2.2 N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2H - フロ[3, 2-b]ピロール - 4(5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) - 2 - オキシインドリン - 5 - カルボキサミド

【0336】

【化61】



10

【0337】

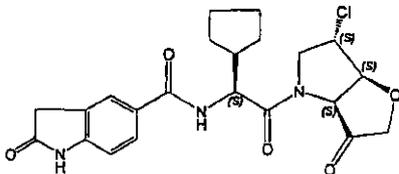
HPLC-MS $R_t = 1.93$ 分, $460.2 / 462.2 [M+H]^+$, $478.2 / 480.2 [M+H+18]^+$ 。

【0338】

実施例 2.3 N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2H - フロ[3, 2-b]ピロール - 4(5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキシエチル) - 2 - オキシインドリン - 5 - カルボキサミド

【0339】

【化62】



30

【0340】

HPLC-MS $R_t = 1.58$ 分, $446.2 / 448.2 [M+H]^+$, $464.2 / 466.2 [M+H+18]^+$ 。

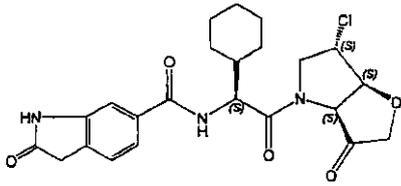
【0341】

実施例 2.4 N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2H - フロ[3, 2-b]ピロール - 4(5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) - 2 - オキシインドリン - 6 - カルボキサミド

【0342】

40

【化 6 3】



10

【 0 3 4 3 】

HPLC - MS $R_t = 1.98$ 分, $460.2 / 462.2 [M+H]^+$, $478.2 / 480.2 [M+H+18]^+$.

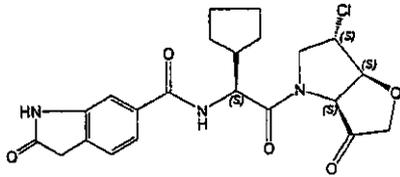
【 0 3 4 4 】

実施例 25 N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2H - フロ[3, 2 - b]ピロール - 4 (5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソインドリン - 6 - カルボキサミド

【 0 3 4 5 】

【化 6 4】

20



【 0 3 4 6 】

HPLC - MS $R_t = 1.65$ 分, $446.2 / 448.2 [M+H]^+$, $464.2 / 466.2 [M+H+18]^+$.

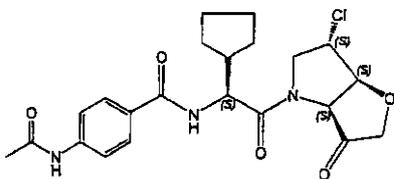
【 0 3 4 7 】

実施例 26 4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3aS, 6S, 6aS) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2H - フロ[3, 2 - b]ピロール - 4 (5H, 6H, 6aH) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

【 0 3 4 8 】

【化 6 5】

40



【 0 3 4 9 】

HPLC - MS $R_t = 1.92$ 分, $448.2 / 450.2 [M+H]^+$, $466.2 / 468.2 [M+H+18]^+$.

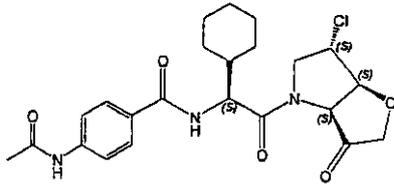
50

【0350】

実施例 27 4 - アセトアミド - N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) ベンズアミド

【0351】

【化66】



10

【0352】

HPLC - MS $R_t = 2.05$ 分, $462.2 / 464.2 [M+H]^+$, $480.2 / 482.2 [M+H+18]^+$.

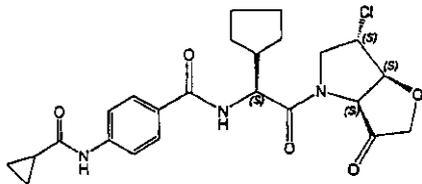
【0353】

実施例 28 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキシアミド) ベンズアミド

20

【0354】

【化67】



30

【0355】

HPLC - MS $R_t = 2.20$ 分, $474.2 / 476.2 [M+H]^+$, $492.2 / 494.2 [M+H+18]^+$.

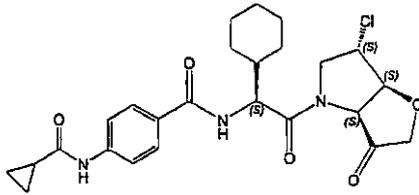
【0356】

実施例 29 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 4 - (シクロプロパンカルボキシアミド) ベンズアミド

40

【0357】

【化68】



10

【0358】

HPLC-MS $R_t = 2.35$ 分, $488.3 / 490.3 [M+H]^+$, $506.3 / 508.3 [M+H+18]^+$.

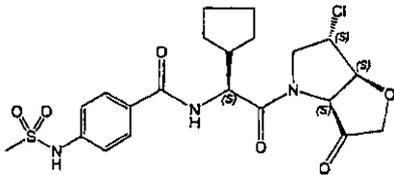
【0359】

実施例30 N-((S)-2-((3aS, 6S, 6aS)-6-クロロ-3-オキシジヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール-4(5H, 6H, 6aH)-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル)-4-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド

【0360】

【化69】

20



【0361】

HPLC-MS $R_t = 2.01$ 分, $484.1 / 486.1 [M+H]^+$, $505.2 / 504.2 [M+H+18]^+$.

30

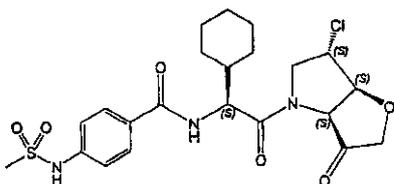
【0362】

実施例31 N-((S)-2-((3aS, 6S, 6aS)-6-クロロ-3-オキシジヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール-4(5H, 6H, 6aH)-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-4-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド

【0363】

【化70】

40



【0364】

HPLC-MS $R_t = 2.20$ 分, $498.2 / 500.2 [M+H]^+$, $516.2 / 518.2 [M+H+18]^+$.

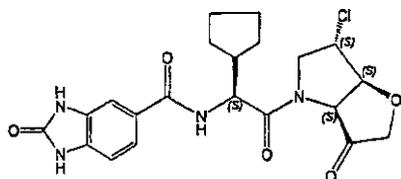
【0365】

50

実施例 3 2 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 0 3 6 6 】

【 化 7 1 】



10

【 0 3 6 7 】

HPLC - MS $R_t = 1.83$ 分, $447.1 / 449.1 [M+H]^+$, $465.2 / 467.2 [M+H+18]^+$.

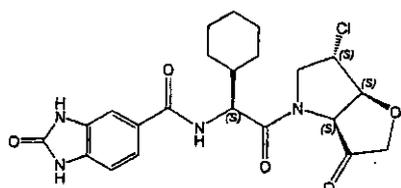
【 0 3 6 8 】

実施例 3 3 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20

【 0 3 6 9 】

【 化 7 2 】



30

【 0 3 7 0 】

HPLC - MS $R_t = 1.94$ 分, $461.2 / 463.2 [M+H]^+$, $479.2 / 481.2 [M+H+18]^+$.

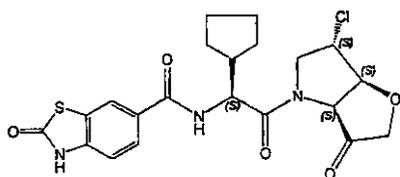
【 0 3 7 1 】

実施例 3 4 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキソジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] チアゾール - 6 - カルボキサミド

40

【 0 3 7 2 】

【化73】



10

【0373】

HPLC-MS $R_t = 2.03$ 分, 464.1 / 466.1 $[M+H]^+$, 482.2 / 484.2 $[M+H+18]^+$ 。

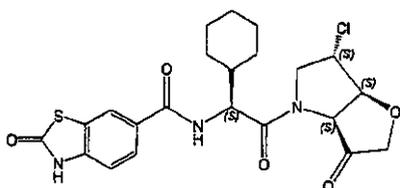
【0374】

実施例35 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-クロロ-3-オキソジヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール-4(5H,6H,6aH)-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド

【0375】

【化74】

20



【0376】

HPLC-MS $R_t = 2.22$ 分, 478.1 / 480.1 $[M+H]^+$, 496.2 / 498.2 $[M+H+18]^+$ 。

30

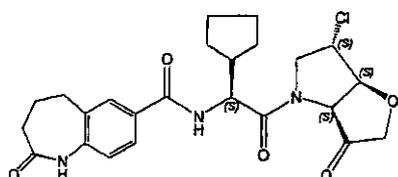
【0377】

実施例36 N-((S)-2-((3aS,6S,6aS)-6-クロロ-3-オキソジヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピロール-4(5H,6H,6aH)-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-7-カルボキサミド

【0378】

【化75】

40



【0379】

HPLC-MS $R_t = 1.99$ 分, 474.2 / 476.2 $[M+H]^+$, 492.2 /

50

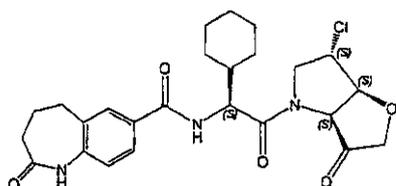
494.2 [M+H]⁺.

【0380】

実施例 37 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) - 2 - オキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - カルボキサミド

【0381】

【化76】



10

【0382】

HPLC-MS $R_t = 2.13$ 分, 488.2 / 490.2 [M+H]⁺, 506.2 / 508.2 [M+H+18]⁺.

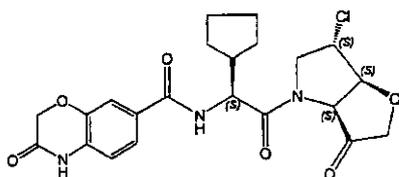
20

【0383】

実施例 38 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキシエチル) - 3 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド

【0384】

【化77】



30

【0385】

HPLC-MS $R_t = 1.90$ 分, 462.2 / 464.2 [M+H]⁺, 480.2 / 482.2 [M+H+18]⁺.

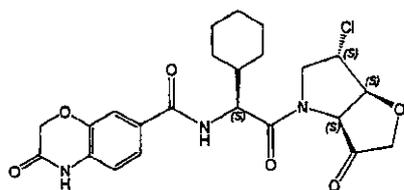
【0386】

実施例 39 N - ((S) - 2 - ((3 a S , 6 S , 6 a S) - 6 - クロロ - 3 - オキシジヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - b] ピロール - 4 (5 H , 6 H , 6 a H) - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) - 3 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - カルボキサミド

【0387】

40

【化 7 8】



10

【0388】

HPLC-MS $R_t = 2.08$ 分, $476.2 / 478.2 [M+H]^+$, $494.2 / 496.2 [M+H+18]^+$ 。

【0389】

固相合成

代替として、本発明の実施例は、例えば、構成要素(69)(3R, 3aR, 6S, 6aS)-6-クロロヘキサヒドロ-2H-フロ[3, 2-b]ピロール-3-オールから従来の液相有機化学の技法により調製され得る(例えば、第WO08007127号、103~107頁に詳述された一般方法に従う)。

20

【0390】

実施例の塩酸塩の形成。

実施例のケトン(遊離塩基)(1mmol)を、アセトニトリル(16.7mL)中に溶解し、標準化された0.1N HCl(1.3当量、13.0mL)を添加した。混合物を、凍結させ、凍結乾燥し、固体として、実施例の塩酸塩を残した。

【0391】

実施例A システインプロテアーゼ活性に対するアッセイ

本発明の化合物は、化合物阻害の性質を解明するように設計された多くの文献に基づいた生化学的アッセイのうちの一つにおいて試験され得る。これらのタイプのアッセイからのデータにより、化合物の効力、ならびに反応率を測定および定量化することが可能となる。単独で、あるいは他の情報と組み合わせた、本情報は、特定の薬理効果を生じるために必要とされる化合物の量を、決定することを可能にするであろう。

30

【0392】

体外カテプシンKi阻害測定

基質または阻害剤のストック溶液は、100%ジメチルスルホキシド(DMSO)(Rathburns, Glasgow, U.K.)中の10mMまで作製され、適切に必要とされる場合には、希釈される。すべての場合において、アッセイにおけるDMSO濃度は、1%(vol./vol.)未満に維持された。各々の化合物に対する平衡阻害定数(K_i^{ss})は、定常条件下で、測定し、阻害濃度の関数として酵素活性をモニタリングした。値は、純粋な競合挙動の想定において算出された(Cornish-Bowden, A. Fundamentals of enzyme kinetics Portland Press; 1995, 93-128)。

40

【0393】

ヒト組換えカテプシンK(0.25nM 最終; B. Turk, Josef, Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia)は、通常、100mM 酢酸ナトリウム; 1mM EDTA、10mM L-システイン、および1.8μM Z-Leu-Arg-AMC($[S] = K_M$)を含有するpH5.5において、アッセイされた。

【0394】

ヒト組換えカテプシンS(0.25nM 最終、Merck, E. coli cat# 219343)は、通常、10mM ビストリスプロパン; 1mM EDTA、5mM

50

メルカプトエタノール、1 mM CaCl_2 、および $45 \mu\text{M}$ Boc-Val-leu-Lys-AMC ($[S] = K_M$) (Sigma Chemical Company, Poole, U.K.) を含有する pH 6.5 において、アッセイされた。

【0395】

ヒト肝臓カテプシン B (0.25 nM 最終; Merck Biosciences) は、通常、10 mM ビストリスプロパン; 1 mM EDTA、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 mM CaCl_2 、および $60 \mu\text{M}$ Z-Phe-Arg-AMC ($[S] = K_M$) (Bachem, Weil am Rhein, Germany) を含有する pH 6.5 において、アッセイされた。

【0396】

ヒト組換えカテプシン V (0.25 nM 最終、Merck Biosciences) は、通常、100 mM 酢酸ナトリウム; 10 mM L-システイン、0.001% (vol./vol.) zwittergent 3-12 (Merck Biosciences)、および $5 \mu\text{M}$ Z-Leu-Arg-AMC ($K_M = 0.5 \mu\text{M}$) (Amura) を含有する pH 5.5 において、アッセイされた。

【0397】

ヒト肝臓カテプシン L (0.25 nM 最終、Athens Research and Technology, GA, USA) は、通常、10 mM ビストリスプロパン; 1 mM EDTA、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 mM CaCl_2 、および $4 \mu\text{M}$ Ac-Phe-Arg-AMC ($[S] = K_M$) (Bachem) を含有する pH 6.5 において、アッセイされた。

【0398】

基質に対する見かけの巨視的結合 (K_M^{app}) の測定

酵素活性の依存性から、各々の基質に対する見かけの巨視的な結合定数 (K_M^{app}) を、基質濃度の関数として、算出した。横座標に関連する基質濃度に対して、観察された速度を縦座標にプロットし、方程式 1 (Cornish-Bowden, A. Fundamentals of enzyme kinetics Portland Press; 1995, 93-128) を用いて、データを、直接回帰分析 (Prism v3.02; GraphPad, San Diego, USA) により適合させた。

【0399】

【数 1】

$$v_i = \frac{V_{\max}^{\text{app}} \cdot [S_o]}{[S_o] + K_M^{\text{app}}} \quad (1)$$

【0400】

方程式 1 において、「 v_i 」は、観察された初期の速度であり、「 V_{\max}^{app} 」は、飽和基質濃度で観察された最大活性であり、「 K_M^{app} 」は、基質に対する見かけの巨視的な結合 (K_M^{app}) 定数であり、「 S_o 」は、初期の基質濃度である。

【0401】

阻害定数の測定

阻害は可逆的であり、純粋な競合機構により起こるという前提で、各々の化合物についての見かけの阻害定数 (K_i) を決定した。方程式 2 (Cornish-Bowden, A., 1995) を用いた直接回帰分析 (Prism v3.02) により、酵素活性の依存性から、阻害濃度の関数として、 K_i 値を算出した。

【0402】

10

20

30

40

50

【数 2】

$$v_i = \frac{V_{\max}^{app} \cdot [S]}{[S] + \{K_M^{app} \cdot ([I]/K_i)\}} \quad (2)$$

【0403】

10

方程式 2 において、「 v_i 」は、観察された残渣活性であり、「 V_{\max}^{app} 」は、観察された最大活性（すなわち、阻害剤の不在下）であり、「 K_M^{app} 」は、基質に対する見かけの巨視的な結合（ミカエリス）定数であり、「 $[S]$ 」は、初期の基質濃度であり、「 K_i 」は、見かけの解離定数であり、「 $[I]$ 」は、阻害濃度である。

見かけの解離定数（ K_i^{app} ）が、酵素濃度に達した状況下では、 K_i^{app} 値は、二次方程式の解（quadratic solution）を用いて、方程式 3 により記載の形態で算出される（Morrisson, J. F. Trends Biochem. Sci., 7, 102 - 105, 1982、Morrisson, J. F. Biochim. Biophys. Acta, 185, 269 - 286, 1969、Stone, S. R. and Hofsteenge, J. Biochemistry, 25, 4622 - 4628, 1986）。

20

【0404】

【数 3】

$$v_i = \frac{F\{E_o - I_o - K_i^{app} + \sqrt{(E_o - I_o - K_i^{app})^2 + 4 \cdot K_i^{app} \cdot E_o}\}}{2} \quad (3)$$

$$K_i^{app} = K_i(1 + [S_o]/K_M^{app}) \quad (4)$$

30

【0405】

方程式 3 において、「 v_i 」は、観察された剰余の活性であり、「 F 」は、最大活性（すなわち、阻害剤の不在下）と最小酵素活性との差であり、「 E_o 」は、全酵素濃度であり、「 K_i^{app} 」は、見かけの解離定数であり、「 I_o 」は、阻害濃度である。曲線は、酵素濃度に対する固定値を用いて、非線形回帰分析（Prism）により適合させた。基質反応速度を計上するために、方程式 4 を用いて、ここで、「 K_i 」は、阻害定数であり、「 $[S_o]$ 」は、初期の基質濃度であり、「 K_M^{app} 」は、基質に対する見かけの巨視的な結合（ミカエリス）定数（Morrisson, 1982）である。

40

【0406】

阻害剤の酵素との二次反応速度

適切な場合には、観察された各々の化合物の酵素との反応速度（ k_{obs} ）の濃度依存性を、基質の存在下の擬一次条件下で、酵素不活性化の速度を決定することにより、分析した（Morrisson, J. F., TIBS, 102 - 105, 1982、Tian, W. X. and Tsou, C. L., Biochemistry, 21, 1028 - 1032, 1982、Morrisson, J. F. and Walsh, C. T., from Meister (Ed.), Advances in Enzymol., 61, 201 - 301, 1988、Tsou, C. L., from Meister (Ed.), Ad

50

vances in Enzymol., 61, 381-436, 1988)。濃度の異なる阻害剤を、基質を含有するアッセイ緩衝液に添加することにより、アッセイを実行した。反応混合物に酵素を添加することにより、アッセイを開始させ、蛍光の変化を時間とともにモニターした。アッセイ期間中には、基質の10%未満が消費された。

【0407】

【数4】

$$F = v_s t + \frac{(v_o - v_s) [1 - e^{-(k_{obs} t)}]}{k_{obs}} + D \quad (5) \quad 10$$

【0408】

方程式5 (Morrison, 1969, Morrison, 1982)を用いた非線形回帰分析 (Prism)により、活性の蛍光のプログレス曲線を適合させ、ここで、「F」は、蛍光応答であり、「t」は、時間であり、「v_o」は、初期の速度であり、「v_s」は、平衡定常状態の速度であり、「k_{obs}」は、観察された擬一次速度定数であり、「D」は、時間ゼロでの切片(すなわち、曲線の縦軸の変位)である。阻害濃度に対するk_{obs}のプロットの直線の勾配(すなわち、k_{obs} / [I])から、二次速度定数を得た。基質の速度論を修正するためには、方程式6を用い、ここで、「[S_o]」は、初期の基質濃度であり、「K_M^{app}」は、基質に対する見かけの巨視的結合(ミカエリス)定数である。

20

【0409】

【数5】

$$k_{inact} = \frac{k_{obs} (1 + [S_o] / K_M^{app})}{[I]} \quad (6) \quad 30$$

【0410】

上記のアッセイにより本発明の化合物を試験し、100 nM以下の体外K_i阻害定数で、カテプシンK阻害活性を示す。

【0411】

肝ミクロソームのインキュベーション:

ヒトおよびラットの肝ミクロソームは、BD Gentest (Woburn, MA, USA)から購入し、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド2-リン酸塩還元型四ナトリウム塩(NADPH)は、Sigma-Aldrich (Poole, Dorset, UK)から購入した。すべての肝ミクロソームのインキュベーションは、pH 7.4で、0.5 mg/mLの最終ミクロソームタンパク質濃度を有する、50 mM カリウムリン酸緩衝液において、実行された。化合物を、5 mM DMSOストック溶液から採取し、インキュベーション緩衝液中で希釈し、0.5% v/vの最終DMSO濃度を有する、25 μMの最終濃度を得た。簡潔に述べると、化合物を、肝ミクロソームとともに、インキュベーション緩衝液に添加し、37 °Cで10分間インキュベートした。その後、予め、インキュベーション緩衝液中に溶解し、NADPHを添加することにより、反応を開始し、1 mMの最終濃度を得、37 °Cで、再インキュベートした。アリコートを、2分間および60分間で除去し、等体積の低温のアセトニトリルで反応停止した。激しく混合した

40

50

後、沈殿したタンパク質物質を、濾過により除去し (Multiscreen Solv inert フィルタープレート, Millipore, Bedford, MA, USA)、濾液を、[M+H]⁺種の単一イオンモニタリング法を用いて、質量分光検出を備えた逆相 HPLC により分析した。代謝回転は、2 分間および 60 分間にて、親化合物のイオンクロマトグラムからピーク領域の比較により決定され、1 時間維持しながら、百分率として表わした。

【0412】

血漿のインキュベーション：

ヒトおよびラット血漿は、Innovative Research Inc. (Southfield, MI, USA) から購入した。化合物を、5 mM DMSO ストック溶液から採取し、血漿 (予め 37 でインキュベートされている) に添加し、25 μM の最終濃度を得、再インキュベートした。アリコートをし、2 分間および 60 分間で除去し、等体積の低温のアセトニトリルで反応停止した。激しく混合した後、沈殿したタンパク質物質を、濾過により除去し (Multiscreen Solv inert フィルタープレート, Millipore, Bedford, MA, USA)、濾液を、[M+H]⁺種の単一イオンモニタリング法を用いて、質量分光検出を備えた逆相 HPLC により分析した。代謝回転は、2 分間および 60 分間にて、親化合物のイオンクロマトグラムからピーク領域の比較により決定され、1 時間維持しながら、百分率として表わした。

10

【0413】

Log D の判定：

Log D_(PBS) 測定は、小型化された「振盪フラスコ」法を用いて、96 ウェルマイクロタイタープレート中で行なわれた。簡潔に述べると、化合物を、10 mM DMSO ストック溶液から採取し、等体積のリン酸緩衝生理食塩水 (10 mM; pH 7.4) (PBS) および 1 - オクタノール (Sigma-Aldrich, Poole, Dorset, UK) を含有するウェルに添加し、最終濃度の 50 μM を得た。その後、プレートにふたをし、マイクロタイタープレートシェーカーにより 1 時間激しく混合し、この後、静置したままにし、PBS および オクタノール相を分離させた。PBS 層を、[M+H]⁺種の単一イオンモニタリング法を用いて、質量分光検出を備えた逆相 HPLC により分析した。Log D_(PBS) を、アセトニトリル/水 (50 : 50) 中に溶解した 50 μM の同一の化合物の標準のイオンクロマトグラムからのピーク領域と、PBS 相中の化合物のイオンクロマトグラムからのピーク領域を比較することにより判定し、以下の式：

20

30

【0414】

【数 6】

$$\text{Log}D = \text{Log} \left[\frac{\text{AUC}_{\text{std}} - \text{AUC}_{\text{pbs}}}{\text{AUC}_{\text{pbs}}} \right]$$

40

【0415】

AUC_{std} および AUC_{pbs} は、それぞれ、標準およびテストイオンクロマトグラムからのピーク領域である。Log D_(PBS) 判定はまた、0.1 M HCL を用いて、アッセイを開始する前の緩衝液の pH を調整することにより、pH 6.9 および 5.5 にて、PBS を用いて行われた。

【0416】

本発明の範囲および精神を逸脱することなく、本発明の記載の態様の様々な修正および変更が、当業者には、明らかである。本発明は、特定の好ましい実施形態に関連して記載されているが、特許請求される本発明が、このような特定の実施形態に過度に制限される

50

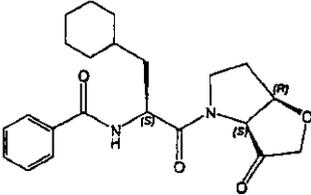
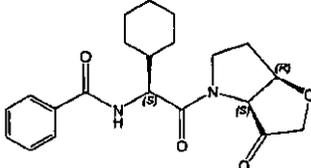
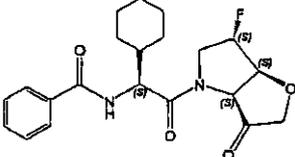
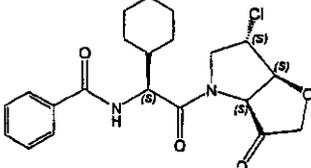
べきではないことを理解されたい。実際には、関連分野における当業者には明らかである、記載される本発明を実行するための形態の様々な修正は、以下の特許請求の範囲内であることを意図する。

【0417】

表1：実施例の化合物、先行技術化合物(38)(第WO-A-02057270号、151頁)、および新規化合物1~5についての生物学的特性。

【0418】

【表1】

化合物	体外Ki (nM) 対カテプシン S	体外Ki (nM) 対カテプシン K
 <p>先行技術化合物 38 (WO-A-02057270, pg 151)</p>	555	>4000
 <p>化合物1; 先行技術 (Quibell, M. et. al. WO02057270) 内(であるが、具体的に例示されない)</p>	225	305
 <p>化合物2; 比較のための新規化合物</p>	59	95
 <p>実施例1</p>	8.5	35

10

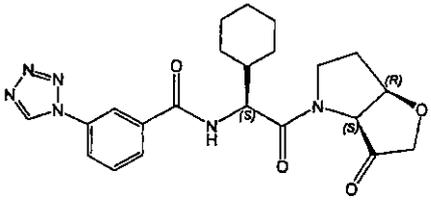
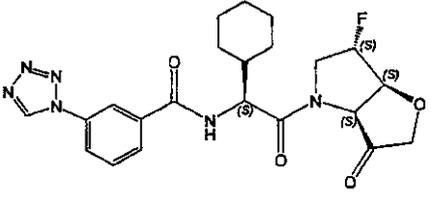
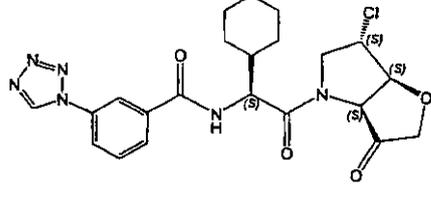
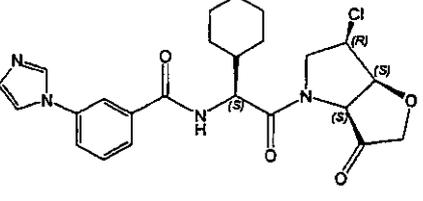
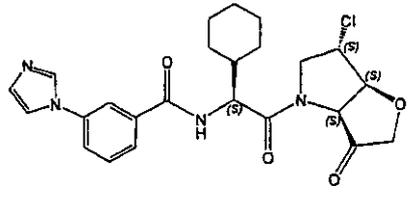
20

30

40

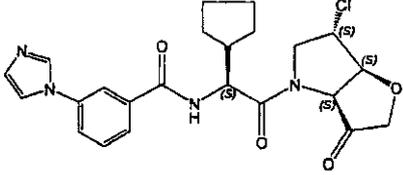
【0419】

【表 2】

 <p>化合物3; 先行技術 (Quibell, M. et. al. WO02057270) 内 (であるが, 具体的に例示されない)</p>	170	560	10
 <p>化合物4; 比較のための新規化合物</p>	50	340	20
 <p>実施例2</p>	3.6	27	
 <p>化合物5; 比較のための新規化合物</p>	32	230	30
 <p>実施例3</p>	1.7	23	40

【 0 4 2 0 】

【表 3】

 <p>实施例4</p>	10.4	14.6
-----------------------------------------------------------------------------------------------	------	------

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2009/000672
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D491/04 A61K31/407 A61P19/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN 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 2008/007127 A (AMURA THERAPEUTICS LTD [GB]; QUIBELL MARTIN [GB]; WATTS JOHN PAUL [GB]) 17 January 2008 (2008-01-17) claims 1,25,28,37,40,42 page 115; example 5 page 116; example 8 page 23, 5-th, 7-th and 8-th compound mentioned	1-49
<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 document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 July 2009		Date of mailing of the international search report 14/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

international application No

PCT/GB2009/000672

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008007127 A	17-01-2008	EP 2046797 A1	15-04-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	4 H 0 3 9
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
C 0 7 D 307/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
G 0 1 N 33/573 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	C 0 7 D 307/28	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 0 1 D
C 1 2 N 5/071 (2010.01)	G 0 1 N 33/573	Z
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/573	A
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
	G 0 1 N 33/15	Z
	C 1 2 N 5/00	2 0 2 A
	C 0 7 B 61/00	3 0 0
	C 1 2 N 9/99	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100164563
弁理士 佐々木 貴英

- (72)発明者 クイベル, マーティン
イギリス国, ケンブリッジ シービー 2 3 8 エージー, マディングリー, チャーチ レーン, ハイフィールド コート, アミュラ セラピューティクス リミティド
- (72)発明者 ワッツ, ジョン ポール
イギリス国, ケンブリッジ シービー 2 3 8 エージー, マディングリー, チャーチ レーン, ハイフィールド コート, アミュラ セラピューティクス リミティド
- (72)発明者 フリン, ニコラス ショーン
イギリス国, ケンブリッジ シービー 2 3 8 エージー, マディングリー, チャーチ レーン, ハイフィールド コート, アミュラ セラピューティクス リミティド

F ターム(参考) 2G045 AA29 AA40 CA26 CB01 CB17 CB26 DA20 FA11 FB01 FB06
FB12 GC15
4B065 AA90X BB13 CA19 CA44
4C050 AA01 BB04 CC16 EE01 FF01 GG02 GG03 HH01 HH04
4C071 AA01 BB01 CC12 DD04 EE02 EE05 FF15 GG03 GG05 HH01
JJ01 KK02 LL07
4C072 MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 CB27 GA16 MA01 MA04 NA14
NA15 ZA08 ZA36 ZA45 ZA59 ZA96 ZB15 ZC20
4H039 CA42 CA71 CD10 CD40 CD90 CE40

【要約の続き】

に有用である。