

(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2016-539924

(P2016-539924A)

(43) 公表日 平成28年12月22日(2016.12.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/16 (2006.01)	C O 7 D 207/16 C S P	4 C O 5 4
C07B 53/00 (2006.01)	C O 7 B 53/00 C	4 C O 6 3
C07B 57/00 (2006.01)	C O 7 B 57/00 3 5 O	4 C O 6 9
A61K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C O 8 4
C07D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-525083 (P2016-525083)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月22日 (2014.10.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年4月20日 (2016.4.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/072690
 (87) 国際公開番号 W02015/059212
 (87) 国際公開日 平成27年4月30日 (2015.4.30)
 (31) 優先権主張番号 13189880.1
 (32) 優先日 平成25年10月23日 (2013.10.23)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 510020022
 ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・ユーシー
 アイルランド国コーク州リトル・アイランド、イーストゲート、イーストゲート・ビレッジ
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100176094
 弁理士 箱田 満

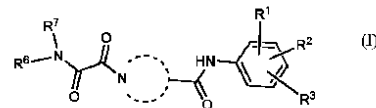
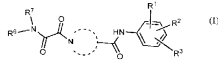
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルボキサミド誘導体およびB型肝炎の処置のための医薬品としてのその使用

(57) 【要約】

式 (I)

【化 1】



(式中、X、R¹ ~ R⁷ は本明細書に定義する意味を有する)

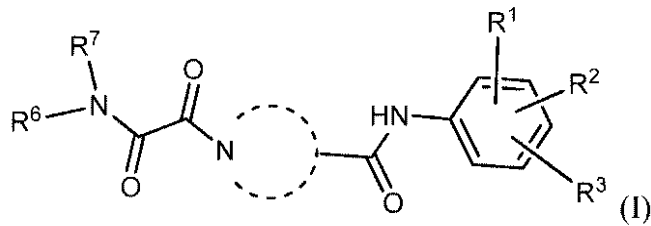
のHBV複製阻害剤であって、その立体化学的異性形態、および塩、水和物、溶媒和物を含むHBV複製阻害剤。本発明は、前記化合物の製造方法、これを含有する医薬組成物、およびHBV治療における、単独でのまたは他のHBV阻害剤と併用してのその使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

【式中：

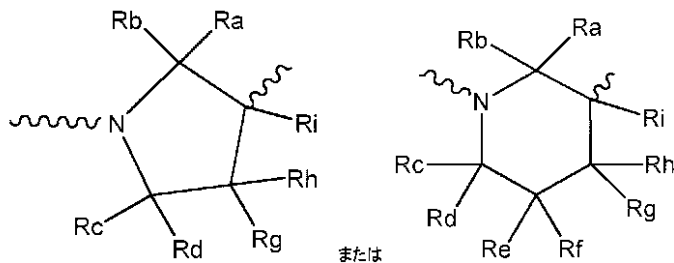
【化 2】



20

は

【化 3】



30

を表し、

R a、R b、R c、R d、R e、R f および R g の各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

R h は水素であり、

R i は水素であり、

R¹、R² および R³ は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN およびメチルからなる群から選択され、

R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、ならびに O、S および N からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群から選択され、このような C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている C₁ ~ C₃ アルキル、CN、OH からなる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

40

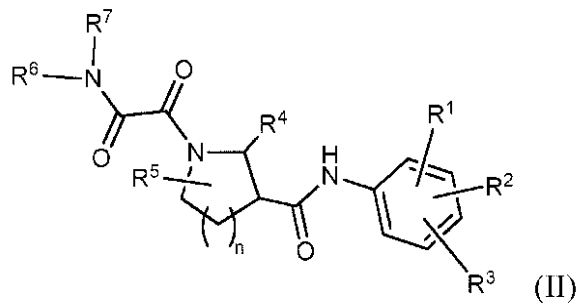
R⁷ は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (II)

【化 4】



10

[式中：

n は 1 または 2 の整数を示し、

R¹、R² および R³ は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、-CHF₂、
-CH₂F、-CF₃、-CN およびメチルからなる群から選択され、R⁴ および R⁵ は、独立して、水素またはメチルから選択され、R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、ならびに O、S および N からなる群からそれぞれ独立して
選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群
から選択され、このような C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個
以上のフルオロで任意選択により置換されている C₁ ~ C₃ アルキル、-CN、OH から
なる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

20

R⁷ は水素を表す]を有する請求項 1 に記載の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、または
その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

R¹ が、水素、フルオロ、クロロ、-CHF₂、-CN、-CF₃ またはメチルから選
択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹、R² および R³ のうち少なくとも 2 個がフルオロ、クロロまたはプロモである、
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 5】

R⁴ がメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R⁶ が、1 個の酸素を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環を含有し、このような 3
~ 7 員飽和環がメチルで任意選択により置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に
記載の化合物。

【請求項 7】

R⁶ が、1 個の酸素を含有する 4 員または 5 員の飽和環であり、このような 4 員または
5 員の飽和環がメチルで任意選択により置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に
記載の化合物。

40

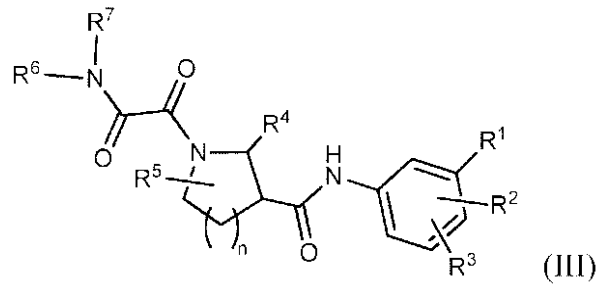
【請求項 8】

R⁶ が、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐鎖 C₁ ~ C₆ アルキ
ルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I I I)

【化5】



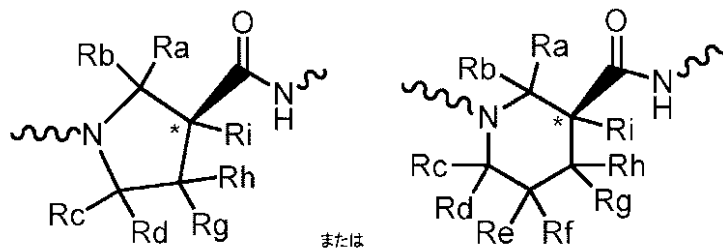
10

[式中、R¹は水素ではない]を有する請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

原子(*)の立体化学的配置が次のとおり

【化6】



20

である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

哺乳動物におけるHBV感染の予防または処置に使用される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

30

【請求項13】

少なくとも1種の他の抗HBV剤と併用される、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物または請求項12に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

B型肝炎ウイルス(HBV)は、ヘパドナウイルス科(Hepadnavirus family)(ヘパドナウイルス科(Hepadnaviridae))に属し、エンベロープを有する、部分的に二本鎖DNA(dsDNA)のウイルスである。そのゲノムは4種類の重複するリーディングフレーム、即ち、プレコア/コア遺伝子と；ポリメラーゼ遺伝子と；3種類のエンベロープタンパク質をコードするL、MおよびS遺伝子と；X遺伝子とを含有する。

40

【0002】

感染すると、部分的に二本鎖DNAのゲノム(弛緩型環状DNA;rcDNA)は、宿主細胞の核内で共有結合閉環状DNA(cccDNA)に変換され、ウイルスのmRNAが転写される。カプシド形成後、コアタンパク質およびPolもコードするプレゲノムRNA(pgRNA)は、逆転写のためのテンプレートとして機能し、これはヌクレオカプ

50

シド内で部分的 dsDNA ゲノム (rcDNA) を再生する。

【0003】

HBV は、アジアおよびアフリカの一部で流行を引き起こし、中国では局地流行している。HBV は、世界中でおよそ 20 億人に感染しており、そのうち、およそ 3 億 5 千万人が慢性感染症を発症している。このウイルスは B 型肝炎疾患を引き起こし、慢性感染症は、肝硬変および肝細胞癌の極めて高い発症リスクと相関がある。

【0004】

B 型肝炎ウイルスの伝播は、感染した血液または体液への曝露により起こり、ウイルスの DNA は、血清中に高力価の DNA を有する慢性キャリアの唾液、涙液および尿中に検出されている。

【0005】

有効で忍容性の高いワクチンが存在するが、直接作用型の処置選択肢は、現在、インターフェロンおよび以下の抗ウイルス剤、即ち、テノホビル、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルおよびテルビブジンに限定されている。

【0006】

さらに、ヘテロアリアルジヒドロピリミジン (HAP) が、組織培養および動物モデルで、HBV 阻害剤の 1 種として確認された (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78)。

【0007】

2013 年 1 月 10 日に公開された国際公開第 2013/006394 号パンフレットは、抗 HBV 活性を有するスルファモイル - アリアルアミドに関する。

【0008】

2013 年 6 月 26 日に公開された国際公開第 2013/096744 号パンフレットは、抗 HBV 活性を有する化合物に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

HBV 直接作用型抗ウイルス剤が直面し得る問題には、毒性、変異原性、選択性の欠如、有効性の低さ、バイオアベイラビリティの低さ、および合成が困難なことがある。

【0010】

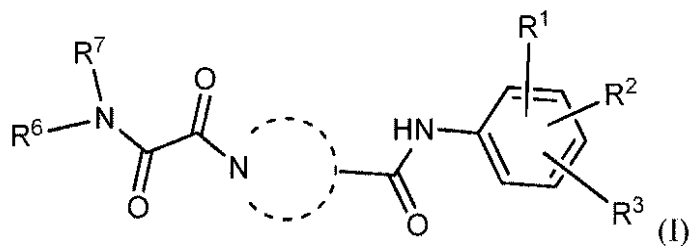
これらの欠点のうち少なくとも 1 つを克服し得る、または高い効力もしくは広い安全域 (safety window) などのその他の利点を有するさらなる HBV 阻害剤が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式 (I)

【化 1】



[式中:]

10

20

30

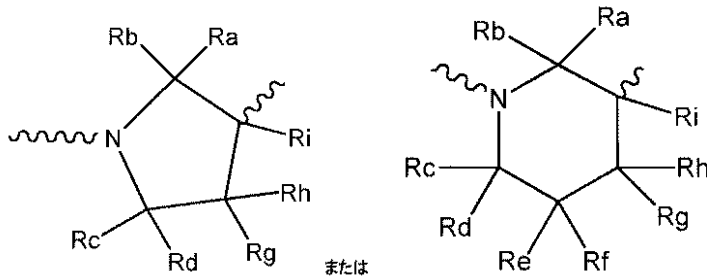
40

【化 2】



は

【化 3】



10

を表し、

R a、R b、R c、R d、R e、R f および R g の各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

20

R h は水素であり、

R i は水素であり、

R¹、R² および R³ は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、- C H F₂、- C H₂ F、- C F₃、- C N およびメチルからなる群から選択され、

R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、ならびに O、S および N からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群から選択され、このような C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている C₁ ~ C₃ アルキル、- C N、O H からなる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

30

R⁷ は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

【0012】

本発明は、さらに、式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

【0013】

本発明は、医薬品として使用される、好ましくは哺乳動物における H B V 感染の予防または処置に使用される、式 (I) の化合物にも関する。

【0014】

40

別の態様では、本発明は、式 (I) の化合物と別の H B V 阻害剤との併用に関する。

【0015】

定義

基または基の一部としての「C₁ ~ C₃ アルキル」または C₁ ~ C₄ アルキルという用語は、式 C_n H_{2n+1} (式中、n は 1 ~ 3 の範囲の数字である) のヒドロカルビル基を指す。C₁ ~ C₃ アルキルが別の基に結合している場合、それは式 C_n H_{2n} を指す。C₁ ~ C₃ アルキル基は、1 ~ 3 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 2 個の炭素原子を含む。C₁ ~ C₃ アルキルは、1 ~ 3 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を全て含み、したがって、例えば、メチル、エチル、n - プロピルおよび i - プロピルなどを含む。

【0016】

50

基または基の一部としての $C_1 \sim 4$ アルキルとは、 $C_1 \sim 3$ アルキルについて定義された基、およびブチルなどの、1～4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基と定義される。

【0017】

基または基の一部としての $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ アルキルとは、 $C_1 \sim 4$ アルキルについて定義された基、ならびにペンチル、ヘキシルおよび2-メチルブチルなどの、1～6個の炭素原子、もしくは2～6個の炭素原子、もしくは3～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基と定義される。

【0018】

本明細書で使用する場合、「3～7員飽和環」という用語は、3個、4個、5個、6個または7個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル、または C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 - もしくは C_7 - シクロアルキルの総称である。

10

【0019】

このような飽和環は、N、OおよびSから、特にNおよびOから選択されるヘテロ原子で少なくとも1個の炭素原子が置き換えられるように、任意選択により1個以上のヘテロ原子を含有してもよい。例としては、オキサタン、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオラン1,1-ジオキソドおよびピロリジニルが挙げられる。3個または4個の炭素原子と1個の酸素原子とを有する飽和環状炭化水素が好ましい。例としては、オキサタンおよびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

20

【0020】

ハロおよびハロゲンという用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードの総称である。好ましいハロゲンは、フルオロおよびクロロである。

【0021】

定義に使用されている任意の分子部分における基の位置は、化学的に安定である限り、このような部分のどこであってもよいことにも留意すべきである。例えば、ピリジルには、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルが含まれ、ペンチルには、1-ペンチル、2-ペンチルおよび3-ペンチルが含まれる。

【0022】

30

【化4】



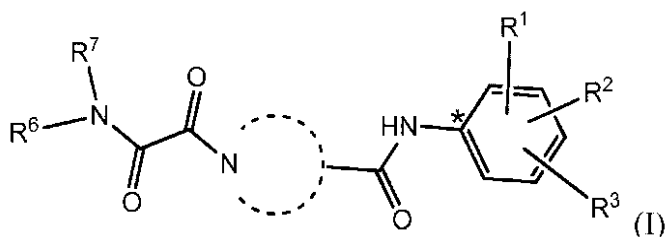
で示される結合は、分子の主構造への、指定された断片の結合を表す。

【0023】

フェニルにおいて示される位置（例えば、オルト、メタ、および/またはパラ）は、フェニルを主構造につないでいる結合を基準として示される。 R^1 の位置に関する例では、いずれの位置も、主構造に結合している窒素（*）を基準として示される。

40

【化5】



【0024】

50

任意の変数（例えばハロゲンまたは C_{1-4} アルキル）が任意の構成要素中に2回以上現れる場合、各定義は独立している。

【0025】

治療に使用する場合、式(I)の化合物の塩は、その対イオンが薬学的にまたは生理学的に許容されるものである。しかし、薬学的に許容されない対イオンを有する塩も、例えば、薬学的に許容される式(I)の化合物の製造または精製に用途がある場合がある。薬学的に許容されるか否かにかかわらず、全ての塩が本発明の範囲内に含まれる。

【0026】

本発明の化合物が形成可能な、薬学的に許容されるまたは生理学的に容認される付加塩の形態は、適切な酸、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸；硫酸；ヘミ硫酸、硝酸；およびリン酸など；または有機酸、例えば、酢酸、アスパラギン酸、ドデシル硫酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ニコチン酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、およびパモ酸などを用いて簡便に製造することができる。

10

【0027】

逆に、前記酸付加塩の形態は、適切な塩基で処理することにより遊離塩基の形態に変換することができる。

【0028】

「塩」という用語は、本発明の化合物が形成可能な水和物および溶媒付加形態も含む。そのような形態の例は、例えば、水和物およびアルコールなどである。

20

【0029】

本化合物は、その互変異性体として存在する場合もある。例えば、アミド(-C(=O)-NH-)基の互変異性体はイミノアルコール(-C(OH)=N-)である。互変異性体は、本明細書に記載する構造式に明確に示されてはいなくても、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0030】

上記で使用した、本発明の化合物の立体化学的異性形態という用語は、本発明の化合物が有し得る、同じ原子が同じ結合順で結合してなるが、交換不可能な異なる3次元構造を有する全ての可能な化合物と定義される。別段の言及または指示がない限り、化合物の化学名は前記化合物が有し得る全ての可能な立体化学的異性形態の混合物を包含する。前記混合物は、前記化合物の基本分子構造のジアステレオマーおよび/または鏡像異性体を全て含有し得る。本発明の化合物の立体化学的異性形態は全て、純粋な形態であってもまたは互いの混合物の形態であっても共に、本発明の範囲内に包含されるものとする。

30

【0031】

本明細書に記載する化合物および中間体の純粋な立体異性形態は、同じ基本分子構造を有する、前記化合物または中間体の他の鏡像異性体またはジアステレオマーの形態を実質的に含まない異性体と定義される。特に、「立体異性体として純粋な」という用語は、立体異性体過剰率が少なくとも80%（即ち、1種の異性体が最低90%と他の可能な異性体が最高10%）から立体異性体過剰率100%（即ち、1種の異性体が100%で、他種の異性体を全く含まない）以下の化合物または中間体、より特定的には、立体異性体過剰率90%から100%以下、さらにより特定的には立体異性体過剰率94%から100%以下、最も特定的には、立体異性体過剰率97%から100%以下の化合物または中間体に関する。「鏡像異性体として純粋な」および「ジアステレオマーとして純粋な」という用語も同様に理解されるべきであるが、その場合、それらはそれぞれ、当該混合物の鏡像異性体過剰率、ジアステレオマー過剰率に関するものとする。

40

【0032】

本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性形態は、当技術分野で既知の手順を適用することによって得ることができる。例えば、鏡像異性体は、光学活性な酸または塩基を

50

用いてそれらのジアステレオマー塩を選択的に結晶化することによって互いに分離することができる。光学活性な酸の例としては、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンホスルホン酸 (camphosulfonic acid) がある。あるいは、鏡像異性体は、クロマトグラフ法により、キラル固定相を使用して分離することができる。前記純粋な立体化学的異性形態は、適切な出発原料の対応する純粋な立体化学的異性形態から誘導することもできるが、但し、反応は立体特異的に起こるものとする。特定の立体異性体が所望される場合、前記化合物は立体特異的な製造方法により合成されるのが好ましいであろう。これらの方法は、鏡像異性体として純粋な出発原料を使用するのが有利であろう。

【0033】

式 (I) のジアステレオマーの形態は、従来の方法で別々に得ることができる。有利に使用され得る適切な物理的分離方法としては、例えば、選択的結晶化およびクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーがある。

【0034】

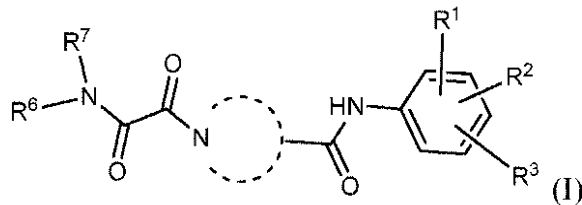
本発明はまた、本化合物に存在する原子の同位体を全て含むものとする。同位体には、原子番号は同じであるが、質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限定されるものではないが、水素の同位体には三重水素および重水素が含まれる。炭素の同位体には C - 13 および C - 14 が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0035】

「式 (I)」

【化6】

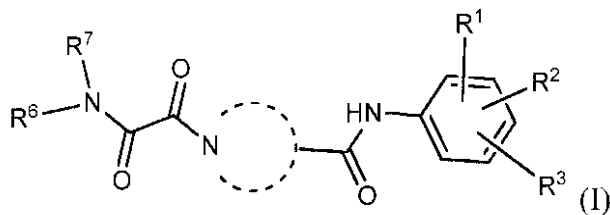


の化合物」という用語もしくは「本化合物」または類似の用語を以下で使用する場合は常に、一般式 (I)、(II)、(III) の化合物、これらの塩、立体異性形態およびラセミ混合物または任意のサブグループを含むものとする。

【0036】

第1の態様において、本発明は、式 (I)

【化7】



[式中:]

10

20

30

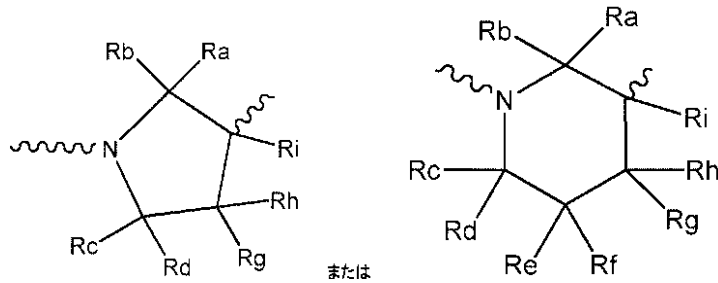
40

【化 8】



は

【化 9】



を表し、

R a、R b、R c、R d、R e、R f および R g の各々は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択され、

R h は水素であり、

R i は水素であり、

R¹、R² および R³ は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、- C H F₂、- C H₂ F、- C F₃、- C N およびメチルからなる群から選択され、

R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、ならびに O、S および N からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群から選択され、このような C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている C₁ ~ C₃ アルキル、- C N、O H からなる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

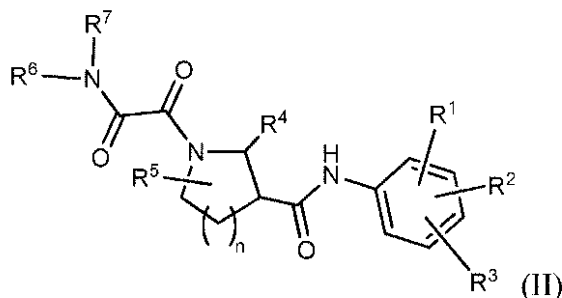
R⁷ は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 3 7】

第 2 の態様において、本発明は、式 (I I)

【化 1 0】



10

20

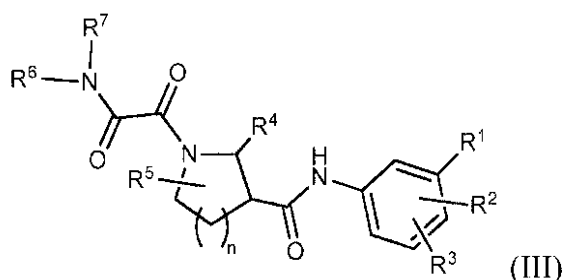
30

40

50

または式 (I I I)

【化 1 1】



10

[式中 :

n は 1 または 2 の整数を示し、

R¹、R² および R³ は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、-CHF₂、
-CH₂F、-CF₃、-CN およびメチルからなる群から選択され、

R⁴ および R⁵ は、独立して、水素またはメチルから選択され、

R⁶ は、C₁ ~ C₆ アルキル、ならびに O、S および N からなる群からそれぞれ独立して
選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和環からなる群
から選択され、このような C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和環は、フルオロ、1 個
以上のフルオロで任意選択により置換されている C₁ ~ C₃ アルキル、-CN、OH から
なる群から選択される 1 個以上の置換基で、任意選択により置換されており、

20

R⁷ は水素を表す]

の化合物、もしくはその立体異性体もしくは互変異性体、またはその薬学的に許容される
塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0038】

第 1 の実施形態では、R⁶ が、C₁ ~ C₆ アルキル、ならびに O、S および N からなる
群からそれぞれ独立して選択される 1 個以上のヘテロ原子を任意選択により含有する 3 ~
7 員飽和環からなる群から選択され、このような C₁ ~ C₆ アルキルまたは 3 ~ 7 員飽和
環は、フルオロ、C₁ ~ C₃ アルキル、-CN、OH からなる群から選択される 1 個以上
の置換基で任意選択により置換されている、式 (I)、(I I) または (I I I) の化合
物が提供される。

30

【0039】

一実施形態では、R¹ が、水素、フルオロ、クロロ、-CHF₂、-CN、-CF₃ ま
たはメチルから選択される本発明の化合物が提供される。別の実施形態では、R¹、R²
および R³ のうち少なくとも 2 個がフルオロ、クロロまたはプロモである。別の実施形態
では、R¹ は水素ではない。

【0040】

別の実施形態では、R⁴ はメチルである。

【0041】

さらに別の実施形態では、R⁶ が、1 個の酸素を任意選択により含有する 3 ~ 7 員飽和
環を含有し、このような 3 ~ 7 員飽和環がメチルで任意選択により置換されている、本発
明による化合物が示される。好ましくは、R⁶ は 1 個の酸素を含有する 4 員または 5 員の
飽和環であり、このような 4 員または 5 員の飽和環はメチルで任意選択により置換されて
いる。

40

【0042】

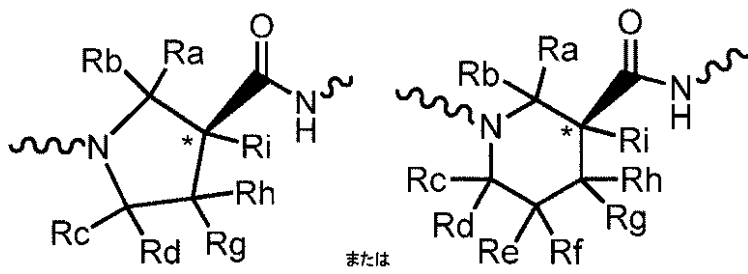
別の実施形態では、R⁶ は、1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐
鎖 C₁ ~ C₆ アルキルである。

【0043】

原子 (*) の立体化学的配置が次のとおり

50

【化 1 2】



10

である、本発明による好ましい化合物が提供される。

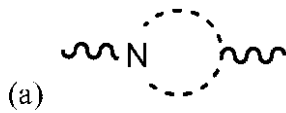
【0044】

本発明の別の実施形態は、下記の制限の1つ以上が当てはまる、式(I)、(II)もしくは(III)の化合物、または他の実施形態のいずれかに記載するそのいずれかのサブグループに関する：

(a)

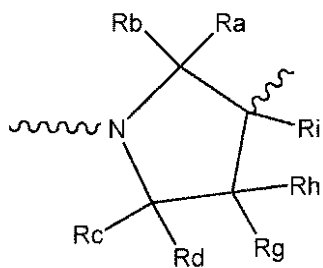
【化 1 3】

20



は

【化 1 4】



30

を表し、R⁶は、1個以上のフルオロで任意選択により置換されているC₁~C₆アルキルからなる群から選択される。

40

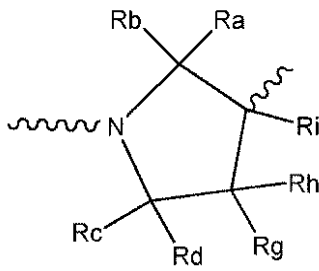
(b)

【化 1 5】



は

【化 1 6】



10

を表し、 R^2 は水素またはフルオロである。

(c) R^1 および R^3 は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、 $-CN$ およびメチルからなる群から選択される。

(d) R^2 は水素またはフルオロであり、 R^1 および R^3 は、独立して、水素、フルオロ、クロロおよび $-CN$ からなる群から選択される。

(e) R^6 は 1 個以上のフルオロで任意選択により置換されている分岐鎖 $C_3 \sim C_6$ アルキルを含むか、または R^6 は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルを含み、ここで、このような $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルは 1 個以上のフルオロで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されている。

20

【0045】

実施形態のいずれかの別の組合せも本発明の範囲にある。

【0046】

本発明による好ましい化合物は、表 1 に記載する化合物 1 ~ 35 またはその立体異性体もしくは互変異性体である。

【0047】

別の態様では、本発明は、治療有効量または予防有効量の本明細書に記載する式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。これに関する予防有効量とは、感染するリスクがある対象における HBV 感染の予防に十分な量である。これに関する治療有効量とは、感染した対象における HBV 感染の安定化、HBV 感染の低減、または HBV 感染の根絶に十分な量である。さらに別の態様では、本発明は、本明細書に記載する医薬組成物の製造方法に関し、本方法は、薬学的に許容される担体を、治療有効量または予防有効量の本明細書に記載する式 (I) の化合物と均質混合することを含む。

30

【0048】

したがって、本発明の化合物またはその任意のサブグループは、投与するために様々な医薬形態に製剤化することができる。適切な組成物として、全身投与薬物について通常使用される全ての組成物を挙げてもよい。本発明の医薬組成物を製造するには、活性成分として、特定の化合物の有効量を、任意選択により付加塩形態で、薬学的に許容される担体と組み合わせて均質な混合物とする。この担体は、投与に所望される製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、特に、経口投与、経直腸投与、経皮投与、または非経口注射による投与に好適な単位剤形であることが望ましい。例えば、組成物を経口剤形に製造する際、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および溶液剤などの経口液体製剤の場合には、例えば水、グリコール類、油、およびアルコールなどの通常の医薬媒体のいずれかを使用してもよく、または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤などの固体担体を使用してもよい。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるため、最も有利な経口単位剤形となり、その場合、固体医薬担体を使用される。非経口組成物では、担体は、通常、少なくとも大部分が滅菌水を含むことになるが、他の成分、例えば溶解性を補助する成分を含んでもよい。例えば、担体が生理食塩水溶液、ブドウ糖溶液、または生理食塩水とブ

40

50

ドウ糖溶液との混合物を含む注射用溶液剤を製造してもよい。注射用懸濁剤も製造することができ、その場合、適切な液体担体、および懸濁化剤などを使用することができる。使用直前に液状の製剤に変換されるように意図された固体状の製剤も含まれる。経皮投与に好適な組成物では、担体は、任意の性質の好適な添加剤が任意選択により少量配合されていてもよい浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を任意選択により含んでもよく、これらの添加剤は、皮膚に著しい悪影響を及ぼすものではない。本発明の化合物は、当技術分野で既知の任意の送達システムを使用して、経口吸入または通気法により、溶液剤、懸濁剤または乾燥散剤の形態で投与することもできる。

【0049】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述の医薬組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形とは、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の治療効果が得られるように計算された所定量の活性成分を、必要な医薬担体と共に含有する。このような単位剤形の例としては、錠剤（分割錠またはコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、坐剤、散剤小包、オブラート剤、および注射用の溶液剤または懸濁剤など、ならびにそれらを複数に分割したものである。

10

【0050】

式(I)の化合物は、HBV複製サイクルの阻害剤としての活性があり、HBV感染またはHBV関連疾患の処置および予防に使用することができる。HBV関連疾患には進行性肝線維症、炎症および壊死が含まれ、これらは肝硬変、末期肝疾患および肝細胞癌に進行する。

20

【0051】

式(I)の化合物またはその任意のサブグループは、抗ウイルス特性、特に抗HBV特性を有するため、HBV複製サイクルの阻害に、特にHBVに感染した温血動物、特にヒトの処置、およびHBV感染の予防に有用である。本発明はさらに、HBVに感染した、またはHBVに感染するリスクがある温血動物、特にヒトを処置する方法に関し、前記方法は治療有効量の式(I)の化合物の投与を含む。

【0052】

したがって、本明細書に記載する式(I)の化合物は、医薬として、特にHBV感染を処置または予防する医薬として使用することができる。前記医薬としての使用または処置方法は、HBVに感染した対象またはHBV易感染性の対象に、HBV感染に伴う症状を抑制するのに有効な量またはHBV感染を予防するのに有効な量を全身投与することを含む。

30

【0053】

本発明は、HBV感染を処置または予防する医薬品の製造における本化合物の使用にも関する。

【0054】

一般に、有効な抗ウイルス一日量は、約0.01~約50mg/kg体重、または約0.01~約30mg/kg体重であると考えられる。必要な用量を2、3、または4以上の部分用量として、1日の間に適切な間隔をおいて投与することが適切な場合がある。前記部分用量は、例えば、単位剤形当たり約1~約500mg、または約1~約300mg、または約1~約100mg、または約2~約50mgの活性成分を含有する単位剤形として製剤化してもよい。

40

【0055】

本発明は、本明細書に記載する式(I)の化合物またはその任意のサブグループと、他の抗HBV剤との併用にも関する。「併用」という用語は、HBV感染の処置において同時に、別々に、または順次使用される併用剤として、(a)上記の式(I)の化合物と、(b)HBV感染を処置することができる他の少なくとも1種の化合物(本明細書では抗HBV剤と称される)とを含有する製品またはキットに関連し得る。一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも1種の抗HBV剤

50

との併用に関する。特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 2 種の抗 H B V 剤との併用に関する。特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 3 種の抗 H B V 剤との併用に関する。特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループと少なくとも 4 種の抗 H B V 剤との併用に関する。

【 0 0 5 6 】

抗 H B V 剤という用語は、免疫調節によって H B V 感染を処置することができる化合物も含む。免疫調節剤の例としては、インターフェロン - (I F N -)、ペグインターフェロン - 、または T o l l 様受容体 7 および / または 8 アゴニストなどの自然免疫系の賦活剤がある。本発明の一実施形態は、本明細書に記載する式 (I A) の化合物またはその任意のサブグループと、免疫調節性化合物、より特定すると T o l l 様受容体 7 および / または 8 アゴニストとの併用に関する。

10

【 0 0 5 7 】

インターフェロン - (I F N -)、ペグインターフェロン - 、 3 T C、アデホビル、またはこれらの組合せなどの以前から知られている抗 H B V 剤と、式 (I) の化合物またはその任意のサブグループとの併用を、併用治療における医薬として使用することができる。

【 実施例 】

【 0 0 5 8 】

一般的な合成：

20

この一般的な合成の項で、R¹、²、³、R⁷またはR⁶で表される置換基には、当業者に過度の負担をかけることなく、本発明による任意のR¹、²、³またはR⁶置換基に変換するのに好適な任意の置換基または反応種が含まれるものとする。

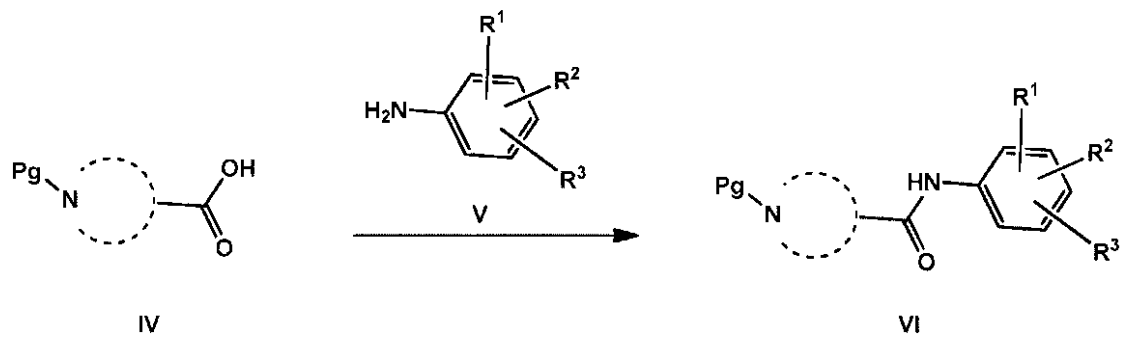
【 0 0 5 9 】

一般式 (I) の化合物の考え得る合成をスキーム 1 に記載する。例えば、化合物 (I V) の混合物に、アニリン (V) および非プロトン性溶媒 (例えばジクロロメタン、D M F) 中カップリング剤 (例えば H A T U) を、有機塩基 (例えばトリエチルアミン) とともに添加することにより、一般式 (I V) の N 保護した (この場合 P g が保護基である) アミノカルボン酸を一般式 (V) のアニリンと選択的に反応させて、化合物 (V I) を得ることができる。続いて、保護基 (P g) を、既知の方法 (例えば b o c 基の場合、脱保護は H C l のような強酸を添加するというものである。ベンジル保護基は当業者に公知の方法による接触水素化によって除去される) に従って脱保護してアミン塩を形成することができ、溶媒を除去し、塩基 (例えばジイソプロピルエチルアミン) を添加してからこのアミン塩を非プロトン性溶媒 (例えばジクロロメタン) 中低温のクロロオキソ酢酸エチルとワンポットでさらに反応させて、タイプ (V I I I) の化合物を得ることができる。次いで、(V I I I) のエステル基を既知の方法 (例えば塩基水溶液の添加) で加水分解する。ワンポットで、p H を低下させ、溶媒を減圧留去した後に、新形成の酸が生成する。非プロトン性溶媒 (例えばジクロロメタン、D M F) 中カップリング剤 (例えば H A T U) を、有機塩基 (例えばトリエチルアミン) およびアミン (I X) とともに使用して、この酸官能基をアミド官能基に変換すると、式 (I) の化合物が得られる。あるいは、化合物 (V I I I) のエステル官能基を、密閉容器中で、または任意選択により T H F のような溶媒中 0 のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの存在下で、アミン (I X) と反応させることによって、アミドに変換することができる。

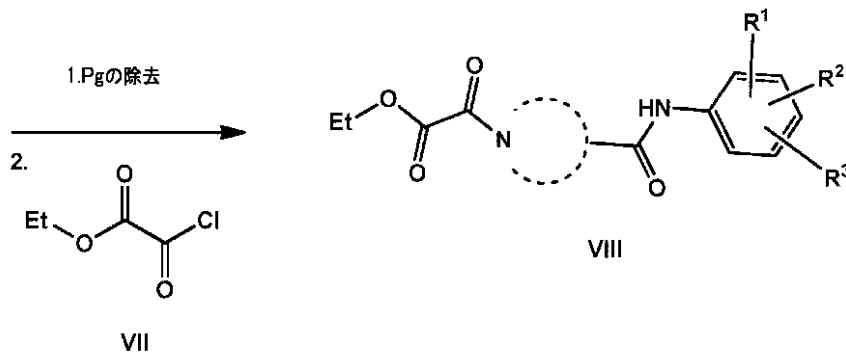
30

40

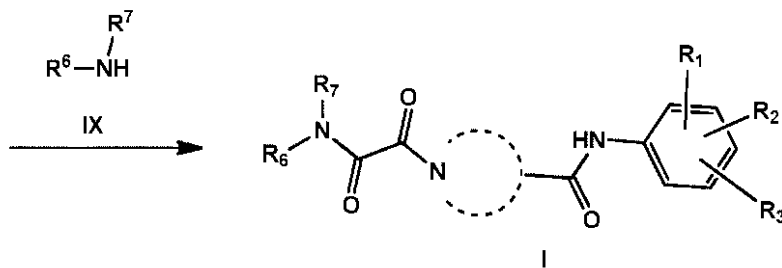
【化 17】



10



20



30

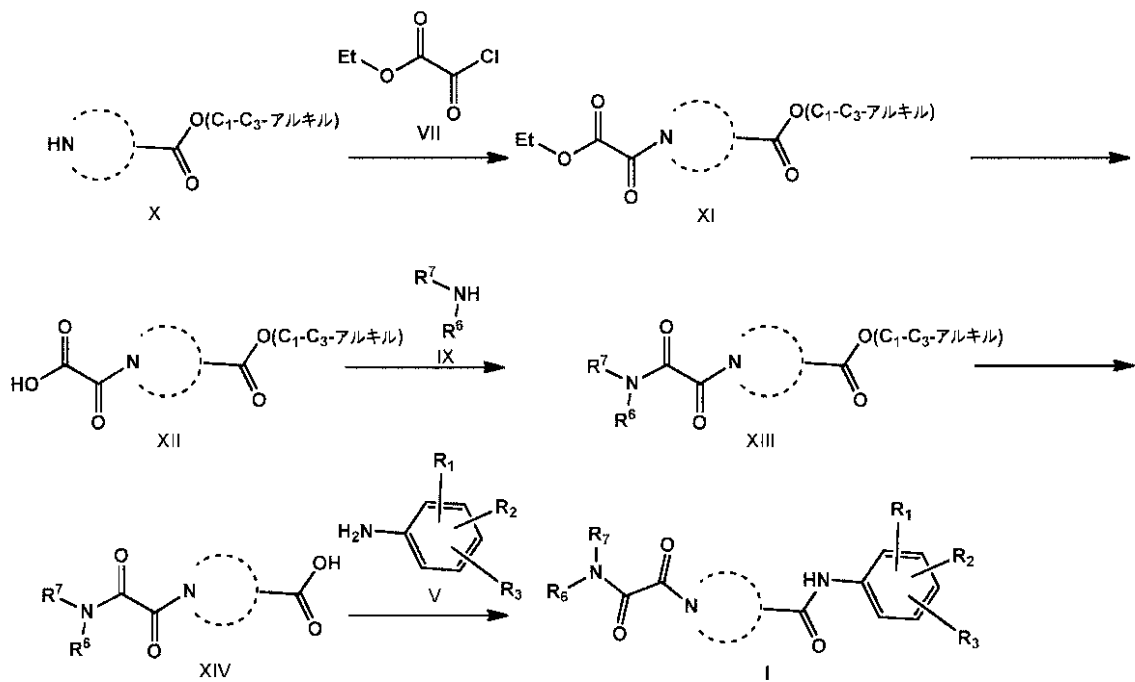
スキーム1

【0060】

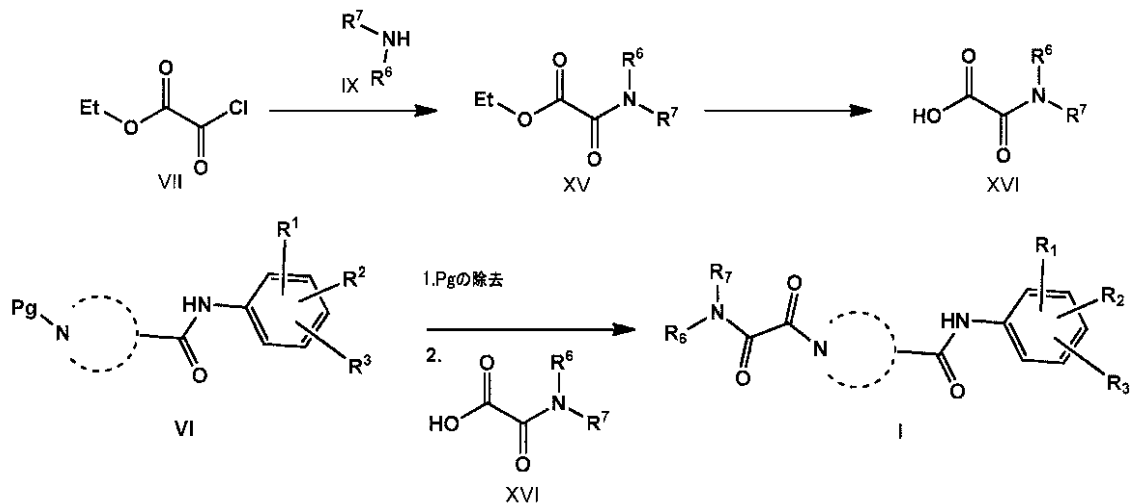
スキーム2は、一般式Iの化合物の考え得る別の合成を表している。一般式Xの化合物をクロロオキソ酢酸エチルと反応させると一般式X Iの化合物が得られる。例えば、MeOH中0のNaOHのような塩基の存在下で、選択的加水分解を行うと、化合物X I Iが形成される。この化合物は、非プロトン性溶媒（例えばジクロロメタン、DMF）中カップリング剤（例えばHATU）の存在下で、有機塩基（例えばトリエチルアミン）を伴って、一般式I Xのアミンとカップリングすることができる。あるいは、化合物X Iは、アミンI Xと反応させて（例えばI Xがイソプロピルアミンと等しい場合、EtOH中60にて）一般式X I I Iの化合物に直接変換し、式X I I Iの化合物を選択的に形成することができる。X I I Iのエステル官能基を加水分解すると一般式X I Vの化合物が得られ、これを、例えば非プロトン性溶媒（例えばジクロロメタン、DMF）中カップリング剤（例えばHATU）の影響下にて、有機塩基（例えばトリエチルアミン）を伴って、一般式Vのアミンとカップリングすると、一般式Iの化合物を形成することができる。

40

【化18】



スキーム2



スキーム3

【0061】

一般式XVIの反応剤は、スキーム3に示すように、クロロオキシ酢酸エチルを一般式IXのアミンと反応させることから出発し、次いでエステル加水分解を行って形成することができる。この反応剤XVIを、非プロトン性溶媒（例えばジクロロメタン、DMF）中カップリング剤（例えばHATU）の存在下で、有機塩基（例えばトリエチルアミン）を伴って、例えばVIを脱保護して得られたアミンとカップリングすると、一般式Iの化合物を得ることができる。

【0062】

一般的手順LCMS法

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定は、各方法に記載したLCポンプ、ダイ

オードアレイ検出器 (DAD) または UV 検出器およびカラムを使用して行った。必要に応じて、その他の検出器も含めた (下の方法の表を参照)。

【0063】

カラムからの流れを、大気圧イオン源を備える質量分析計 (MS) に導入した。化合物の整数モノアイソトピック分子量 (MW) の測定を可能にするイオンを得るために、調整パラメーター (例えば、走査範囲、データ収集時間 (dwell time) など) を設定することは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアを用いてデータ取得を行った。

【0064】

化合物は、その実測保持時間 (R_t) およびイオンで表される。データの表に別段記載されていないならば、報告された分子イオンは、 $[M+H]^+$ (プロトン化分子) および / または $[M-H]^-$ (脱プロトン化分子) に相当する。化合物が直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を記載する (即ち、 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ など)。得られた結果には全て、使用した方法に通常関連する実験による不確かさが伴った。

10

【0065】

以下で、「SQD」はシングル四重極検出器を意味し、「MSD」は質量選択検出器を意味し、「RT」は室温を意味し、「BEH」は架橋エチルシロキサン/シリカハイブリッドを意味し、「DAD」はダイオードアレイ検出器を意味し、「HSS」は高強度シリカを意味し、「Q-ToF」は四重極飛行時間型質量分析計を意味し、「CLND」は化学発光窒素検出器を意味し、「ELSD」は蒸発光走査検出器 (Evaporative Light Scanning Detector) を意味する。

20

【0066】

LCMS法

(流速は mL / 分で表し ; カラム温度 (T) は で表し ; 分析時間は分で表す)。使用する機器は Waters : Acquity (登録商標) UPLC (登録商標) - DAD および SQD とした。

【0067】

【表 1】

方法 コード	カラム	移動相	勾配	流速 ----- カラム T	分析 時間
A	Waters : BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 x 50mm)	A: H ₂ O 中 0.1% HCOOH + 5% CH ₃ OH B: CH ₃ CN	2.5 分で 95% A から 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.8 ----- 55	3
B	Waters : BEH C18 (1.7 μ m, 2.1 x 50mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	1.3 分で 95% A から 5% A へ、 0.7 分間保持	0.8 ----- 55	2
C	Waters : IISS T3 (1.8 μ m, 2.1 x 100mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、 0.90 分で 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.8 ----- 55	3.5
D	Waters : HSS T3 (1.8 μ m, 2.1*100mm)	A: 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN 中 10mM CH ₃ COONH ₄ B: CH ₃ CN	2.10 分で 100% A から 5% A へ、 0.90 分で 0% A へ、 0.5 分で 5% A へ	0.7 ----- 55	3.5

10

20

30

40

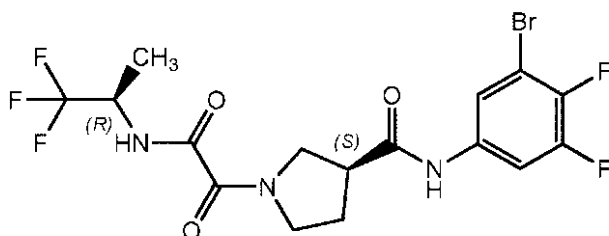
50

【 0 0 6 8 】

化合物の合成 :

化合物 1 : (S) - N - (3 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - オキ
ソ - 2 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) アセチル
ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 19】



工程 1。(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミドの合成。

N-Boc-(3S)-1-ピロリジン-3-カルボン酸 [CAS 140148-70-5] (1 g、4.65 mmol)、3-ブロモ-4,5-ジフルオロアニリン (0.96 g、4.65 mmol) および HATU (2.12 g、5.58 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) に添加した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、13.9 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を HCl (1 M、水溶液、20 mL) で分割した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用して精製し、油を得た。次に Boc 脱保護 HCl (イソプロパノール中 6 M、室温で 15 時間) により、(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を得て、これを、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に使用した。

【0069】

工程 2。(S)-エチル 2-(3-((3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタートの合成。

(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (1.8 g) とトリエチルアミン (1.47 mL、10.54 mmol) との CH_2Cl_2 (20 mL) 中混合物を 0°C まで冷却した。この混合物に、エチルクロロオキソアセタート (0.65 mL、5.8 mmol) を滴加し、反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル (100 mL) を添加した。有機層を洗浄し (1 M HCl 水溶液、 NaHCO_3 水溶液および塩水)、硫酸マグネシウムで脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。粗製中間体を、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に使用した。

【0070】

工程 3。

(S)-2-(3-((3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸を、水酸化ナトリウムのエタノール溶液を使用して、対応するエチルエステルを室温で 15 分間加水分解した後に得た。反応混合物を 0°C まで冷却した。HCl (1 M 水溶液) を添加して、この混合物をおよそ pH 2 にした。塩水 (30 mL) を添加し、この混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で分割した。有機層をプールし、塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、固体を濾過によって除去し、溶媒を減圧留去して、標題化合物を油として得た。それ以上精製を行わなかった。

【0071】

工程 4。(S)-N-(3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

(S)-2-(3-((3-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸 (450 mg) と、HATU (0.499 g、1.31 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (463 mg、3.58 mmol) と、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミン (135 mg、1.19 mmol) と、DMF (8 mL) との混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチル (100 mL) を添加した。有機層を、1 M HCl (水溶液)、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) および塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、粗製物を、逆相分取 HPLC (固定相: RP Vydac Denali C18 - 10 μm 、200 g、5 cm)、移動相: 0.25% NH_4HCO_3 水溶液、 CH_3CN) により精製した。所望の画分をプールし、溶媒を減圧留去して、化合物 1 を白色の固体として得た。方法 A、 $R_t = 1.63$ 分、 $m/z = 470.0$ (M-H)⁻、精密質量: 471.0、¹H NMR

10

20

30

40

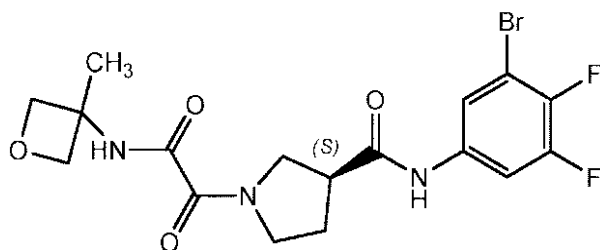
50

(400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.97 - 2.31 (m, 2H), 3.10 - 3.27 (m, 1H), 3.39 - 3.96 (m, 4H), 4.51 - 4.75 (m, 1H), 7.57 - 7.80 (m, 2H), 9.26 (br. s., 1H), 10.41 (br. s., 1H)。

【0072】

化合物2：(S)-N-(3-プロモ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド。

【化20】



10

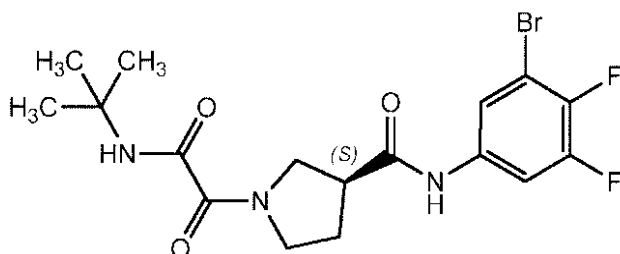
化合物2を、化合物1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程4において、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、3-メチルオキサタン-3-アミンを使用した。方法A、Rt = 1.44分、 $m/z = 444.0$ (M-H)⁻、精密質量：445.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.46 - 1.57 (m, 6H), 1.92 - 2.32 (m, 4H), 3.08 - 3.24 (m, 2H), 3.43 (dt, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 1H), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 3.62 - 3.77 (m, 2H), 3.78 - 3.90 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 11.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.25 - 4.37 (m, 4H), 4.58 - 4.70 (m, 4H), 7.55 - 7.86 (m, 4H), 9.18 (br. s., 2H), 10.40 (br. s., 2H)、回転異性体の混合物として。

20

【0073】

化合物3：(S)-N-(3-プロモ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-(tert-ブチルアミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化21】



40

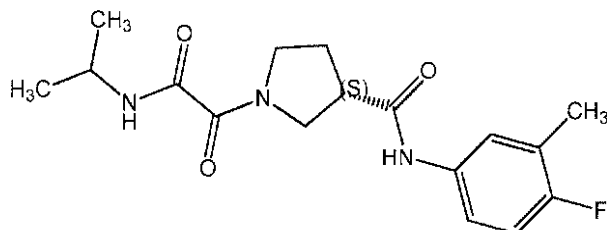
化合物3を、化合物1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンではなく、2-メチルプロパン-2-アミンを使用した。方法A、Rt = 1.63分、 $m/z = 430.0$ (M-H)⁻、精密質量：431.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.24 - 1.36 (m, 9H), 1.91 - 2.29 (m, 2H), 3.06 - 3.25 (m, 1H), 3.37 - 4.01 (m, 4H), 7.60 - 7.80 (m, 2H), 7.96 - 8.03 (m, 1H), 10.39 (br. s., 1H)。

【0074】

50

化合物 4 : (3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 - { [(1 - メチルエチル) アミノ] (オキソ) アセチル } ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 2】



10

工程 1。(S) - tert - ブチル 3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造。

N - Boc - (3S) - 1 - ピロリジン - 3 - カルボン酸 CAS [140148 - 70 - 5] (20 g、92.9 mmol)、4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (11.63 g、92.9 mmol) および N、N - ジイソプロピルエチルアミン (48 mL、279 mmol) を、CH₂Cl₂ (300 mL) に室温で添加した。HATU (42.4 g、111.5 mmol) を少量ずつ添加し、得られた混合物を室温で 15 時間撹拌した。この混合物を HCl (1 M、水溶液、20 mL) で分割した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから酢酸エチルへの勾配を使用して精製し、油を得た。次に Boc - 脱保護 HCl (イソプロパノール中 6 M、室温で 15 時間) により、(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩を得て、これを、さらなる精製をせずにそのまま次の工程に使用した。

20

【0075】

工程 2。(S) - エチル 2 - (3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタートの製造。

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 (0.5 g) とトリエチルアミン (587 mg、5.80 mmol) との CH₂Cl₂ (10 mL) 中混合物を 0°C まで冷却した。この混合物に、クロロオキソ酢酸エチル (290 mg、2.13 mmol) を滴加し、反応混合物を 0°C で 1 時間 20 分撹拌し、次いで、酢酸エチルを添加した。有機層を洗浄し (1 M HCl 水溶液、NaHCO₃ 水溶液および塩水)、硫酸マグネシウムで脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。粗製中間体を、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

30

【0076】

工程 3。(3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1 - { [(1 - メチルエチル) アミノ] (オキソ) アセチル } ピロリジン - 3 - カルボキサミドの製造。

(S) - エチル 2 - (3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタート (300 mg) をエタノール (8 mL) に溶解し、これに、イソプロピルアミン (211 mg、3.58 mmol) をエタノール (2 mL) 中溶液として添加した。3 時間後、イソプロピルアミン (1 mL、11.64 mmol) を添加した。反応混合物を密閉容器中で室温にて 3 日間撹拌した。溶媒を減圧留去し、粗製物を、分取 HPLC (固定相: RP Vydac Denali C18、10 μm、200 g、5 cm)、移動相: 0.25% NH₄HCO₃ 水溶液、CH₃CN) により精製した。画分をプールし、溶媒を減圧留去して、化合物 4 を白色の固体として得た。方法 A、Rt = 1.35 分、m/z = 336.4 (M+H)⁺、精密質量: 335.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.02 - 1.16 (m, 12H), 1.93 - 2.20 (m, 4H), 2.18 - 2.22 (m, 6H), 3.04 - 3.24 (m, 2H), 3.40 (dt, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H),

40

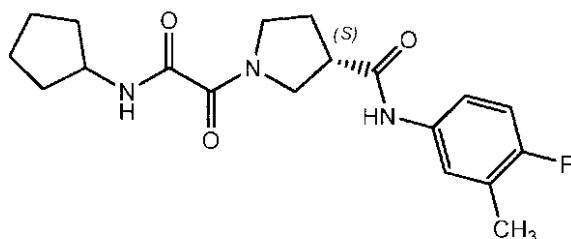
50

3.48 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.72 (m, 2H), 3.73 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 4.01 (m, 3H), 6.97 - 7.14 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。示差走査熱量測定 (10 /分で30~300)、ピーク: 137.99。

【0077】

化合物5: (S)-1-(2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソアセチル)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド。

【化23】

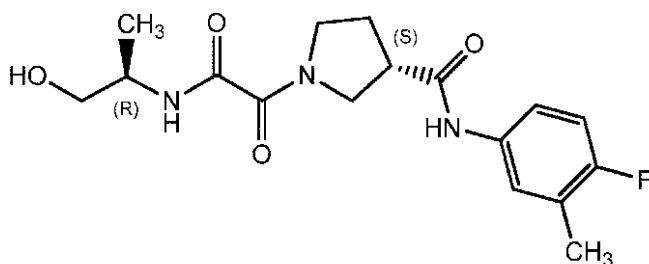


化合物5を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、シクロペンチルアミン(10当量)を使用し、室温での反応持続時間を3日ではなく2日にした。方法A、Rt = 1.49分、m/z = 362.1 (M+H)⁺、精密質量: 361.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.37 - 1.56 (m, 7H), 1.57 - 1.72 (m, 4H), 1.75 - 1.89 (m, 4H), 1.96 - 2.20 (m, 5H), 2.18 - 2.23 (m, 6H), 3.03 - 3.25 (m, 2H), 3.34 - 3.45 (m, 1H), 3.48 - 3.59 (m, 2H), 3.60 - 3.70 (m, 2H), 3.71 - 3.83 (m, 2H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 4.11 (m, 2H), 6.99 - 7.13 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.59 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。示差走査熱量測定 (10 /分で30~300)、ピーク: 163.50。

【0078】

化合物6: (S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-(2-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化24】



化合物6を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、(R)-2-アミノプロパノール(10当量)を使用し、室温での反応持続時間を3日ではなく2日とした。方法A、Rt = 1.14分、m/z = 352.0 (M+H)⁺、精密質量: 351.2。¹H NMR (40

10

20

30

40

50

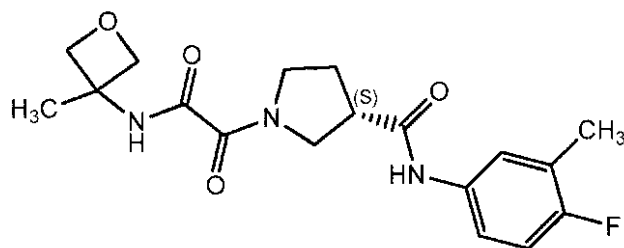
0 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.93 - 2.15 (m, 3H), 2.18 - 2.22 (m, 6H), 3.07 - 3.18 (m, 3H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 3.32 - 3.46 (m, 4H), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.75 (m, 2H), 3.76 - 3.90 (m, 4H), 3.99 (dd, $J = 11.7, 7.7$ Hz, 1H), 4.67 - 4.80 (m, 2H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.31 - 7.45 (m, 2H), 7.46 - 7.58 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

【0079】

化合物7：(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{{[(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ]}(オキシ)アセチル}ピロリジン-3-カルボキサミド

10

【化25】



20

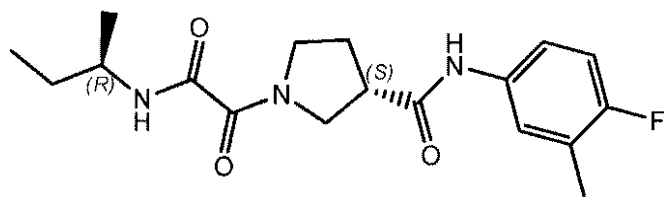
化合物7を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、3-メチルオキサタン-3-アミン(2当量)を使用した。反応は、化合物4について説明したように室温で3日間ではなく、50で1週間進行させた。方法B、 $R_t = 0.73$ 分、 $m/z = 364.4$ ($M+H$)⁺、精密質量：363.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.49 - 1.56 (m, 6H), 1.93 - 2.22 (m, 5H), 2.19 - 2.21 (m, 6H), 3.07 - 3.25 (m, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 2H), 3.62 - 3.75 (m, 2H), 3.76 - 3.89 (m, 2H), 3.98 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 4H), 4.60 - 4.70 (m, 4H), 7.01 - 7.11 (m, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 9.20 (br. s., 1H), 9.25 (s, 1H), 10.10 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

30

【0080】

化合物8：(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-[[{(1R)-1-メチルプロピル}アミノ]}(オキシ)アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

【化26】



40

化合物8を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、(R)-ブタン-2-アミン(2当量)を使用した。室温での反応持続時間を、化合物4について説明したように3日間ではなく

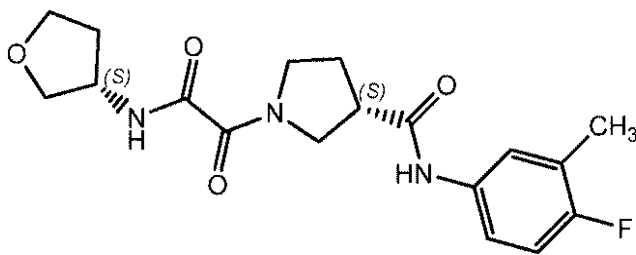
50

、18時間とした。方法B、 $R_t = 0.87$ 分、 $m/z = 348.2$ ($M - H$)⁻、精密質量：349.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0.77 - 0.87 (m, 6H), 1.05 - 1.10 (m, 6H), 1.37 - 1.55 (m, 4H), 1.93 - 2.27 (m, 4H), 2.19 - 2.22 (m, 6H), 3.07 - 3.26 (m, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.49 - 3.60 (m, 2H), 3.62 - 3.86 (m, 6H), 3.96 (dd, $J = 11.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.06 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

【0081】

化合物9：(3*S*)-*N*-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{オキソ[(3*S*)-テトラヒドロフラン-3-イル-アミノ]アセチル}ピロリジン-3-カルボキサミド

【化27】

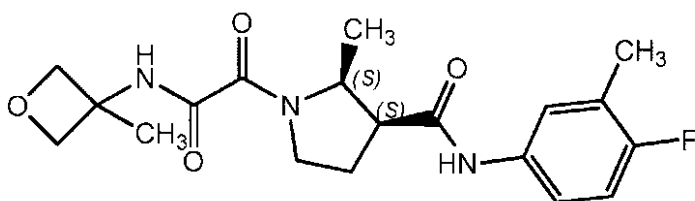


化合物9を、化合物4について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程3において、イソプロピルアミンではなく、(*S*)-テトラヒドロフラン-3-アミン(2当量)を使用した。反応は、化合物4について説明したように室温で3日間ではなく、50 で2.5日間進行させた。方法B、 $R_t = 0.72$ 分、 $m/z = 364.1$ ($M + H$)⁺、精密質量：363.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.80 - 1.91 (m, 2H), 1.96 - 2.26 (m, 6H), 2.19 - 2.21 (m, 6H), 3.07 - 3.23 (m, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 3.47 - 3.59 (m, 4H), 3.61 - 3.73 (m, 4H), 3.74 - 3.85 (m, 6H), 3.93 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 1H), 4.20 - 4.35 (m, 2H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

【0082】

化合物10：(2*S*, 3*S*)-*N*-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチル-1-{[(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ](オキソ)アセチル}ピロリジン-3-カルボキサミド

【化28】



工程1。(S)-メチル2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-3-カルボキシラートの製造。

10

20

30

40

50

標題化合物を、Tetrahedron Letters, Vol. 33, No. 30, pp. 4311-4312, 1992およびこの中で引用されている参考文献に記載されている方法に従って製造した。

【0083】

工程2。(2S, 3S)-メチル2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキシラートの製造。

(S)-メチル2-メチル-1-(1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボキシレート(5.92g、24.1mmol)のアセトニトリル(190mL)中溶液に、酢酸(2.07mL、36.2mmol)を添加した。反応混合物を0℃まで冷却し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(7.67g、36.17mmol)を添加し、攪拌を0℃で3時間継続した。溶媒を減圧留去し、粗製物をCH₂Cl₂中で再構成し、Na₂CO₃(飽和、水溶液)を添加した。この混合物を激しく攪拌した。有機層を除去し、水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで脱水した。固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗製油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチルの勾配(100/0~70/30)を使用して精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去した。この油をヘプタンでトリチュレートして、白色の固体、即ち(2S, 3S)-メチル2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキシラートを得た。方法C、Rt = 1.75分、m/z = 248.4 (M+H)⁺、精密質量: 247.2。¹H NMR(クロロホルム-d)は、Tetrahedron Letters, Vol. 33, No. 30, pp. 4311-4312, 1992に記載されているデータと一致している。

【0084】

工程3。リチウム(2S, 3S)-2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキシラートの製造

(2S, 3S)-メチル2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキシレート(100mg、0.40mmol)をTHF(1.2mL)に溶解した。これに、水酸化リチウム(14mg、0.61mmol)の蒸留水(200μL)溶液およびメタノール(50μL)を添加すると、混合物が透明になった。得られた混合物を18時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

【0085】

工程4。(2S, 3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

4-フルオロ-3-メチルアニリン(253mg、2.02mmol)を、リチウム(2S, 3S)-2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキシレート(472mg)と、HATU(1.15g、3.03mmol)と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.7mL、4.04mmol)とのCH₂Cl₂中混合物に添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この溶液をCH₂Cl₂および水に希釈し、有機層を除去し、MgSO₄で脱水し、固体を濾過によって除去した。溶媒を減圧留去し、粗製物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチル(100/0~70/30)の勾配を使用して精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去して、白色の固体、即ち(2S, 3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミドを得た。方法C、Rt = 1.87分、m/z = 341.2 (M+H)⁺、精密質量: 340.2。¹H NMR(360MHz, クロロホルム-d) ppm 1.26(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.36(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.82-1.97(m, 1H), 2.02-2.18(m, 1H), 2.26(d, J = 1.8Hz, 3H), 2.56-2.73(m, 2H), 2.76-2.88(m, 1H), 2.88-2.99(m, 1H), 4.08-4.25(m, 1H), 6.85-6.98(m, 1H), 7.22-7.45(m, 7H), 9.52(br. s., 1H)。

【0086】

工程5。(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミドの製造。

(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド(395 mg、1.16 mmol)を含有するメタノール(20 mL)中溶液に、10% Pd/C(123 mg)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を水素雰囲気下に置き、24時間攪拌した。水素を除去し、反応混合物をデカライト(decalite)で濾過し、残留物を減圧濃縮して無色の油を得、これを、さらなる精製をせずに次の工程に使用した。

【0087】

工程6。エチル2 - ((2S, 3S) - 3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタートの製造。

エチルオキサリルクロリド(0.23 mL、2.06 mmol)を、(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド(244 mg、1.03 mmol)とジイソプロピルエチルアミン(0.71 mL、4.12 mmol)との無水CH₂Cl₂(10 mL)中溶液に、窒素雰囲気にて室温で滴加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。HCl(0.5 M、水溶液)を反応混合物に添加した。有機層を除去し、NaHCO₃(水溶液、飽和)および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減少下で除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン/酢酸エチル(100/0~30/70)の勾配を使用して精製し、標題化合物を油として得て、これを50 で2時間真空乾燥し、さらなる精製をせずに使用した。

【0088】

工程7。2 - ((2S, 3S) - 3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ酢酸の製造。

2 - ((2S, 3S) - 3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソアセタート(204 mg、0.61 mmol)のエタノール(5 mL)中溶液に、NaOH(1 M水溶液、1.82 mL)を滴加した。反応生成物を室温で2時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂および水に希釈した。層を分離し、水性層をHCl(1 M水溶液)で酸性化し、酸を沈殿させ、CH₂Cl₂中で再構成した。水性層をCH₂Cl₂で抽出した。まとめた有機層をNa₂SO₄で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去して、標題化合物を得た。方法C、Rt = 1.02分、m/z = 307.0 (M - H)⁻、精密質量：308.1。

【0089】

工程8。(2S, 3S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - {[(3 - メチルオキセタン - 3 - イル)アミノ] (オキソ)アセチル}ピロリジン - 3 - カルボキサミドの製造。

2 - ((2S, 3S) - 3 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ酢酸(128 mg、0.42 mmol)と、HATU(236.79 mg、1.5当量)と、DIPEA(145 μL、2当量)とのCH₂Cl₂(5 mL)中溶液に、3 - メチルオキセタン - 3 - アミン(36 mg、0.42 mmol)を添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に、CH₂Cl₂およびHCl(1 M、水溶液)を添加した。層を分離し、有機層をNaHCO₃(飽和、水溶液)および塩水で洗浄した。まとめた有機層をNa₂SO₄で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮した。粗製物を、分取HPLC(固定相：RPX - Bridge Prep C18 OBD - 10 μm、30 x 150 mm)、移動相：0.25% NH₄HCO₃水溶液、CH₃CN)により精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去して、標題化合物10を得た。

【0090】

方法C、Rt = 1.46分、m/z = 376.0 (M - H)⁻、精密質量：377.2

10

20

30

40

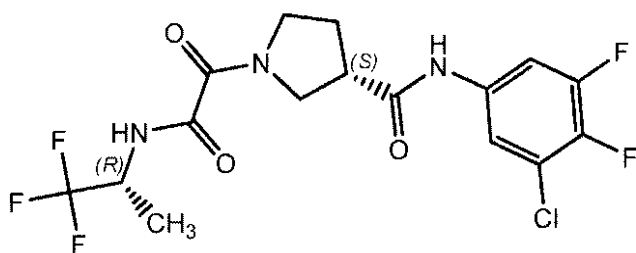
50

。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.99 - 1.05 (m, 6H), 1.53 (m, $J = 4.2$ Hz, 6H), 1.86 - 2.05 (m, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 6H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 3.02 - 3.23 (m, 2H), 3.38 - 3.70 (m, 3H), 3.83 - 3.95 (m, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 4H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.60 - 4.66 (m, 4H), 4.81 - 4.94 (m, 1H), 6.99 - 7.12 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)、回転異性体の1/1混合物として。

【0091】

化合物11：(S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化29】

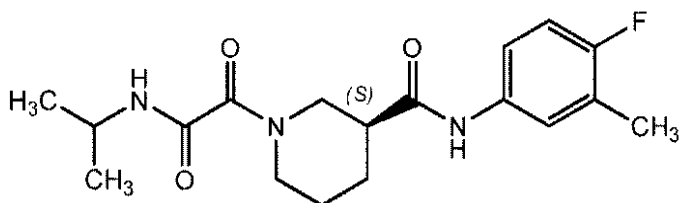


化合物11を、化合物1、工程1について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、3-プロモ-4,5-ジフルオロアニリンではなく、3-クロロ-4,5-ジフルオロアニリンを使用した。標題化合物を得るためのカップリング反応を、化合物13、工程2について説明する手順に従って行ったが、但し相違点として、1-(トリフルオロメチル)-シクロプロパンアミンではなく、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンを使用した。方法B、 $R_t = 1.02$ 分、 $m/z = 426.1$ (M-H) $^-$ 、精密質量：427.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) 1.98 - 2.28 (m, 2H) 3.07 - 3.27 (m, 1H) 3.41 - 4.04 (m, 4H) 4.54 - 4.75 (m, 1H) 7.46 - 7.72 (m, 2H) 9.17 - 9.33 (m, 1H) 10.43 (m, 1H)、回転異性体の混合物として。

【0092】

化合物12：(3S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-{[(1-メチルエチル)アミノ](オキソ)アセチル}ピペリジン-3-カルボキサミド

【化30】



工程1。(S)-tert-ブチル3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラートの製造。

(S)-1-boc-ピペリジン-3-カルボン酸CAS [88495-54-9] (9g、39.3mmol)と、4-フルオロ-3-メチルアニリン(4.91g、39.

10

20

30

40

50

3 mmol) と、 CH_2Cl_2 (90 mL) との混合物を 0 °C まで冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (20.5 mL、117.8 mmol) および HATU (17.9 g、47.1 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌してから、クエン酸 (飽和、水溶液、100 mL)、 NaHCO_3 (飽和、水溶液、100 mL) および塩水を添加した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、固体を濾過によって除去し、溶媒を減圧留去した。粗製物を、石油エーテル/酢酸エチルの勾配 (100/1~3/1) を使用して精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.59 (qd, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.40 (tt, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 3.86 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.03 (br. s., 1H), 7.05 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H)。

10

【0093】

続く boc 基の脱保護は、 CH_2Cl_2 (100 mL) および HCl (100 mL、ジオキサン中) を添加することにより可能であった。室温にて 24 時間で、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩中間体が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.49 - 1.87 (m, 3H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 3.00 (q, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 9.12 (m, $J = 9.5$ Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)。

【0094】

工程 2。

化合物 12 の製造は、化合物 4 の合成工程 2 と類似の手順に従ったが、但し相違点として、クロロオキソ酢酸エチルとの反応に、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩ではなく、(S)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を使用した。次いで、化合物 4 について説明した方法における次の工程 3 と同様に、密閉容器中でイソプロピルアミンを使用して化合物 12 を得た。方法 C、Rt = 1.47 分、 $m/z = 350.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺、精密質量：349.2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.03 - 1.12 (m, 12H) 1.30 - 1.52 (m, 2H) 1.60 - 1.71 (m, 2H) 1.71 - 1.81 (m, 2H) 1.92 - 2.09 (m, 2H) 2.17 - 2.21 (m, 6H) 2.38 - 2.46 (m, 1H) 2.53 - 2.58 (m, 1H) 2.69 - 2.81 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H) 3.26 (dd, $J = 13.3, 10.5$ Hz, 1H) 3.68 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H) 3.77 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H) 3.83 - 3.96 (m, 2H) 4.18 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H) 4.36 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H) 7.02 - 7.09 (m, 2H) 7.33 - 7.44 (m, 2H) 7.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H) 8.47 - 8.58 (m, 2H) 9.96 (s, 2H)、回転異性体の混合物。

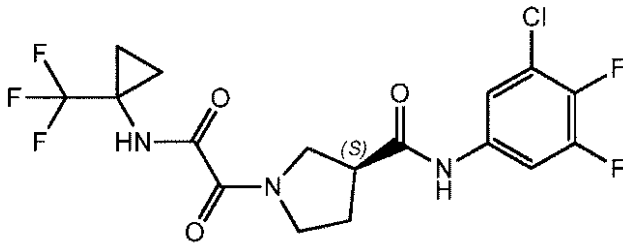
30

40

【0095】

化合物 13：(S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-オキソ-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化 3 1】



10

工程 1。(S) - t - ブチル 3 - ((3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートの製造。

標題化合物を、化合物 1 の工程 1 における手順に従って製造したが、但し相違点として、3 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンを使用した。次いで、Boc 基の脱保護およびクロロオキソ酢酸エチルとの反応を、説明した方法に従って進行させた。

【 0 0 9 6 】

工程 2。(S) - N - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) アミノ) アセチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミドの製造。

20

(S) - 2 - (3 - ((3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ酢酸 (0 . 3 3 g , 0 . 9 9 m m o l) の DMF (1 0 m L) 中溶液を 5 まで冷却した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 1 3 m L , 2 . 9 8 m m o l) および 1 - (トリフルオロメチル) - シクロプロパンアミン (0 . 0 9 2 m L , 0 . 9 9 2 m m o l) を 5 で添加し、撹拌した。HATU (0 . 4 1 4 g , 1 . 0 9 1 m m o l) の DMF (2 m L) 中溶液を 5 で滴加した。この溶液を 5 で 1 時間撹拌した。水で反応を停止し、HCl (1 M , 水溶液) で中和し、塩水 (1 5 m L) を添加し、この化合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を除去し、MgSO₄で脱水し、固体を濾過によって除去し、溶媒を減圧留去して固体を得た。この固体を加熱しながら CH₃CN に溶解し、周囲温度まで冷却した。沈殿物を濾過によって除去し、フィルテート (f i l t a t e) を減圧濃縮した。粗製物を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン / 酢酸エチルの勾配 (3 0 / 7 0 ~ 0 / 1 0 0) を使用して精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固して、化合物 1 3 を白色の固体として得た。方法 B、Rt = 1 . 0 2 分、m / z = 4 3 8 . 1 (M - H)⁻、精密質量 : 4 3 9 . 1。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) ppm 1 . 0 4 - 1 . 1 3 (m , 2 H) 1 . 2 2 - 1 . 3 1 (m , 2 H) 1 . 9 7 - 2 . 2 7 (m , 2 H) 3 . 0 9 - 3 . 2 4 (m , 1 H) 3 . 3 6 - 4 . 0 0 (m , 4 H) 7 . 4 9 - 7 . 7 2 (m , 2 H) 9 . 4 4 (s , 1 H) 1 0 . 4 3 (b r . s . , 1 H)、回転異性体の混合物として。

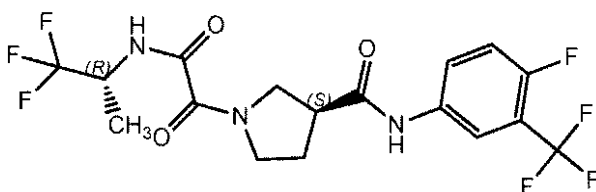
30

【 0 0 9 7 】

化合物 1 4 : (S) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) アセチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 3 2】



50

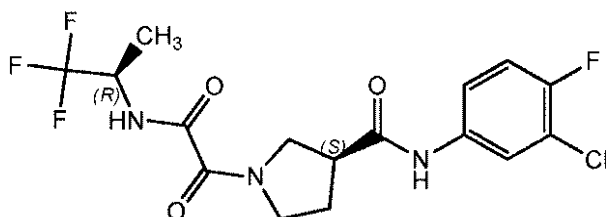
化合物 14 を、化合物 1 について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程 1 において、3 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリンを使用した。標題化合物を得るためのカップリング反応を、化合物 13、工程 2 について説明した手順に従って行ったが、但し相違点として、1 - (トリフルオロメチル)シクロプロパンアミンではなく、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、R t = 1.01 分、m / z = 442.1 (M - H)、精密質量：443.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.87 - 2.37 (m, 2H), 3.13 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 3.98 (m, 4H), 4.34 - 4.77 (m, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 1H), 7.76 - 7.90 (m, 1H), 8.01 - 8.25 (m, 1H), 9.27 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H)。

10

【0098】

化合物 15 : (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)アセチル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化33】



20

化合物 15 を、化合物 1 の合成について説明した方法に従って作製したが、但し相違点として、工程 1 において、3 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - クロロ - 4 - フルオロアニリンを使用した。標題化合物を得るためのカップリング反応を、化合物 13、工程 2 について説明した手順に従って行ったが、但し相違点として、1 - (トリフルオロメチル) - シクロプロパンアミンではなく、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、R t = 0.96 分、m / z = 408.1 (M - H)、精密質量：409.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.91 - 2.30 (m, 2H), 3.10 - 3.27 (m, 1H), 3.38 - 4.02 (m, 4H), 4.52 - 4.71 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.86 - 7.99 (m, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 10.34 (br. s., 1H)、回転異性体の混合物。

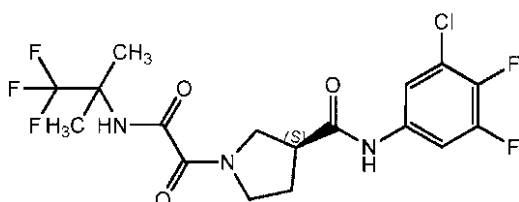
30

【0099】

化合物 16 : (S) - N - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - オキソ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)アミノ)アセチル)ピロリジン - 3 - カルボキサミド

40

【化34】



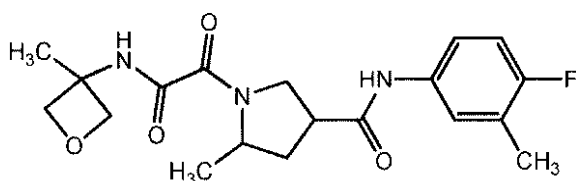
50

化合物 16 を、化合物 13 の製造方法に従って製造したが、但し相違点として、工程 2 において、1 - (トリフルオロメチル) - シクロプロパンアミンではなく、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - アミンを使用した。方法 B、Rt = 1.08 分、m/z = 440.1 (M - H)⁻、精密質量：441.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.54 (s, 6H) 1.98 - 2.31 (m, 2H) 3.06 - 3.28 (m, 1H) 3.40 - 3.97 (m, 4H) 7.50 - 7.80 (m, 2H) 8.56 (m, 1H) 10.44 (br. s., 1H)、回転異性体の混合物として。

【0100】

化合物 17 の合成：N - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - メチル - 1 - (2 - ((3 - メチルオキサタン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキサセチル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 35】



工程 1。1 - (t - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸の製造。

標題化合物を、国際公開第 2010059658 号パンフレット (p211) に見られる方法に従って、ジアステレオマーの混合物として製造した。Foley, L., Tetrahedron Letters 1994, vol. 35, p. 5989 に説明されているメチル 2 - クロロ - 5 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキシレートから出発した。

【0101】

工程 2。t - ブチル 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレートの製造。

4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン (1.09 g、8.72 mmol) を、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (2 g、8.72 mmol) と、DIPEA (4.33 mL、26.17 mmol) と、HATU (4.98 g、14.09 mmol) との CH₂Cl₂ (50 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、水で分割した。有機層を除去し、MgSO₄ で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液の溶媒を減圧留去した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。方法 C、Rt = 1.96 分、m/z = 335.0 (M - H)⁻、および 1.98 分、m/z = 335.1 (M - H)⁻ 精密質量：336.2。

【0102】

工程 3。エチル 2 - (4 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキサセチルの製造。

窒素雰囲気下の t - ブチル 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)カルバモイル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレートの CH₂Cl₂ 中溶液に、TFA を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗製物を CH₂Cl₂ および NaOH (1 M、水溶液) 中で再構成した。この混合物を 5 分間激しく攪拌した。層を分離し、水性層を CH₂Cl₂ で抽出した。まとめた有機層を MgSO₄ で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮して油を得た。この油に、無水 CH₂Cl₂

10

20

30

40

50

(50 mL) およびトリエチルアミン(1.09 g、7.83 mmol)を添加した。得られた溶液に、エチルオキサリルクロリド(0.44 mL、3.92 mmol)を室温で滴加し、次いで18時間撹拌した。HCl(0.5 M水溶液)を反応混合物に添加した。有機層を除去し、MgSO₄で脱水し、固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮して油を得、50℃で4時間真空乾燥し、さらなる精製をせずに使用した。

【0103】

工程4。2-(4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ酢酸の製造。

エチル2-(4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)カルバモイル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタートのエステル加水分解を、化合物10の工程7で説明した方法に従って行った。

10

【0104】

工程5。N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-メチル-1-(2-(3-メチルオキサタン-3-イル)アミノ)-2-オキソアセチル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造。

標題化合物を、化合物10の合成における工程8での手順に従って製造した。各異性体を、分取SFC(固定相:Wheilk-O(R,R)20×250mm)、移動相:CO₂、0.2% iPrNH₂を含むEtOH/iPrOH(50/50))によって単離した。所望の画分を回収し、溶媒を減圧留去して、化合物17a(119 mg)、17b(116 mg)、17c(78 mg)および17d(94 mg)(溶離順に列挙)を得た。

20

【0105】

【表2】

化合物	LC-MS 法、Rt (分)	m/z (M+H) ⁺	立体配置
17a	C, 1.39	378.2	(3R,5S)または(3S,5R)
17b	C, 1.39	378.2	(3R,5S)または(3S,5R)
17c	C, 1.37	378.2	(3S,5S)または(3R,5R)
17d	C, 1.37	378.2	(3S,5S)または(3R,5R)

30

【0106】

化合物17a: ¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.21(d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.26(d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.53(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.75(ddd, J = 12.7, 10.1, 8.1 Hz, 1H), 1.87(ddd, J = 13.0, 7.5, 5.6 Hz, 1H), 2.19-2.22(m, 6H), 2.41(dt, J = 12.6, 7.5 Hz, 1H), 2.46-2.53(m, 1H), 3.01-3.12(m, 2H), 3.52(dd, J = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 3.65(dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 3.90(dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.09(dd, J = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.29-4.35(m, 4H), 4.37-4.48(m, 1H), 4.62-4.67(m, 4H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.49-7.53(m, 2H), 9.19(s, 1H), 9.23(s, 1H), 10.02(s, 1H), 10.04(s, 1H)、回転異性体の混合物として。

40

【0107】

化合物17b: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.21(d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26(d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.49-1.56(m, 6H), 1.75(ddd, J = 12.7, 10.0, 8.0 Hz, 1H),

50

1.87 (ddd, J = 13.0, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.23 (m, 6H), 2.41 (dt, J = 12.7, 7.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.54 (m, 1H), 2.96 - 3.13 (m, 2H), 3.52 (dd, J = 12.1, 7.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 12.2, 8.0 Hz, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H), 4.27 - 4.36 (m, 4H), 4.37 - 4.49 (m, 1H), 4.59 - 4.70 (m, 4H), 7.07 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.03 (br. s., 1H)、回転異性体の混合物として。

【0108】

化合物 17c: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.13 - 1.27 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.86 (ddd, J = 12.3, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 6H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 11.7, 7.9 Hz, 1H), 3.92 - 4.01 (m, 1H), 4.17 - 4.26 (m, 1H), 4.27 - 4.36 (m, 4H), 4.54 - 4.62 (m, 1H), 4.61 - 4.66 (m, 4H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.07 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

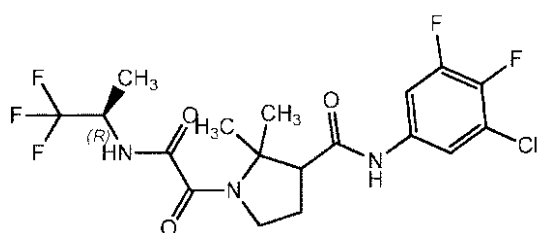
【0109】

化合物 17d: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.86 (ddd, J = 12.3, 6.8, 2.9 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 12.1, 6.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.23 (m, 6H), 3.28 - 3.32 (m, 2H), 3.60 - 3.68 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.26 (m, 1H), 4.28 - 4.35 (m, 4H), 4.56 - 4.61 (m, 1H), 4.62 - 4.67 (m, 4H), 7.03 - 7.11 (m, 2H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 10.09 (s, 1H)、回転異性体の混合物として。

【0110】

化合物 18: N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-2,2-ジメチル-1-[2-オキソ-2-[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

【化36】



フマル酸ジエチル (19.05 mL / 113.848 mmol) と 2-ニトロプロパン (10.2 mL / 113.8 mmol) との混合物を、KF / 塩基性アルミナ (20 g) で処理した。反応混合物を終夜攪拌し、この混合物を濾過した。濾液を濃縮して、粗製ジ

10

20

30

40

50

エチル 2 - (1 - メチル - 1 - ニトロ - エチル) ブタンジオアート (2 0 g) を得、これをそのまま使用した。

^1H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) ppm 1 . 1 0 - 1 . 2 2 (m , 6 H) 1 . 5 4 (s , 3 H) 1 . 5 8 (s , 3 H) 2 . 5 5 - 2 . 7 6 (m , 2 H) 3 . 5 2 (dd , $J = 1 1 . 0 0$, 3 . 9 6 Hz , 1 H) 3 . 9 9 - 4 . 1 3 (m , 4 H) 。

粗製ジエチル 2 - (1 - メチル - 1 - ニトロ - エチル) ブタンジオアート (2 2 0 0 mg 、 8 . 4 2 mmol) とトリエチルアミン (1 . 1 7 mL / 8 . 4 2 mmol) とエタノール (1 0 0 mL) との溶液に、窒素流下で Pd / C (1 0 %) (4 4 8 . 0 4 mg / 0 . 4 2 1 mmol) を添加した。得られた混合物を、水素雰囲気下にて周囲温度で、3 当量の水素が吸収されるまで攪拌した。触媒をダイカライトでの濾過によって除去し、濾液を蒸発させて、エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (1 . 0 5 g) を固体として得、これをそのまま使用した。エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (7 5 0 mg / 4 . 0 5 mmol) とローソン試薬 (9 8 3 mg / 2 . 4 3 mmol) との、分子篩上トルエン (1 5 mL) 中混合物を、7 0 まで 1 時間加温し、冷却し、真空濃縮して固体残留物を得た。この粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶離 : EtOAc - ヘプタン 0 : 1 0 0 ~ 1 0 0 : 0) を使用して精製し、エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - チオキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (4 3 2 mg) をわずかに黄色の粉末として得、これをそのまま使用した。方法 B、 $Rt = 0 . 6 6$ 分、 $m/z = 2 0 2 . 1$ ($M + H$) $^+$ 、精密質量 : 2 0 1 . 1。エチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - チオキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (1 0 0 mg 、 0 . 5 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解した。これにエタノール (2 mL) を添加し、この混合物を終夜攪拌した。混合物をダイカライト路で濾過し、エタノールですすぎ、真空濃縮して、粗製エチル 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボキシラート (5 0 mg) をベージュ色の粉末として得、これをそのまま使用した。

【 0 1 1 1 】

エチルオキサリルクロリド (6 5 . 3 5 μL / 0 . 5 8 mmol) を、粗製エチル 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 3 - カルボキシラート (5 0 mg 、 0 . 2 9 mmol) と DIPEA (0 . 2 5 mL / 1 . 4 6 mmol) との CH_2Cl_2 (2 mL) 中溶液に室温で滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (5 mL) および CH_2Cl_2 (5 mL) を反応混合物に添加し、層を分離した。有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、蒸発乾固した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 (1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) を使用して精製した。所望の画分を真空濃縮して、エチル 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (8 0 mg) を無色透明の油として得、これをそのまま使用した。エチル 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (8 0 mg 、 0 . 2 9 mmol) をエタノール (1 mL / 1 7 . 1 3 mmol) に溶解し、氷浴で冷却した。NaOH (0 . 5 9 mL / 1 M / 0 . 5 9 mmol) を添加し、この混合物を、継続して冷却しながら 1 0 分間攪拌した。冷却しながら HCl (0 . 5 9 mL 、 1 M 、 0 . 5 9 mmol) を滴加した。この混合物を真空濃縮した。残留物を水と Me - THF とに分配した。有機層を分離し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮して、2 - (3 - エトキシカルボニル - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 酢酸 (7 0 mg) を油として得、これをそのまま使用した。2 - (3 - エトキシカルボニル - 2 , 2 - ジメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 酢酸 (7 0 mg 、 0 . 2 9 mmol) の DMF (1 0 mL) 中溶液を、氷水浴中で 5 まで冷却した。次いで、DIPEA (0 . 1 5 mL 、 0 . 7 5 g / mL 、 0 . 8 6 mmol) および (R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミン (3 9 . 0 5 mg 、 0 . 3 5 mmol) を添加し、攪拌した。継続して冷却しながら、HATU (1 2 0 . 3 6 mg 、 0 . 3 2 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を滴加した。得られた溶液を、冷却しながら 1 時間攪拌した。水で反応を停止

し、1 N HCl 溶液で中和した。塩水 (10 mL) を添加し、化合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。まとめた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、蒸発乾固した。これを、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー、ヘプタンから EtOAc (100/0 ~ 0/100) により精製した。所望の画分を回収し、蒸発乾固して、エチル 2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキシレート (70 mg) を白色の固体として得、これをそのまま使用した。エチル 2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキシレート (70 mg、0.21 mmol) を THF (5 mL) に溶解した。これに、LiOH (17.7 mg、0.74 mmol) の水 (5 mL) 溶液を添加した。MeOH (0.2 mL) を添加して、全ての反応物を溶解した。この混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、水だけが残るまでこれを真空濃縮した。次に、HCl (0.74 mL、1 M、0.74 mmol) を添加し、これを、Me - THF (3 × 10 mL) を使用して抽出した。まとめた抽出物を塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮して、2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 (45 mg)

を白色の粉末として得、これをそのまま使用した。2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 (45 mg、0.15 mmol) と、3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - アニリン (58.02 mg、0.29 mmol) と、HATU (110.3 mg、0.29 mmol) と、DIPEA (0.12 mL、0.75 g/mL、0.73 mmol) とを DMF (0.34 mL、4.34 mmol) に溶解した。この混合物を室温で 2 時間撹拌した。さらに DIPEA (0.12 mL、0.75 g/mL、0.73 mmol) を添加し、混合物を 60 °C で 2 時間振盪した。混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 (100 : 0 ~ 0 : 100) を使用して精製し、さらに分取 HPLC (固定相 : Uptisphere C18 ODB - 10 μm、200 g、5 cm、移動相 : 0.25% NH₄HCO₃ 水溶液、MeOH) により精製した。所望の画分を真空濃縮し、MeOH を使用して 2 回共蒸発させ、真空オープン内にて 55 °C で 24 時間乾燥して、N - (3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2 - ジメチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (6.3 mg) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.35 - 1.39 (m, 3H), 1.46 - 1.49 (m, 3H), 1.69 - 1.80 (m, 3H), 2.01 - 2.20 (m, 1H), 2.23 - 2.43 (m, 1H), 2.58 - 2.74 (m, 1H), 3.86 - 4.09 (m, 1H), 4.20 - 4.47 (m, 1H), 4.48 - 4.67 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.65 (m, 1H)。LC 方法 B; Rt: 1.11 分。m/z: 454.2 (M - H) - 精密質量: 455.1。

【0112】

化合物 19: (3S) - 1 - [2 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル] - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

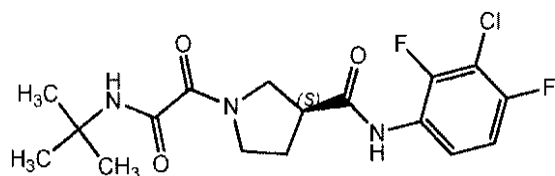
10

20

30

40

【化37】

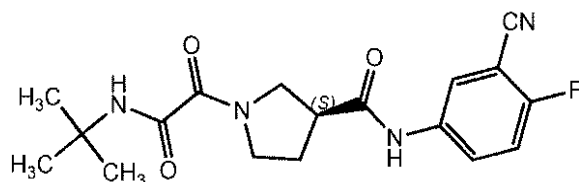


エチル 2 - [(3 S) - 3 - [(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) カルバ
モイル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタートを、 (S) - エチル 2 - (3
- ((3 - プロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル
) - 2 - オキソアセタートについて説明したとおりと同様に得たが、工程 1 において、3
- プロモ - 4 , 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - ア
ニリンを使用した。エチル 2 - [(3 S) - 3 - [(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ -
フェニル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセタート (0 . 6 g
、 1 . 6 6 m m o l) を、テトラヒドロフラン (1 5 m L) に溶解した。これに t e r t
- ブチルアミン (0 . 1 8 g 、 2 . 4 9 m m o l) を添加し、この混合物を氷水浴中で冷
却した。次いで、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (トルエン中 1 M) (4 . 9
9 m L 、 1 M 、 4 . 9 9 m m o l) を 5 分間にわたって滴加した。得られた混合物を、
継続して冷却しながら 1 時間攪拌した。次いでこれを、NH₄Cl (飽和 / 5 0 m L) を使
用して反応停止した。これを、E t O A c (3 x 5 0 m L) を使用して抽出した。まとめ
た抽出物を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧濃縮した。
得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから E t O A
c への勾配溶離 (1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) を使用して精製し、さらに分取 H P L C (固
定相 : R P X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 1 0 μ m 、 3 0 x 1 5 0 m m
、移動相 : 0 . 2 5 % NH₄HCO₃ 水溶液、MeOH) により精製して、化合物 1 9
(1 3 6 m g) を白色の粉末として得た。方法 B、R t = 0 . 9 5 分、m / z = 3 8 6 .
2 (M - H)⁻、精密質量 : 3 8 7 . 1。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆
) p p m 1 . 3 1 (s , 9 H) , 1 . 8 5 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 1 5 - 4 .
3 3 (m , 5 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 8 6 (m , 1 H)
, 8 . 0 0 (m , 1 H) , 1 0 . 0 8 (b r . s . , 1 H) 回転異性体の混合物として。

【0113】

化合物 2 0 : (3 S) - 1 - [2 - (t e r t - ブチルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル
] - N - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化38】



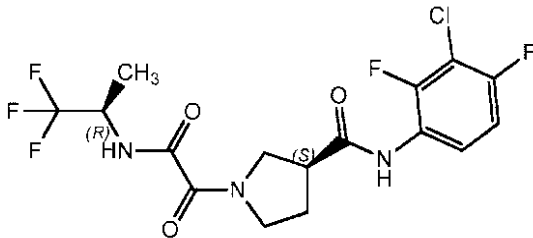
化合物 2 0 を、化合物 1 9 について説明したとおりと同様に製造したが、工程 1 におい
て、3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロ - アニリンではなく、5 - アミノ - 2 - フルオロ -
ベンゾニトリルを使用した。方法 D、R t = 1 . 6 6 分、m / z = 3 5 9 . 1 (M - H)
⁻、精密質量 : 3 6 0 . 2。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆
) p p m 1 . 3 0 (m , 9 H) , 1 . 9 2 - 2 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 0 6 - 3 . 2 7 (m , 1
H) , 3 . 3 4 - 4 . 0 1 (m , 4 H) , 7 . 3 8 - 7 . 5 8 (m , 1 H) , 7 . 7 7 -

7.89 (m, 1H), 7.91 - 8.07 (m, 1H), 8.09 - 8.19 (m, 1H), 10.32 - 10.59 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

【0114】

化合物 21 : (3S) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 39】



10

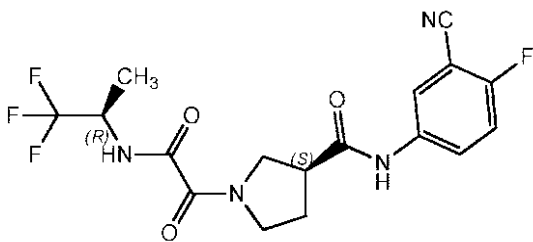
化合物 21 を、化合物 19 について説明したとおりと同様に製造したが、tert - プロピルアミンではなく、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、Rt = 0.97 分、m/z = 426.2 (M - H)⁻、精密質量 : 427.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.27 - 1.33 (m, 3H), 1.95 - 2.28 (m, 2H), 3.33 - 4.00 (m, 5H), 4.52 - 4.72 (m, 1H), 6.97 - 7.48 (m, 1H), 7.60 - 7.91 (m, 1H), 9.01 - 9.47 (m, 1H), 9.90 - 10.28 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

20

【0115】

化合物 22 : (3S) - N - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 40】



30

化合物 22 を、化合物 20 について説明したとおりと同様に製造したが、tert - プロピルアミンではなく、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、Rt = 0.87 分、m/z = 399.2 (M - H)⁻、精密質量 : 400.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.96 - 2.30 (m, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 4.00 (m, 4H), 4.41 - 4.77 (m, 1H), 7.42 - 7.56 (m, 1H), 7.78 - 7.90 (m, 1H), 8.04 - 8.23 (m, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H) 回転異性体の混合物として。

40

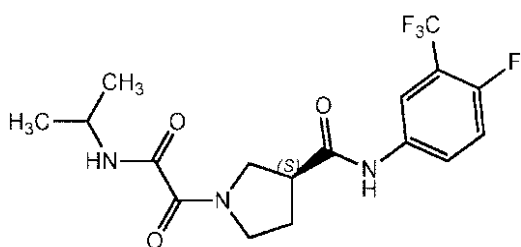
【0116】

化合物 23 : (3S) - N - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキ

50

サミド

【化 4 1】



10

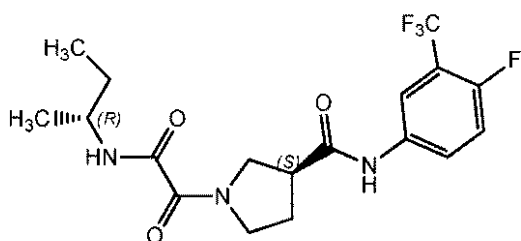
化合物 23 を、化合物 14 について説明したとおりと同様に製造したが、(R) - 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンではなく、イソプロピルアミンを使用した。方法 B、R t = 0.94 分、m / z = 388.2 (M - H)⁻、精密質量：389.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.00 - 1.17 (m, 6 H), 1.94 - 2.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 3.35 - 4.02 (m, 5 H), 7.36 - 7.58 (m, 1 H), 7.75 - 7.95 (m, 1 H), 8.04 - 8.19 (m, 1 H), 8.36 - 8.53 (m, 1 H), 10.37 - 10.63 (m, 1 H) 回転異性体の混合物として。

20

【0117】

化合物 24：(3S) - N - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - [2 - [[(1R) - 1 - メチルプロピル]アミノ] - 2 - オキシ - アセチル]ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 2】



30

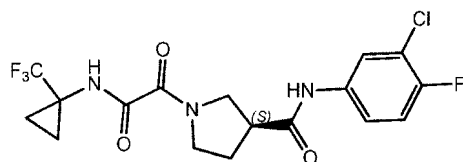
化合物 24 を、化合物 14 について説明したとおりと同様に製造したが、(R) - 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンではなく、(R) - (-) - 2 - アミノブタンを使用した。方法 B、R t = 0.99 分、m / z = 402.2 (M - H)⁻、精密質量：403.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.76 - 0.88 (m, 3 H), 1.00 - 1.15 (m, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 2 H), 1.94 - 2.29 (m, 2 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 3.37 - 4.01 (m, 5 H), 7.40 - 7.53 (m, 1 H), 7.79 - 7.89 (m, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 1 H), 8.29 - 8.46 (m, 1 H), 10.35 - 10.60 (m, 1 H) 回転異性体の混合物として。

40

【0118】

化合物 25：(3S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [2 - オキシ - 2 - [[1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]アセチル]ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 3】



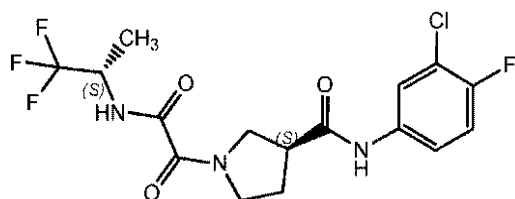
化合物 25 を、化合物 15 について説明したとおりと同様に製造したが、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンではなく、1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - アミンを使用した。

方法 B、Rt = 0.97 分、m/z = 420.1 (M - H)⁻、精密質量：421.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.95 - 1.14 (m, 2H), 1.22 - 1.29 (m, 2H), 1.95 - 2.29 (m, 2H), 3.09 - 3.24 (m, 1H), 3.34 - 3.98 (m, 4H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.19 - 10.35 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

【0119】

化合物 26：(3S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 4】

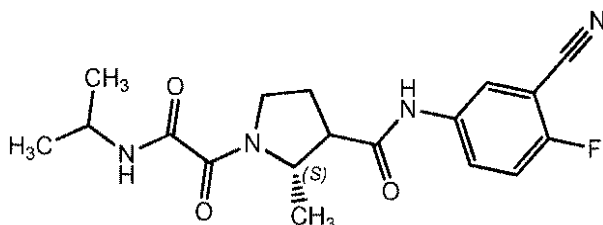


化合物 26 を、化合物 15 について説明したとおりと同様に製造したが、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンではなく、(S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンを使用した。方法 B、Rt = 0.97 分、m/z = 408.1 (M - H)⁻、精密質量：409.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.26 - 1.37 (m, 3H), 1.95 - 2.29 (m, 2H), 3.10 - 3.27 (m, 1H), 3.34 - 3.98 (m, 4H), 4.52 - 4.71 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 1H), 7.86 - 7.99 (m, 1H), 9.17 - 9.33 (m, 1H), 10.22 - 10.35 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

【0120】

化合物 27：(2S) - N - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル] - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 5】



(2S, 3S) - メチル 2 - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン
 - 3 - カルボキシラート (1.9 g、7.68 mmol) をメタノール (50 mL) に溶
 解した。これを窒素下で Pd/C (10% / 0.82 g、0.77 mmol) に添加した
 。この混合物を、水素雰囲気下にて室温で 24 時間撹拌した。得られた混合物をダイカラ
 イトプラグで濾過し、メタノール (100 mL) ですすいだ。濾液を真空濃縮して、メチ
 ル (2S, 3S) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシラート (830 mg) を透明
 な油として得た。エチル 2 - クロロ - 2 - オキソ - アセタート (1.3 mL、11.59
 mmol) を、メチル (2S, 3S) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシラート (0.83 g、5.8 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (4.99 mL、28.9
 8 mmol) との乾燥ジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、室温で添加した。反応混合物
 を室温で 1 時間撹拌した。

10

20

【0121】

飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を反応混合物に添加し、層を分離した。次いでこれ
 を、ジクロロメタン (2 × 10 mL) を使用して抽出した。まとめた抽出物を、Na₂S
 O₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮した。得られた粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 (100 : 0 ~ 0 : 100) を使
 用して精製した。所望の画分を真空濃縮して、メチル (2S, 3S) - 1 - (2 - エトキシ
 - 2 - オキソ - アセチル) - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (890
 mg) を黄色の油として得た。

【0122】

メチル (2S, 3S) - 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 - メチル -
 ピロリジン - 3 - カルボキシラート (250 mg、1 mmol) を、エタノール (10 mL)
 およびイソプロピルアミン (1698 μL、19.94 mmol) に溶解し、この混
 合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。混合物を真空濃縮した。得られた油を、シリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから EtOAc への勾配溶離 (100 : 0 ~ 0 :
 100) を使用して精製した。所望の画分を減圧濃縮して、メチル (2S) - 1 - [2 -
 (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル] - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カ
 ルボキシラート (380 mg) を透明な油として得、これをそのまま使用した。

30

【0123】

メチル (2S) - 1 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル] - 2 -
 メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシラート (0.38 g、1.48 mmol) を、テト
 ラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、これを室温で撹拌した。これに LiOH (178
 mg、7.41 mmol) の水 (2 mL) 溶液を添加し、次いでメタノール (2 mL) を
 添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで、HCl (H₂O 中 1 M) (7.41 mL、1 M、7.41 mmol) を添加し、この混合物を、水だけが残るまで真
 空濃縮した。水 (5 mL) を添加し、この溶液を、2 - メチル - テトラヒドロフラン (3
 × 15 mL) を使用して抽出した。まとめた抽出物を塩水 (15 mL) で洗浄し、Na₂
 SO₄ で脱水し、濾過し、真空濃縮して、(2S) - 1 - [2 - (イソプロピルアミノ)
 - 2 - オキソ - アセチル] - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (312 mg) を
 得、これをそのまま使用した。

40

【0124】

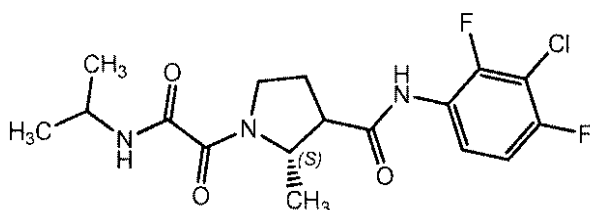
50

(2S)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸(104 mg、0.43 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解した。次いで、HATU(0.18 g、0.47 mmol)を添加し、この混合物を20分間攪拌した。次にDIPEA(0.22 mL、0.75 g/mL、1.29 mmol)を添加し、次いで、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル(0.12 g、0.86 mmol)を添加した。反応混合物を50 で4時間攪拌した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、シリカプラグに直接注入した。混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンからEtOAcへの勾配溶離(100:0~0:100)を使用して精製し、さらに分取HPLC(固定相:RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm、30×150 mm、移動相:0.25% NH₄HCO₃水溶液、MeOH)により精製した。所望の画分を減圧濃縮し、メタノール(2×15 mL)と2回共蒸発させ、真空オープン内にて55 で18時間乾燥して、化合物27(57 mg)を白色の粉末として得た。方法B、Rt=0.81分(31%)および0.83分(69%)、m/z=359.2(M-H)⁻、精密質量:360.2。

【0125】

化合物28:(2S)-N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロ-フェニル)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド

【化46】

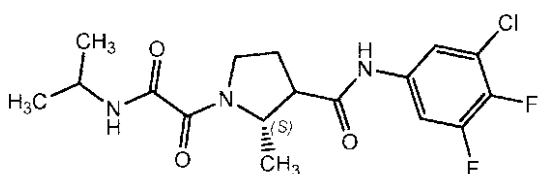


化合物28を、化合物27について説明したとおりと同様に(2S)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸から製造したが、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリルではなく、3-クロロ-2,4-ジフルオロ-アニリンを使用した。方法B、Rt=0.91分(48%)および0.92分(52%)、m/z=386(M-H)⁻、精密質量:387.1。

【0126】

化合物29:(2S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロ-フェニル)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド

【化47】



化合物29を、化合物27について説明したとおりと同様に(2S)-1-[2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソ-アセチル]-2-メチル-ピロリジン-3-カルボン酸から製造したが、5-アミノ-2-フルオロベンゾニトリルではなく、3-クロロ-4,5-ジフルオロ-アニリンを使用した。ジアステレオマーの混合物29(63 mg)を、分取SFC(固定相:Chiralpak Diacel AD 20×250 mm、

移動相：CO₂、0.2% iPrNH₂を含むMeOH)により分離して、29a(第2溶離、20mg)と29b(第1回避(eluding)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりヘプタンからiPrOHへの勾配溶離(100:0~65:35)を使用してさらに精製した後で13.2mg)とを得た。29:方法B、0.98(42%)および1.02分(58%)、m/z=386(M-H)⁻、精密質量:387.1。29a:方法D、Rt=1.89、m/z=386.1(M-H)⁻、精密質量:387.1; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.95-1.05(m, 3H), 1.06-1.16(m, 6H), 1.82-2.11(m, 1H), 2.14-2.44(m, 1H), 3.04-3.26(m, 1H), 3.35-4.10(m, 3H), 4.32-4.97(m, 1H), 7.33-7.85(m, 2H), 8.20-8.73(m, 1H), 10.07-10.68(m, 1H) 回転異性体の混合物として。29b:方法B、Rt=0.97m/z=386.2(M-H)⁻、精密質量:387.1。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.03-1.14(m, 6H), 1.23-1.31(m, 3H), 1.93-2.11(m, 1H), 2.14-2.30(m, 1H), 2.72-2.93(m, 1H), 3.30-4.70(m, 4H), 7.56-7.73(m, 2H), 8.28-8.54(m, 1H), 10.22-10.60(m, 1H) 回転異性体の混合物として。

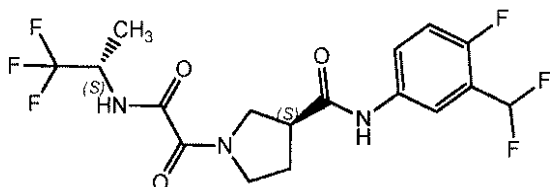
10

【0127】

化合物30:(3S)-N-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]-1-[2-オキソ-2-[[[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

20

【化48】



30

エチル2-[(3S)-3-[[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]カルバモイル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-アセタートを、(S)-エチル2-(3-(3-ブromo-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソアセタートについて説明したとおりと同様に製造したが、3-ブromo-4,5-ジフルオロアニリンではなく、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-アニリンを使用した。エチル2-[(3S)-3-[(3-クロロ-2,4-ジフルオロ-フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-アセタートからの化合物19の合成について説明したとおりと同様に、化合物30を、エチル2-[(3S)-3-[[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]カルバモイル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-アセタートから製造したが、tert-ブチルアミンではなく、(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミンを使用した。方法B、Rt=0.92分、m/z=424.1(M-H)⁻、精密質量:425.1。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19-1.40(m, 3H), 1.92-2.30(m, 2H), 3.08-3.27(m, 1H), 3.37-4.03(m, 4H), 4.47-4.78(m, 1H), 7.20(m, J=54.4Hz, 1H), 7.29-7.41(m, 1H), 7.55-7.80(m, 1H), 7.86-8.04(m, 1H), 9.25(br.s., 1H), 10.30-10.40(m, 1H) 回転異性体の混合物として。

40

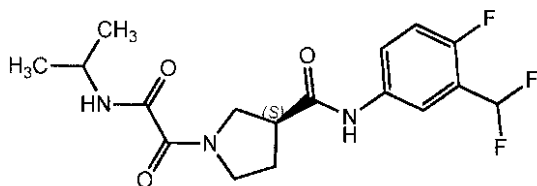
【0128】

化合物31:(3S)-N-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-フェニル]-

50

1 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソ - アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 9】



10

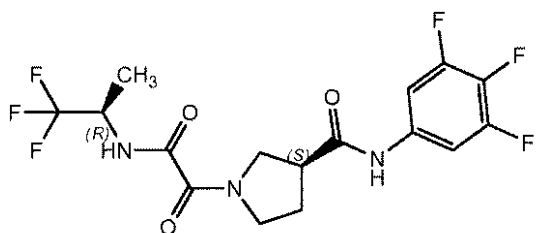
化合物 3 1 を、化合物 3 0 について説明したとおりと同様に製造したが、(S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンではなく、イソプロピルアミンを使用した。方法 B、R t = 0 . 8 3 分、m / z = 3 7 0 . 2 (M - H) ⁻、精密質量：3 7 1 . 1。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 0 . 7 5 - 1 . 4 2 (m , 6 H) , 1 . 9 5 - 2 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 0 5 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 3 6 - 4 . 0 4 (m , 5 H) , 7 . 2 0 (m , J = 5 4 . 1 , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 8 7 - 8 . 0 3 (m , 1 H) , 8 . 4 0 - 8 . 5 0 (m , 1 H) , 1 0 . 2 5 - 1 0 . 4 1 (m , 1 H) 回転異性体の混合物として。

20

【 0 1 2 9 】

化合物 3 2 : (3 S) - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 0】



30

B o c - (3 S) - 1 - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1 . 5 g 、 6 . 9 7 m m o l) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロアニリン (2 . 5 1 g 、 1 7 . 0 5 m m o l) と、H A T U (3 . 1 8 g 、 8 . 3 6 m m o l) とを D M F (5 m L) に溶解した。これに、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 6 m L 、 0 . 7 5 g / m L 、 2 0 . 9 1 m m o l) を添加した。得られた混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタンから E t O A c への勾配溶離 (1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) を使用して精製した。所望の画分を真空濃縮して、tert - ブチル (3 S) - 3 - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2 . 3 2 g) を得た。方法 B、R t = 1 . 1 3 分、m / z = 3 4 3 . 1 (M - H) ⁻、精密質量：3 4 4 . 1。H C l (i P r O H 中 6 M 、 1 0 m L 、 6 M 、 6 0 m m o l) を、C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) 中 tert - ブチル (3 S) - 3 - [(3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2 . 3 g 、 6 . 3 5 m m o l) に添加し、これを室温で 5 日間室温で攪拌した。反応生成物を濃縮した。残留物を採取して C H ₂ C l ₂ (4 0 m L) に入れると、白色の沈殿物が形成され、これをガラスフィルターに回収し、真空オープン内にて 5 5 ° で乾燥して、(3 S) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサ

40

50

ミド塩酸塩 (1600 mg) を明るい白色の粉末として得、これをそのまま使用した。方法 B、Rt = 0.69 分、m/z = 243.0 (M-H)⁻、精密質量：244.1。

【0130】

エチル 2-クロロ-2-オキソ-アセタート (1.98 mL、1.22 g/mL、17.69 mmol) を、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミン (2 g、17.69 mmol) とトリエチルアミン (4.9 mL、35.37 mmol) との CH₂Cl₂ (20 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。NaOH (H₂O 中 1 M) (26.5 mL、1 M、26.53 mmol) を添加し、反応混合物を 2 時間激しく攪拌した。有機層を除去し、水性層を HCl で酸性化した。化合物をジエチルエーテル (4 × 25 mL) で抽出した。まとめた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、蒸発乾固して、2-オキソ-2-[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]酢酸 (2.72 g) を白色の粉末として得た。

10

【0131】

(3S)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg) および 2-オキソ-2-[[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル]アミノ]酢酸 (118 mg、0.64 mmol) を、DMF (2 mL) に溶解した。HATU (266.74 mg、0.7 mmol) および DIPEA (0.44 mL、0.75 g/mL、2.55 mmol) を連続で添加した。反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中酢酸エチル 0~100%) を使用して精製し、化合物 32 (83 mg) を白色の粉末として得た。方法 B、Rt = 1.04 分、m/z = 410.1 (M-H)⁻、精密質量：411.1。示差走査熱量測定：融点 197.3 (10 / 分で 30~300)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.92 - 2.30 (m, 2H), 3.09 - 3.26 (m, 1H), 3.38 - 3.99 (m, 4H), 4.50 - 4.70 (m, 1H), 7.40 - 7.60 (m, 2H), 9.20 - 9.31 (m, 1H), 10.42 - 10.49 (m, 1H) 回転異性体の混合物として。

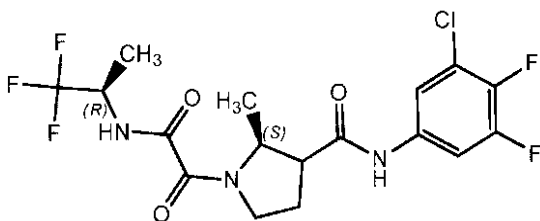
20

【0132】

化合物 33：(2S)-N-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1-[2-オキソ-2-[(1R)-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)アミノ]アセチル]ピロリジン-3-カルボキサミド

30

【化51】



40

メタノール (50 mL) 中メチル (2S, 3S)-1-(2-エトキシ-2-オキソ-アセチル)-2-メチル-ピロリジン-3-カルボキサレート (2200 mg、9.04 mmol) を氷水浴中で冷却した。これに NaOH (H₂O 中 1 M) (9.95 mL、1 M、9.95 mmol) を滴加し、この混合物を 30 分間攪拌した。HCl (H₂O 中 1 M) (9.5 mL、1 M、9.5 mmol) で反応を停止し、濃縮して 20 mL の残留物を維持した。残留物を 2-メチル THF (2 × 20 mL) で抽出した。まとめた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、蒸発乾固して、2-[(2S, 3S)-3-メトキシカルボニル-2-メチル-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-酢酸 (1930 mg) を淡黄色の固体として得た。

50

【0133】

2 - [(2 S , 3 S) - 3 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 酢酸 (8 0 0 m g , 3 . 6 4 m m o l) の DMF (4 m L , 5 1 . 4 4 m m o l) 中溶液および (R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミン (4 9 4 m g , 4 . 3 7 m m o l) を氷水浴中で 0 まで冷却した。次いで、継続して冷却しながら H A T U (1 5 2 4 m g , 4 . 0 1 m m o l) を添加した。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、1 時間で室温に到達させた。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン形態中酢酸エチル、0 ~ 1 0 0 %) を使用して精製し、メチル (2 S , 3 S) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキシラート (1 0 0 0 m g) を無色の油として得た。方法 D、R t = 1 . 5 9 分、m / z = 3 0 9 . 3 (M - H) ⁻、精密質量：3 1 0 . 1。

10

【0134】

メチル (2 S , 3 S) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキシラート (4 0 0 m g , 1 . 2 9 m m o l) をメタノール (1 0 m L) に入れて室温で攪拌した。これに、NaOH (H₂O 中 1 M) (1 . 3 5 m L , 1 M , 1 . 3 5 m m o l) を滴加し、この混合物を 2 0 時間攪拌した。2 0 時間後、さらに NaOH (H₂O 中 1 M) (0 . 2 6 m L , 1 M , 0 . 2 6 m m o l) を反応混合物に添加し、これを室温で 2 時間攪拌した。HCl (H₂O 中 1 M) (1 . 6 1 m L , 1 M , 1 . 6 1 m m o l) で反応を停止し、濃縮して 3 m L の残留物を維持した。この残留物を 2 - メチル THF (2 x 2 0 m L) で抽出した。まとめた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、蒸発乾固して、静置した後に、(2 S , 3 S) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 (4 4 0 m g) を白色の固体として得た。

20

【0135】

(2 S , 3 S) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1 9 0 m g , 0 . 6 4 m m o l) の DMF (2 m L) 中溶液および 3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロアニリン (1 1 5 . 4 m g , 0 . 7 1 m m o l) を氷水浴中で 0 まで冷却した。次いで、継続して攪拌しながら H A T U (2 9 2 . 6 m g , 0 . 7 7 m m o l) を添加した。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、2 4 時間で室温に到達させた。反応混合物をカラムに導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン形態中酢酸エチル、0 ~ 1 0 0 %) を使用して精製し、さらに分取 HPLC (固定相：RP X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D - 1 0 μ m , 3 0 x 1 5 0 m m , 移動相：0 . 2 5 % NH₄ HCO₃ 水溶液、CH₃CN) により精製して、化合物 3 3 a (4 0 m g) と化合物 3 3 b (3 3 m g) とを得た。3 3 a : (2 S , 3 R) - N - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド。方法 B、R t = 1 . 0 6 分、m / z = 4 4 0 . 1 (M - H) ⁻、精密質量：4 4 1 . 1。3 3 b : (2 S , 3 S) - N - (3 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド。方法 B、R t = 1 . 1 1 分、m / z = 4 4 0 . 1 (M - H) ⁻、精密質量：4 4 1 . 1。¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) ppm 0 . 9 9 - 1 . 0 5 (m , 3 H) , 1 . 2 6 - 1 . 3 4 (m , 3 H) , 1 . 9 5 - 2 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 2 3 - 2 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 3 . 2 7 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 8 4 (m , 2 H) , 4 . 4 6 - 4 . 8 7 (m , 2 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 9 (m , 2 H) , 9 . 1 7 - 9 . 4 3 (m , 1 H) , 1 0 . 2 4 - 1 0 . 5 1 (m , 1 H) 回転異性体の混合物として。

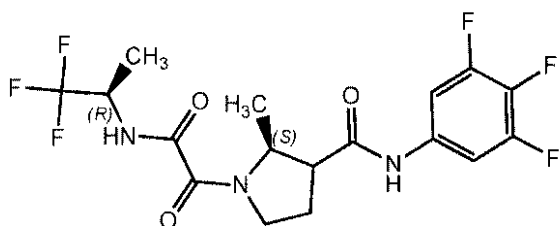
30

40

【0136】

50

化合物 34 : (2S) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド
【化 5 2】



10

化合物 34 a (44 mg) および 34 b (52 mg) を、化合物 33 a および 33 b について説明したとおりと同様に製造したが、3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロアニリンではなく、3, 4, 5 - トリフルオロアニリンを使用した。34 a : (2S, 3R) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド。方法 B、Rt = 1.02 分、m/z = 424.1 (M - H)⁻、精密質量 : 425.1。34 b : (2S, 3S) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [[(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド。方法 B、Rt = 1.05 分、m/z = 424.1 (M - H)⁻、精密質量 : 425.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.26 - 1.34 (m, 3H), 1.92 - 2.07 (m, 1H), 2.19 - 2.41 (m, 1H), 3.08 - 3.28 (m, 1H), 3.38 - 3.85 (m, 2H), 4.45 - 4.87 (m, 2H), 7.43 - 7.57 (m, 2H), 9.30 (br. s., 1H), 10.41 (br. s., 1H) 回転異性体の混合物として。

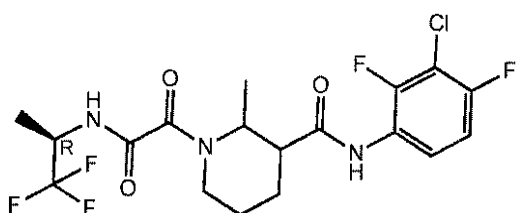
20

【0137】

化合物 35 : N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 - [2 - オキソ - 2 - [(1R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エチル] アミノ] アセチル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

30

【化 5 3】



40

メチル (2S, 3S) - 2 - メチルピロリジン - 3 - カルボキシレートからのメチル (2S, 3S) - 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシレートについて説明したとおりと同様に、エチル 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボキシレートを、エチル 2 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレートから製造した。化合物 35 を、化合物 33 について説明したとおりと同様に製造したが、メチル (2S, 3S) - 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキシレートではなく、エチル 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - アセチル) - 2 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボキシレートから出発し、3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロアニリンではなく、3 - ク

50

□□ - 2, 4 - ジフルオロ - アニリンを使用した。化合物 35 (550 mg) を、分取 SFC (固定相: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 mm、移動相: CO₂、0.2% iPrNH₂ を含む EtOH) により、35a、35b、35c および 35d の各ジアステレオ異性体に分離した。化合物 35a ((2S, 3S) または (2R, 3R)、SFC での第 1 溶離、70 mg)、方法 D、Rt = 1.86 分、m/z = 454.1 (M - H)⁻、精密質量: 455.1。化合物 35b ((2S, 3S) または (2R, 3R)、SFC での第 2 溶離、88 mg)。

方法 D、Rt = 1.87 分、m/z = 454.1 (M - H)⁻、精密質量: 455.1

。化合物 35c ((2S, 3R) または (2R, 3S)、SFC での第 3 溶離、86 mg)、方法 D、Rt = 1.89 分、m/z = 454.1 (M - H)⁻、精密質量: 455.1。化合物 35d ((2S, 3R) または (2R, 3S)、SFC での第 4 溶離、106 mg)、方法 D、Rt = 1.88 分、m/z = 454.1 (M - H)⁻、精密質量: 455.1。

10

【0138】

生物学の実施例 - 式 (I) の化合物の抗 HBV 活性

安定なトランスフェクション細胞株 HepG2.2.15 を使用して、抗 HBV 活性を測定した。この細胞株は、チンパンジーにおいて急性と慢性の両方の感染症および疾患を引き起こすことが分かっている、比較的一定した高レベルの HBV ビリオン粒子を分泌することが記載された。

20

【0139】

抗ウイルスに関しては、段階希釈した化合物を用いて、アッセイ細胞を、96 ウェルプレートにて 3 日間で 2 回、2 連で処理した。6 日間処理した後、リアルタイム PCR ならびに HBV 特異的プライマーセットおよびプローブを使用して、分泌されたビリオンから精製 HBV DNA を定量することにより抗ウイルス活性を測定した。

【0140】

抗 HBV 活性はまた、ドキシサイクリン (doxycycline) の非存在下 (Tet-off システム) で HBV を複製する、HBV 産生を誘導した安定な細胞株である HepG2.117 細胞株も使用して測定した。抗ウイルスアッセイを行うために、HBV 複製を誘導した後、段階希釈した化合物を用いて、96 ウェルプレートにて 2 連で処理した。3 日間処理した後、リアルタイム PCR ならびに HBV 特異的プライマーセットおよびプローブを使用して、細胞内 HBV DNA を定量することにより抗ウイルス活性を測定した。

30

【0141】

化合物の存在下で 4 日間インキュベートした HepG2 細胞を使用して、化合物の細胞毒性を試験した。レサズリン試験を使用して、細胞の生存率を評価した。結果を表 1 に示す。

【0142】

【表 3】

表 1.

化合物 番号	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4日 CC50 (μM)	化合物 番号	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4日 CC50 (μM)
1	0.020	0.018	>25	21	0.063	0.063	>25
2	0.070	0.033	>25	22	0.110	0.128	>25
3	0.141	0.026	>25	23	0.380	0.575	>25
4	0.126	0.071	>25	24	0.134	0.384	>25
5	0.112	0.046	>25	25	0.042	0.031	>25
6	0.301	0.257	>25	26	0.168	0.122	>25
7	0.067	0.117	>25	27	0.119	0.126	>25
8	0.065	0.038	>25	28	0.050	0.083	>25
9	0.120	0.134	>25	29a	0.010	0.011	>25
10	0.008	0.009	>25	29b	>1	>1	>25
11	0.032	0.017	>25	29	0.018	0.048	>25
12	0.321	0.115	>25	30	0.161	0.125	>25
13	0.020	0.035	>25	31	0.134	0.143	>25
14	0.064	0.045	>25	32		0.052	>25
15	0.025	0.047	>25	33a		>0.5	>25
16	0.058	0.035	>25	33b		0.005	>25
17a	>1	>1	>25	34a		>0.5	>25
17b	0.918	0.796	>25	34b		0.004	>25
17c	>1	>1	>25	35a	>1	>1	>25
17d	0.070	0.032	>25	35b	0.195	0.483	>25
18		0.670	>25	35c	>1	>1	>25
19	0.496	0.449	>25	35d	>1	>1	>25
20	0.289	0.645	>25				

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/072690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D207/16 C07D209/16 A61P31/20 A61K31/445 A61K31/40 C07D405/12 ADD. 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 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, 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.
A	WO 2013/006394 A1 (INST HEPATITIS AND VIRUS RES [US]; GUO JU-TAO [US]; XU XIAODONG [US];) 10 January 2013 (2013-01-10) cited in the application page 46 - page 54; claim 1; tables 5-10 -----	1-13
A	US 2003/114443 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]; IMAMURA SHINICHI [JP]; HASHIGUCHI) 19 June 2003 (2003-06-19) page 180; claim 1; example 431 ----- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 December 2014		08/01/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bedel, Christian

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/072690

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Cheng-An Geng ET AL: "Small-Molecule Inhibitors for the Treatment of Hepatitis B Virus Documented in Patents", Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 1 April 2013 (2013-04-01), pages 749-776, XP055105561, Retrieved from the Internet: URL:http://eolit.internal.epo.org/edo/day05/XP009176654.PDF [retrieved on 2014-03-05] see in particular ref [54] p.762; page 761 - page 769; table 3 -----</p>	1-13
T	<p>LI-PENG QIU ET AL: "Antihepatitis B therapy: a review of current medications and novel small molecule inhibitors", FUNDAMENTAL & CLINICAL PHARMACOLOGY, 1 November 2013 (2013-11-01), pages n/a-n/a, XP055105340, ISSN: 0767-3981, DOI: 10.1111/fcp.12053 page 9 - page 10; figure 1; table 1 -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/072690

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013006394 A1	10-01-2013	CN 103889953 A	25-06-2014
		EP 2726459 A1	07-05-2014
		JP 2014523901 A	18-09-2014
		US 2014206666 A1	24-07-2014
		WO 2013006394 A1	10-01-2013

US 2003114443 A1	19-06-2003	AR 025884 A1	18-12-2002
		AT 400555 T	15-07-2008
		AU 7448700 A	10-05-2001
		BR 0014428 A	11-06-2002
		CA 2385938 A1	12-04-2001
		CA 2608807 A1	12-04-2001
		CN 1390201 A	08-01-2003
		CO 5380013 A1	31-03-2004
		CY 1108403 T1	12-02-2014
		DK 1220842 T3	10-11-2008
		EP 1220842 A1	10-07-2002
		EP 1886994 A1	13-02-2008
		ES 2310173 T3	01-01-2009
		HK 1046905 A1	12-12-2008
		HU 0300138 A2	28-05-2003
		JP 3814136 B2	23-08-2006
		JP 2001302633 A	31-10-2001
		JP 2003048880 A	21-02-2003
		NO 20021450 A	03-06-2002
		PE 06282001 A1	18-06-2001
		PL 356034 A1	14-06-2004
		PT 1220842 E	17-10-2008
		US 6562978 B1	13-05-2003
		US 2003114443 A1	19-06-2003
		WO 0125200 A1	12-04-2001
		ZA 200202593 A	03-04-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	4 H 0 0 6
C 0 7 D 211/60 (2006.01)	C 0 7 D 211/60	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72) 発明者 ファンダイク, クーン

ベルギー国 ベー - 3 5 8 3 パール - ベリンゲン, ドゥールネストラート 7 4

(72) 発明者 アッシュ, ギーウィン イボンヌ ポール

ベルギー国 ベー - 2 9 5 0 カペレン, ヴィヌサカー 1 1 1

(72) 発明者 ケステレイン, バルト, ルドルフ, ロマニー

ベルギー国 ベー - 9 2 9 0 ベルラーレ, ワイデラントストラート 1 8

(72) 発明者 ラボワソン, ピエール, ジャン - マリ, ベルナール

ベルギー国 ベー - 1 3 3 1 ロジエール, リュ ジョリ 3

F ターム (参考) 4C054 AA02 BB01 CC04 DD01 EE38 FF01

4C063 AA01 BB09 CC72 CC73 DD03 EE01

4C069 AA17 BD06 CC19

4C084 AA19 NA14 ZA75 ZB33 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC21 GA02 GA07 GA16 MA01 MA04

NA14 ZA75 ZB33 ZC75

4H006 AA01 AB20