

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509950

(P2008-509950A)

(43) 公表日 平成20年4月3日(2008.4.3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	4C033
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C063
A61K 31/427 (2006.01)	A61K 31/427	4C086
A61K 31/675 (2006.01)	A61K 31/675	
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 100 頁) 最終頁に続く

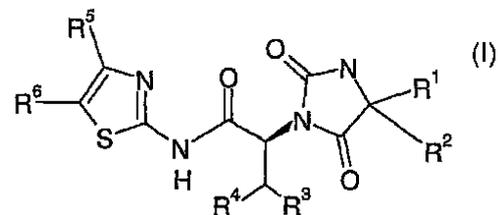
(21) 出願番号	特願2007-526351 (P2007-526351)	(71) 出願人	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラツセ124
(86) (22) 出願日	平成17年8月9日 (2005.8.9)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月13日 (2007.3.13)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/008633	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 国際公開番号	W02006/018188	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 国際公開日	平成18年2月23日 (2006.2.23)		
(31) 優先権主張番号	60/602, 175		
(32) 優先日	平成16年8月17日 (2004.8.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/682, 997		
(32) 優先日	平成17年5月20日 (2005.5.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ヒダントイン

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物に関し、これはMEKの機能亢進により特徴付けられる疾患の処置に有用である。従って、この化合物は、癌、認知障害(cognitive disorder)及びCNS疾患のような疾患、並びに炎症/自己免疫疾患の処置に有用である。

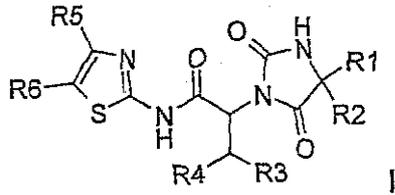


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



10

{ 式中 :

R^1 は、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基から成る群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、アルキル基であり；

R^4 は、置換若しくは非置換アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ又は置換若しくは非置換ヘテロアリール又はアルキル基から成る群から選択され；

20

R^5 は、 $COOR$ 、 COR 、 $CON(R^7)_2$ 、 $CHOHR$ 又は $S(O)_nR$ から成る群から選択され（式中、 n は 0 ~ 2 であり、 R はアルキル又はアルコキシ基により置換されたアルキルである）；且つ

R^6 及び R^7 は、水素又はアルキル基から選択される }

任意に、それらのラセミ酸塩、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態、

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグ。

【請求項 2】

R^1 がフェニル、又はヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ； $-P(O)(O-アルキル)_2$ ； $-NH-アルキル$ ； $-N(アルキル)_2$ ； $-OH$ で任意に置換された、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-S(O)_2-アルキル$ ； $-NHC(O)-アルキル$ ；

30

アルキル基が、 NH_2 ；アルキル基が $-O-$ メチルで任意に置換された、 $NH-アルキル$ ； $N(アルキル)_2$ ；ヒドロキシル；ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-O-アルキル$ ； $-COOH$ ；オキソ； $-C(O)-ヘテロシクリル$ （好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-C(O)-N(アルキル)_2$ ；アルキル基が $-O-$ メチルにより任意に置換された、 $-C(O)-NH-アルキル$ ；又は $-C(O)-NH_2$ の群から選択される置換基により 1 回又は 2 回任意に置換された、 $-O-アルキル$

40

から成る群から選択される置換基により置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^3 がメチル基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 が置換又は非置換アリールである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

50

R⁵がCORであり、Rがメチル又はエチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R⁵がシクロプロピルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

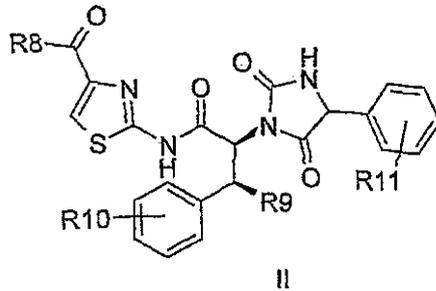
【請求項8】

R⁶が水素である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

式IIの化合物

【化2】



10

20

{ 式中、

R⁸は、水素；アルキル；シクロアルキル；-O-アルキル；NHアルキル又はN(アルキル)₂であり；

R⁹は、アルキル、好ましくはメチルであり；

R¹⁰は、水素；アルキル；置換アルキル又はハロゲン、好ましくは水素又は好ましくはフルオロ及びクロロの群から選択されるハロゲンであり；

R¹¹は、ヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ；-P(O)(O-アルキル)₂；-NH-アルキル；-N(アルキル)₂；任意に-OHにより置換された、ヘテロシクリル(好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)；-S(O)₂-アルキル；-NHC(O)-アルキル；

30

アルキル基が、NH₂；アルキル基が-O-メチルで任意に置換された、NH-アルキル；N(アルキル)₂；ヒドロキシル；ヘテロシクリル(好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)；-O-アルキル；-COOH；オキソ；-C(O)-ヘテロシクリル(好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)；-C(O)-N(アルキル)₂；アルキル基が-O-メチルにより任意に置換された、-C(O)-NH-アルキル；又は-C(O)-NH₂の群から選択される置換基により1回又は2回任意に置換された、-O-アルキル

から成る群から選択される；

任意に、それらのラセミ酸塩、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態、

40

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグ。

【請求項10】

以下のものから成る群から選択される化合物：

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

(2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド；

50

- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル } - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物
- (4 - {1 - [(1S, 2S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェニル) - ホスホン酸ジエチルエステル ;
- (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ペンタン酸 (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - アミド ;
- (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
- (2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオ

ニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド及び

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

10

【請求項 11】

以下のものから成る群から選択される化合物 :

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物

(4 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシメチル) - ホスホン酸ジメチルエステル ;

20

(2 S , 3 S) - N - (4 - イロブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;

30

(2 S , 3 S) - 2 - { 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

40

(2 S , 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2

50

- イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - (4 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタン酸 (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - アミド ;

(2 S , 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - メトキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル及び

2 - [(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【請求項 1 2】

以下のものから成る群から選択される化合物 :

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - イソプロポキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (ジメトキシ - ホスホリルメトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチ

10

20

30

40

50

- リルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - [(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 R) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - ((2 S , 3 R) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル及び
 2 - { (S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ -

イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 3 - フェニル - ブチリルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【請求項 13】

以下のものから成る群から選択される化合物：

2 - { (2 S , 3 R) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシソ - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル；

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル；

N - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシソ - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - (4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - (4 - エタンスルフィニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - (4 - エタンスルホニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(4 - (R) - 1 - [(1 S , 2 S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピル] - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル；

(4 - { (R) - 2 , 5 - ジオキシソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル；

(4 - { 2 , 5 - ジオキシソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸；

(2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキシソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

(2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 -

10

20

30

40

50

(4 - カルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - プチルアミド及び

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - プチルアミド。

【請求項14】

以下のものから成る群から選択される化合物：

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - プチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - プチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミド；

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル} - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド；

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド及び

(2S, 3S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - プチルアミド。

【請求項15】

MEK1/2により介在される疾患を処置することが必要な患者に、治療有効量の請求項1又は請求項9の化合物を投与することを含んで成る、MEK1/2により介在される疾患を処置する方法。

【請求項16】

MEK1/2により介在される疾患の処置のための薬剤の製造における、請求項1又は請求項9に記載の化合物の使用。

【請求項17】

請求項1又は請求項9に記載の化合物を、癌の処置のための薬剤の製造において用いる、請求項16に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

請求項 1 又は請求項 9 に記載の化合物を、炎症 / 自己免疫疾患の処置のための薬剤の製造において用いる、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 19】

請求項 1 又は請求項 9 に記載の化合物を、認知障害 (cognitive disorder) の処置のための薬剤の製造において用いる、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 20】

請求項 1 又は請求項 9 に記載の化合物を、CNS 疾患の処置のための薬剤の製造において用いる、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 21】

請求項 1 又は 9 に記載の化合物及び医薬として許容される担体を含んで成る、特に MEK 1 / 2 により介在される疾患における使用のための医薬組成物。

10

【請求項 22】

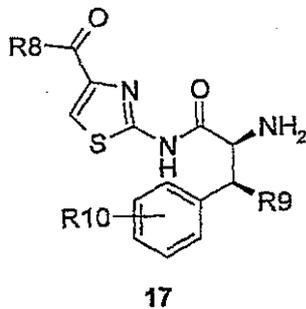
特に MEK 1 / 2 により介在される疾患における使用のための、治療活性物質としての使用のための請求項 1 又は 9 に記載の化合物。

【請求項 23】

以下の工程により、請求項 9 に記載の式 I I の化合物を製造するための方法：

a) 式 17 の化合物

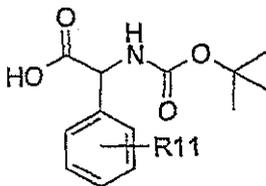
【化 3】



20

を、以下の式の化合物と反応させ

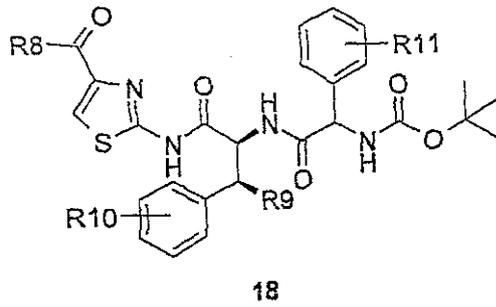
【化 4】



40

式 18 の化合物を得る

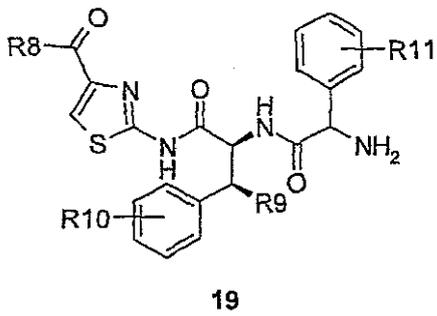
【化 5】



10

b) 式 18 の当該化合物を更に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応させ、式 19 の化合物を得る

【化 6】



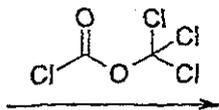
20

c) 式 19 の当該化合物を、更に、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロフランとトルエンの混合物から選択される溶媒中で、ジホスゲン及びジイソプロピルエチルアミンと反応させ、

30

tert-ブチルカルバメート保護基を除去し

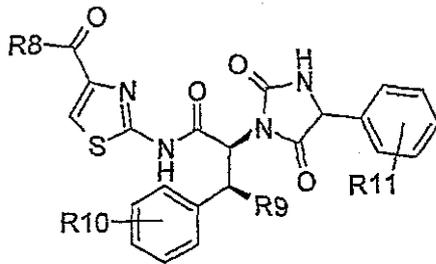
【化 7】



式 I I の化合物を得る

40

【化 8】



10

{ 式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、請求項9で与えられた意味を有する }。

【請求項24】

実質的に本明細書に記載した新規化合物、中間体、製剤、工程、方法及び使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガンなどのヒト疾病の処置のためのMEK1及びMEK2として一般的に知られている2つのタンパク質キナーゼの阻害剤としてのヒダントイン誘導体に関する。MEKは、マイトジェン活性化タンパク質/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼの省略形であるMAPキナーゼ/ERKキナーゼの省略形として一般的に用いられる。

20

【背景技術】

【0002】

ガンは、無制限の成長、局所的拡大及び全身転移の可能性を有する悪性細胞及び腫瘍の増殖により特徴付けられる疾病である。この制御されない成長は、シグナル伝達経路及び様々な成長因子への応答における異常に由来し、それらは正常な細胞において見出されるものとは異なる。この異常は、シグナルカスケードにおける1つ以上のシグナルタンパク質の固有の活性又は細胞濃度における変化を含む。これらの変化は、遺伝子変異又は細胞内の偽性の細胞増殖シグナルを引き起こし得る細胞内シグナルタンパク質の過剰発現によりしばしば引き起こされる。

30

【0003】

マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼ経路は、ヒトのガンの発達及び進行に関連する最も特徴付けられたシグナル経路の1つを示す(J. M. English et al., Trends in Pharm. Sci., 2002, 23(1), 40)。この経路(Ras/Raf/MEK/ERKシグナルカスケードによる)は、細胞表面から細胞核への細胞増殖シグナルの伝達及び増幅に関する。ここで、活性化転写因子は遺伝子発現を制御し、細胞の運命を決定する。この経路の構成的活性化は、細胞形質転換を誘導するのに十分である。異常な受容体チロシンキナーゼ活性、Ras突然変異又はRaf突然変異によるMAPキナーゼ経路の無調節活性は、ヒトのガンにおいてしばしば見出され、異常な成長制御を決定する主な因子であることを示す。ヒトの悪性疾患において、Ras突然変異は一般的であり、約30%のガンにおいて見出されてきた(J. L. Bos, Cancer Res., 1989, 49, 4682)。GTPタンパク質(グアノシン三リン酸をグアノシン二リン酸に変換するタンパク質)のRasファミリーは、活性化成長因子受容体から下流の細胞内パートナーへのシグナルを中継する。活性膜結合Rasにより漸増する標的の中で、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼのRafファミリーは顕著である。Rafファミリーは、Rasの下流のエフェクターとして作用する3つの関連キナーゼ(A-、B-及びC-Raf)から構成される。Rasにより介在されたRaf活性化は、次にチロシン-185及びトレオニン-183の双方でERK1及びERK

40

50

2 (細胞外シグナル調節キナーゼ1及び2)をリン酸化するMEK1及びMEK2(MAP/ERKキナーゼ1及び2)の活性化を引き起こす。活性化ERK1及びERK2は細胞核に移行し、蓄積する。そこでは、それらは様々な基質、例えば細胞の成長及び生存を制御する転写因子をリン酸化することができる(A. Bonni et al., Science 1999, 286, 1358)。最近、キナーゼドメインにおけるB-Raf体細胞変異は66%の悪性黒色腫においても見出され、より低い頻度でより広い範囲のヒトのガンにおいて見出された(H. Davies et al., Nature 2002, 417, 949)。突然変異したRasのように、構成的に活性な突然変異Rafはインビトロで細胞を形質転換することができ、様々な動物モデルにおいて悪性腫瘍を誘導することができる(H. Davies et al., Nature 2002, 417, 949)。

ヒトのガンの発達におけるRas/Raf/MEK/ERK経路の重要性を前提として、このシグナルカスケードのキナーゼ構成要素は、ガン及び他の増殖疾病における疾病の進行の調節のための潜在的に重要な標的として現れている(R. Herrera et al., Trends Mol. Med. 2002, 8(4, Suppl.), S27)。

10

20

30

40

【0004】

MEK1及びMEK2は、様々なMAPキナーゼのトレオニン及びチロシン残基をリン酸化する二重特異性キナーゼ(MEK1~7)の大きなファミリーのメンバーである。MEK1及びMEK2は異なる遺伝子によりコードされており、それらはC末端触媒キナーゼドメイン及びほとんどのN末端調節領域の双方において高い相同性(80%)を共有する(C. F. Zheng et al., J. Biol. Chem. 1993, 268, 11435)。MEK1及び2の発ガン形態は、ヒトのガンにおいて見出されていない。しかし、MEKの構成的な活性化が細胞形質転換をもたらすことが示された(S. Cowley et al., Cell 1994, 77, 841)。Rafに加えて、MEKも同様に他の癌遺伝子により活性化されることができる。これまでに、MEK1及び2の唯一知られた基質はERK1及び2である(R. Seger et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 14373)。チロシン及びトレオニン残基の双方をリン酸化する固有の能力に加えてこの異常な基質特異性は、シグナル伝達カスケードにおける重要なポイントにMEK1及び2を置き、それはそれらが多くの細胞外シグナルをMAPK経路に統合することを可能にする。

【0005】

MEKインヒビター2-(2-クロロ-4-インド-フェニルアミノ)-N-シクロプロピルメトキシ-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド(C1-1040としても知られている)(Pfizer Inc., PCT国際公開WO99/01426において記載されている)を用いた以前報告された試験は、MEK1及びMEK2が、ガン又はMEKの機能亢進により特徴付けられる他のヒトの疾病及びMAPK経路により制御される疾病における薬理的介入の魅力的な標的を示すという更なる証拠を提供する。

【0006】

本発明の化合物に関連する化合物は、グルコキナーゼアクチベーターとして以前報告された(F. Hoffmann-La Roche AG, PCT国際公開WO01/83478)。以前報告された化合物は、ヒダントイン環と他の定義した置換基の間の非置換又は置換アリアル環を含んだ更なる置換基の間にメチレンスペーサー(CH₂基)を含むものとして定義された。本発明で主張した化合物は、ヒダントインと置換若しくは非置換アリアル又は置換若しくは非置換ヘテロアリアル基環の間にメチレンスペーサーが存在しない化合物を含むように規定した。

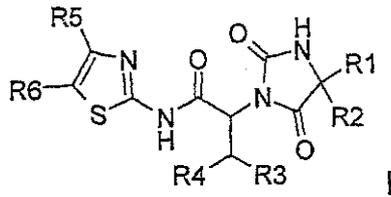
【発明の開示】

【0007】

発明の概要

本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物

【化 1】



10

又は、それらの医薬として許容される塩に関する

{式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、本出願中に記載されている}。これらの化合物は、MAPキナーゼシグナル伝達経路の必須の構成要素である二重特異性タンパク質キナーゼであるMEK1/2を阻害すると信じられており、これらの化合物は抗過剰増殖細胞活性を有するであろう。

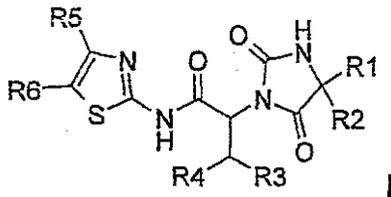
【0008】

発明の詳細な説明

本化合物は、新規の式Iの化合物

【化 2】

20



{ 式中 :

30

R^1 は、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基から成る群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、アルキル基であり；

R^4 は、置換若しくは非置換アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ又は置換若しくは非置換ヘテロアリール又はアルキル基から成る群から選択され；

R^5 は、 $COOR$ 、 COR 、 $CON(R^7)_2$ 、 $CHOHR$ 又は $S(O)_nR$ から成る群から選択され(式中、 n は0~2であり、 R はアルキル又はアルコキシ基により置換されたアルキルである)；且つ

R^6 及び R^7 は、水素又はアルキル基から選択される}

40

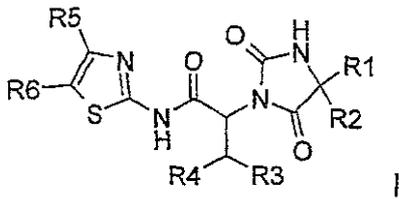
任意に、それらのラセミ酸塩、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態、

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグ。

【0009】

好ましい本化合物は、式Iの新規の化合物

【化3】



10

{ 式中、

R^1 は、置換若しくは非置換アリール又は置換若しくは非置換ヘテロアリール基から成る群から選択され；

R^2 は、水素であり；

R^3 は、モノ - 又はジ - アルキル基であり；

R^4 は、置換若しくは非置換アリール、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ又は置換若しくは非置換ヘテロアリール又はアルキル基から成る群から選択され；

R^5 は、 $COOR$ 、 COR 、 $CON(R^7)_2$ 又は $CHOHR$ から成る群から選択され（式中、 R はアルキル又はアルコキシ基により置換されたアルキルである）；且つ

20

R^6 及び R^7 は、水素又はアルキル基から選択される}

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグである。

【0010】

R^1 がフェニル、又はヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ； $-P(O)(O-アルキル)_2$ ； $-NH-アルキル$ ； $-N(アルキル)_2$ ； $-OH$ で任意に置換された、ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-S(O)_2-アルキル$ ； $-NHC(O)-アルキル$ ；

アルキル基が、 NH_2 ；アルキル基が $-O-$ メチルで任意に置換された、 $NH-アルキル$ ； $N(アルキル)_2$ ；ヒドロキシル；ヘテロシクリル（好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-O-アルキル$ ； $-COOH$ ；オキソ； $-C(O)-ヘテロシクリル$ （好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル）； $-C(O)-N(アルキル)_2$ ；アルキル基が $-O-$ メチルにより任意に置換された、 $-C(O)-NH-アルキル$ ；又は $-C(O)-NH_2$ の群から選択される置換基により1回又は2回任意に置換された、 $-O-アルキル$

30

から成る群から選択される置換基により置換されたフェニルである、式Iの化合物が好ましい。

【0011】

式Iの化合物{式中、 R^1 は2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシシロ-6-イルである}も好ましい。

【0012】

式Iの化合物{式中、 R^3 はメチル基である}も好ましい。

40

【0013】

式Iの化合物{式中、 R^4 は置換又は非置換アリールである}も好ましい。

【0014】

式Iの化合物{式中、 R^5 は COR であり、 R はメチル又はエチルである}も好ましい。

【0015】

式Iの化合物{式中、 R^5 はシクロプロピルである}も好ましい。

【0016】

式Iの化合物{式中、 R^6 は水素である}も好ましい。

50

【0017】

式 I の化合物 { 式中、 R^4 はフェニルである } がより好ましい。

【0018】

式 I の化合物 { 式中、 R^3 はメチルであり、 R^4 がフェニルである } もより好ましい。

【0019】

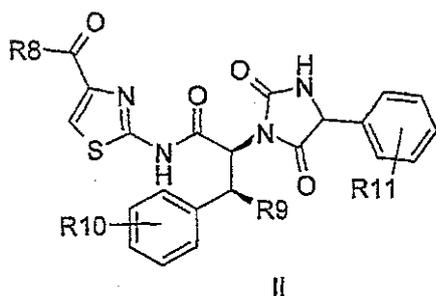
式 I の化合物 { 式中、 R^5 は $CO R$ であり且つ R はメチルであるか、或いは R^5 はシクロプロピルであり且つ R^6 は水素である } もより好ましい。前記の任意の化合物がそれらのラセミ酸塩、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態である式 I の化合物がより好ましい。

【0020】

式の化合物

10

【化4】



20

{ 式中、

R^8 は、水素；アルキル；シクロアルキル；-O-アルキル；NHアルキル又はN(アルキル)₂であり；

R^9 は、アルキル、好ましくはメチルであり；

R^{10} は、水素；アルキル；置換アルキル又はハロゲン、好ましくは水素又は好ましくはフルオロ若しくはクロロの群から選択されるハロゲンであり；

30

R^{11} は、ヒドロキシル；アルコキシ；置換アルコキシ；-P(O)(O-アルキル)₂；-NH-アルキル；-N(アルキル)₂；任意に-OHにより置換された、ヘテロシクリル(好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)；-S(O)₂-アルキル；-NHC(O)-アルキル；

アルキル基が、NH₂；アルキル基が-O-メチルで任意に置換された、NH-アルキル；N(アルキル)₂；ヒドロキシル；ヘテロシクリル(好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)；-O-アルキル；-COOH；オキソ；-C(O)-ヘテロシクリル(好ましくは、ピペリジニル、モルホリノ又はピロリジニル)；-C(O)-N(アルキル)₂；アルキル基が-O-メチルにより任意に置換された、-C(O)-NH-アルキル；又は-C(O)-NH₂の群から選択される置換基により1回又は2回任意に置換された、-O-アルキル

40

から成る群から選択される；

任意に、それらのラセミ酸塩、それらの光学異性体、それらのジアステレオマー又はそれらの混合物の形態、

又は、それらの医薬として許容される塩又はエステル又はプロドラッグも好ましい。

【0021】

以下の式の化合物が最も好ましい：

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド；

50

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - {4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド;

10

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物

20

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド;

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド; トリフルオロ酢酸との化合物

(4 - {1 - [(1S, 2S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル} - フェニル) - ホスホン酸ジエチルエステル;

30

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ペンタン酸(4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - アミド;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキソン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

40

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド;

(2S, 3S) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオ

50

- ニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル]
 - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオ
 ニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル
] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピ
 オニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エト
 キシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル -
 N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; 10
 (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル]
 - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオ
 ニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェ
 ニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プ
 ロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物
 (4 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4
 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン -
 4 - イル } - フェノキシメチル) - ホスホン酸ジメチルエステル ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { 4 - [4
 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 -
 イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ; 20
 (2 S , 3 S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) -
 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3
 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェ
 ニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プ
 ロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; トリフルオロ酢酸との化合物 ;
 (2 S , 3 S) - 2 - { 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル -
 エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロ
 ピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; 30
 (2 S , 3 S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニ
 ル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロ
 ピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 -
 メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } -
 N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 ,
 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル -
 チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ; 40
 (2 S , 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル
] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピ
 オニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン -
 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチル
 アミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ -
 イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2
 - イル) - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 2 , 5 - ジオ 50

キソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - (4 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタン酸 (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - アミド ;

(2 S , 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - メトキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - [(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - イソプロポキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (ジメトキシ - ホスホリルメトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

10

20

30

40

50

2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - [(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 R) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - ((2 S , 3 R) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - メタンシルホニル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル

10

20

30

40

50

- ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2 ,
 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル ;
 N - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - エタンスルフィニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - エタンスルホニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (4 - { (R) - 1 - [(1 S , 2 S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル ;
 (4 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル ;
 (4 - { 2 , 5 - ジオキソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸 ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - カルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 -

{ 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド ;

(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド 及び

(2 S , 3 S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【 0 0 2 2 】

「アルキル」は、直鎖、分岐又は環状飽和脂肪族炭化水素を意味する。好ましくは、アルキルは、低級アルキル基、すなわち C1 ~ C6 アルキル基を表し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、2-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含む。一般的に、低級アルキルは、好ましくは C1 ~ C4 アルキル、より好ましくは C1 ~ C3 アルキルである。シクロアルキル基の例は、3 ~ 10 個、好ましくは 3 ~ 7 個の炭素原子を有する部分、例えばシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。

【 0 0 2 3 】

「アリール」は、一価の、単環又は二環の芳香族炭素環炭化水素基、好ましくは 6 ~ 10 員の芳香族環系を意味する。好ましくは、アリール基としては、フェニル、ナフチル、トリル及びキシリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

「ヘテロ原子」は、N、O 及び S から選択される原子を意味する。

【 0 0 2 5 】

「ヘテロアリール」は、最大で 2 つの環を含む芳香族複素環系を意味する。好ましいヘテロアリール基としては、チエニル、フリル、インドリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、キノリニル、ピリミジニル、イミダゾール及びテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 6 】

アリール又はヘテロアリール環上のモノ - 、ジ - 又はトリ - 置換基として、1 つはヒドロキシル、アルコキシ、ヒドロキシルアルコキシ、ハロゲン、アルキルアミン、アニリン

10

20

30

40

50

誘導体、アニリン誘導体のアミド誘導体、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド及びメタンスルホニルを含むことができる。2つ以上の置換基がアリール又はヘテロアリール上に存在する場合、それらは縮合環の形態で存在することもできる。このような縮合環としては、3,4-メチレンジオキシフェニル及び3,4-エチレンジオキシフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

「アルコキシ又は低級アルコキシ」は、酸素原子に結合した任意の上記の低級アルキル基を指す。典型的な低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ又はプロポキシ、ブチルオキシなどが挙げられる。更に、アルコキシの意味の範囲内には、複数のアルコキシ側鎖、例えばエトキシエトキシ、メトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシなど、及び置換アルコキシ側鎖、例えばジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、ジメトキシ-ホスホリルメトキシなどが含まれる。アルコキシの意味の範囲内には、カルボン酸、カルボン酸エステル及びカルボン酸アミドなどの追加の置換基を有するアルコキシ側鎖も含まれる。

10

【0028】

「医薬として許容されるエステル」は、カルボキシル基を有する式Iの従来通りにエステル化された化合物を指し、このエステルは式Iの化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、インビボ（生体内）で対応する活性カルボン酸に開裂される。

【0029】

エステル及び医薬化合物の送達のためのエステルの使用に関する情報は、Design of Prodrugs. Bundgaard Hans ed. (Elsevier, 1985)において入手可能である。Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) at pp. 108 - 109; Krosggaard-Larsen, et al., Textbook of Drug Design and Development (2d Ed. 1996) at pp. 152 - 191も参照のこと。

20

【0030】

「医薬として許容される塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、適切な無毒の有機酸若しくは無機酸又は有機塩基若しくは無機塩基から形成される従来の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。酸付加塩の実例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸などの無機酸から得られるもの、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から得られるものが挙げられる。塩基付加塩の実例としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム及び第四級アンモニウム水酸化物、例えばテトラメチルアンモニウム水酸化物から得られるものが挙げられる。医薬化合物（例えば、薬剤）の塩への化学修飾は、化合物の改善された物理的及び化学的安定性、吸湿性、流動性及び溶解性を得るための薬剤師に周知の技術である。例えば、Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456 - 1457を参照のこと。

30

40

【0031】

「医薬として許容される」、例えば医薬として許容される担体、賦形剤などは、医薬として許容され、特定の化合物が投与される対象に対して実質的に無毒であることを意味する。

【0032】

「置換」（置換アリール又はヘテロアリールにおけるような）は、置換が1以上の位置で生じ得ることを意味し、別段の指示がなければ、各置換部位における置換基が特定の選択対象から独立に選択される。

【0033】

50

「治療有効量」は、ヒト腫瘍細胞、例えばヒト腫瘍細胞株の増殖を顕著に阻害し、そして/或いは分化を妨げる少なくとも1つの指定された化合物の量を意味する。

【0034】

本発明の化合物は、細胞増殖疾患、例えば炎症/自己免疫疾患、例えば再狭窄、認識力疾患、例えば認知障害(cognitive disorder)及びアルツハイマー病、CNS疾患、例えば神経因性疼痛、特に腫瘍疾患の処置又は抑制において有用である。これらの化合物及び当該化合物を含む製剤は、固形腫瘍、例えば乳癌、結腸癌、肺癌及び前立腺癌の処置又は抑制に有用であり得る。

【0035】

本発明の化合物は更に、増殖疾患、例えば炎症/自己免疫疾患、例えば再狭窄、認識力疾患、例えば認知障害及びアルツハイマー病、CNS疾患、例えば神経因性疼痛、特に腫瘍疾患の処置又は抑制において用いることができる。これらの化合物及び当該化合物を含む製剤は更に、固形腫瘍、例えば乳癌、結腸癌、肺癌及び前立腺癌の処置又は抑制のための薬剤の製造において用いることができる。

10

【0036】

式Iの化合物及びそれらの塩は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有し、従って異なる立体異性体の混合物として存在することができる。様々な異性体は、既知の分離方法、例えばクロマトグラフィーにより単離することができる。

【0037】

本発明の化合物の治療有効量は、疾患の症状を予防、軽減又は改善し、又は処置する対象の生存を延長させるのに効果的な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当業者の範囲内である。

20

【0038】

本発明の化合物の治療有効量又は投与量は、広い制限内で変わることができ、当業界で知られた方法で決定することができる。このような投与量は、各具体的な場合、例えば投与する具体的な化合物、投与経路、処置する症状、及び処置する患者における個々の要求に対して調節されるだろう。一般的に、およそ70Kgの成人に経口又は非経口投与する場合、示唆がある場合には上限は超え得るが、一日あたり約10mg~10,000mg、好ましくは約200mg~約1,000mgの投与量が適切であるはずである。日用量は、単回投与として又は分割投与で投与することができ、或いは非経口投与の場合、それは持続注入として与えることができる。

30

【0039】

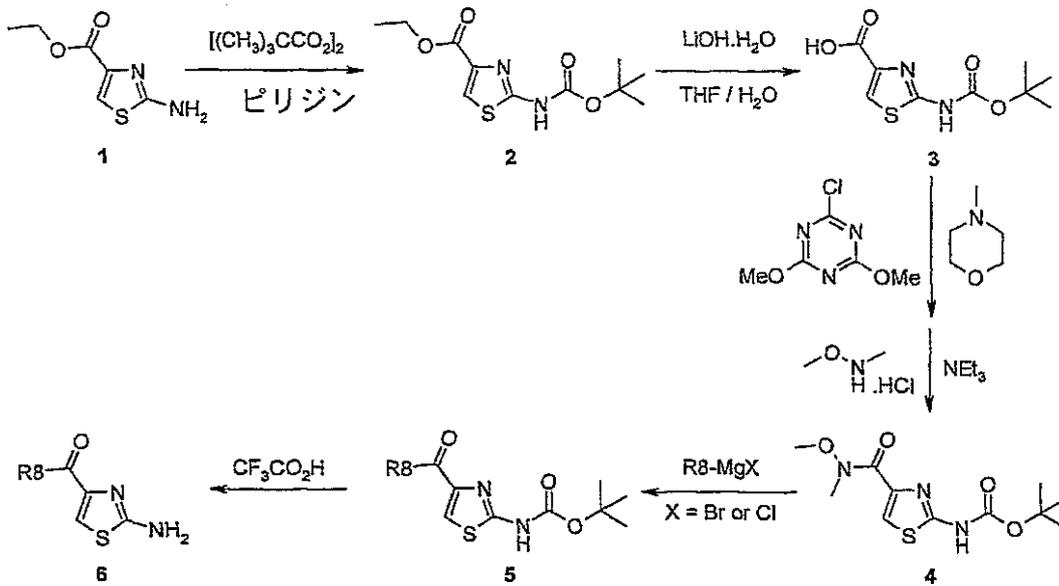
反応スキーム

式6の化合物(R8=アルキル又は置換アルキル)は、スキーム1で概説した方法に従って調製することができる。スキーム1に示すように、既知の化合物1は、ピリジンを還流しながらジ-tert-ブチルジカーボネートを用いて処理した場合に、化合物2を得る。その後、化合物2をテトラヒドロフランと水の混合物中で水酸化リチウムを用いて加水分解して、対応するカルボン酸3を得る。第一に、化合物3を2-クロロ-4,5-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン及びN-メチルモルホリンと反応させ、その後N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩及びトリメチルアミンと反応させて、式4の化合物を得る。エーテル溶媒中の塩化アルキルマグネシウム又は臭化物塩(グリニャール試薬)を用いて、化合物4を式5のケトンに変換することができる。その後、tert-ブチルオキシカルボニル基の除去をもたらす酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いて式5の化合物の処理の後に、式6の化合物を得る。

40

【化5】

スキーム1



10

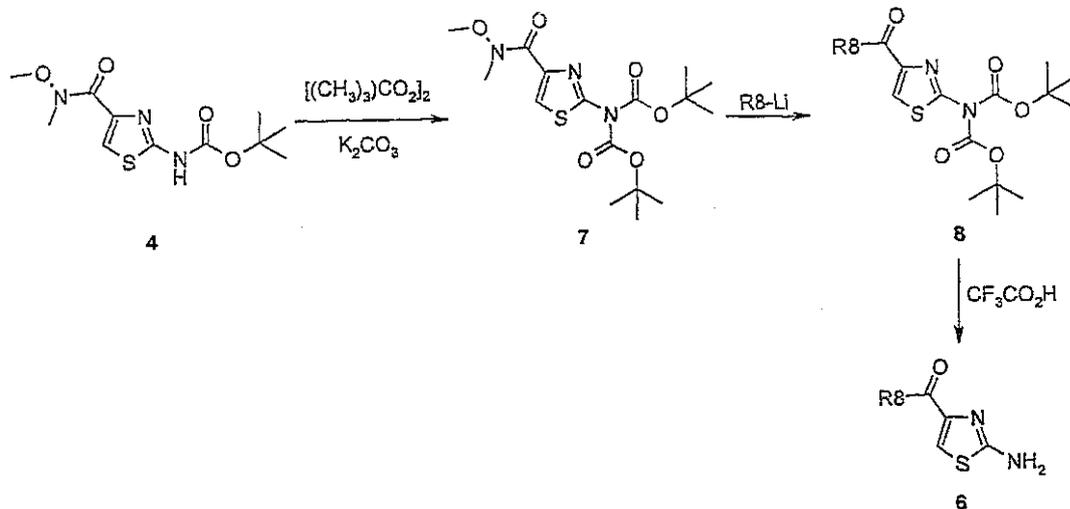
20

【0040】

スキーム2に示すように、化合物4を官能化する別の方法は、ジ-tert-ブチルジカーボネート及び炭酸カリウムを用いたビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ誘導体7の形成による。その後、適切な有機金属試薬、例えば有機リチウム試薬を用いた反応により、化合物7を式8のケトンに変換することができる。tert-ブチルオキシカルボニル基の除去をもたらす酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いた処理の後に、式8の化合物を式6の化合物から得る。

【化6】

スキーム2



40

【0041】

50

置換基 R8 が反応性官能基を含む場合、この置換基の更なる修飾は、既知の方法の適切な使用及び当業界で知られているものによる化学的変換により可能であり得る。このような修飾は、R8 置換基の導入直後、又はこの置換基を有する任意のその後の誘導体上で可能であり得る。

【0042】

更に、式 5、6 及び 8 の化合物中に存在するケトン官能基は、反応性官能基であり、有機化学の分野で知られている方法を用いて、又は当業界で知られているものにより、更なる化学的変換を受けることができる。このような修飾は、ケトン官能基の形成直後、又はこの置換基を有する任意のその後の誘導体上で可能であり得る。

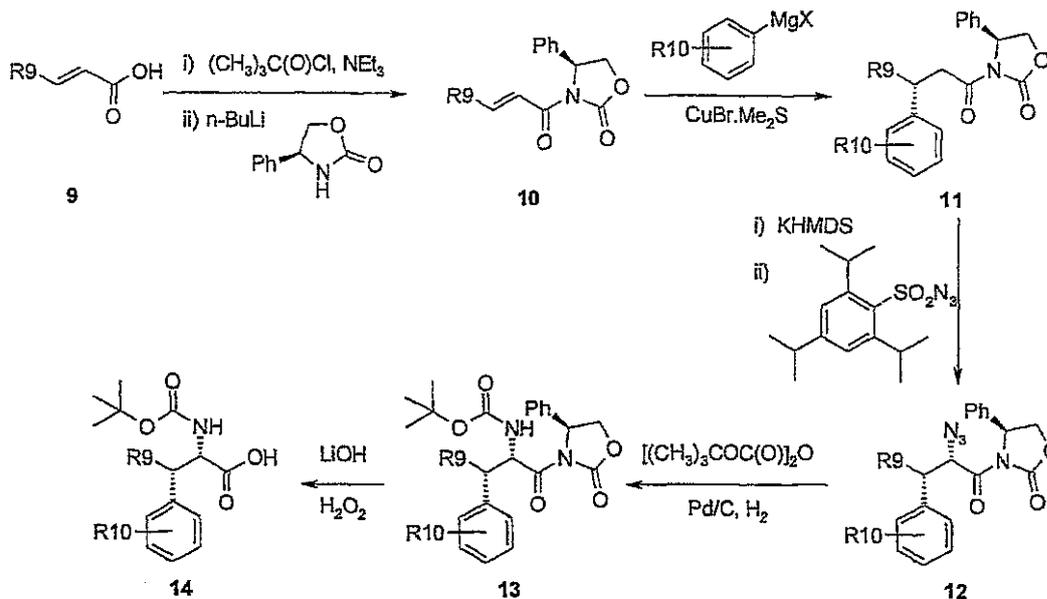
【0043】

スキーム 3 に示すように、低温 (- 78) の乾燥テトラヒドロフラン中の置換 2 - プロペン酸 9 及びトリエチルアミンの溶液を、トリメチルアセチル塩化物で処理し、その後 (S) - (+) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノンアニオン (n - ブチルリチウムにより生成した) で処理して、式 10 の化合物を得る。式 10 の化合物を、臭化銅 (I) - 硫化ジメチル複合体の存在下で適切なグリニャール試薬と反応させ、式 11 の化合物を得る。この変換で用いたグリニャール試薬は、式 11 の化合物に組み込まれるアリール、置換アリール、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含むことができる。最初に強塩基、例えばカリウムヘキサメチルジシラザンで処理し、その後 2, 4, 6 トリイソプロピルフェニルスルホニルアジドで処理することにより、式 11 の化合物を式 12 の化合物に変換した。式 12 の化合物をジ - tert - ブチルジカーボネート及び木炭 (charcoal) 上のパラジウムの存在下で水素添加分解して、式 13 の化合物を得る。過酸化水素及び水酸化リチウムを用いた処理により、式 13 の化合物から式 14 の化合物を得た。

10

20

スキーム 3



30

40

【0044】

スキーム 3 に示す R9 基は、アルキル又は置換アルキルのいずれかであることができる。R9 が置換アルキルである場合に、R9 基が化学的に未変化形態で本発明で請求する化合物中に残存するように、置換基は分子の離れた部分でのその後の化学的変換において用いられる条件に対して非反応性であることができる。或いは、R9 基は、その後の化学的変換の間の適切な時点で官能基が遊離され得る保護形態で存在する、潜在的に反応性の官能

50

基を含むことができる。保護基の利用に関するより完全な説明については、Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscienceを参照のこと。

【0045】

スキーム3に示すR10基は、水素、アルキル、置換アルキル又はハロゲンのいずれかであることができる。

【0046】

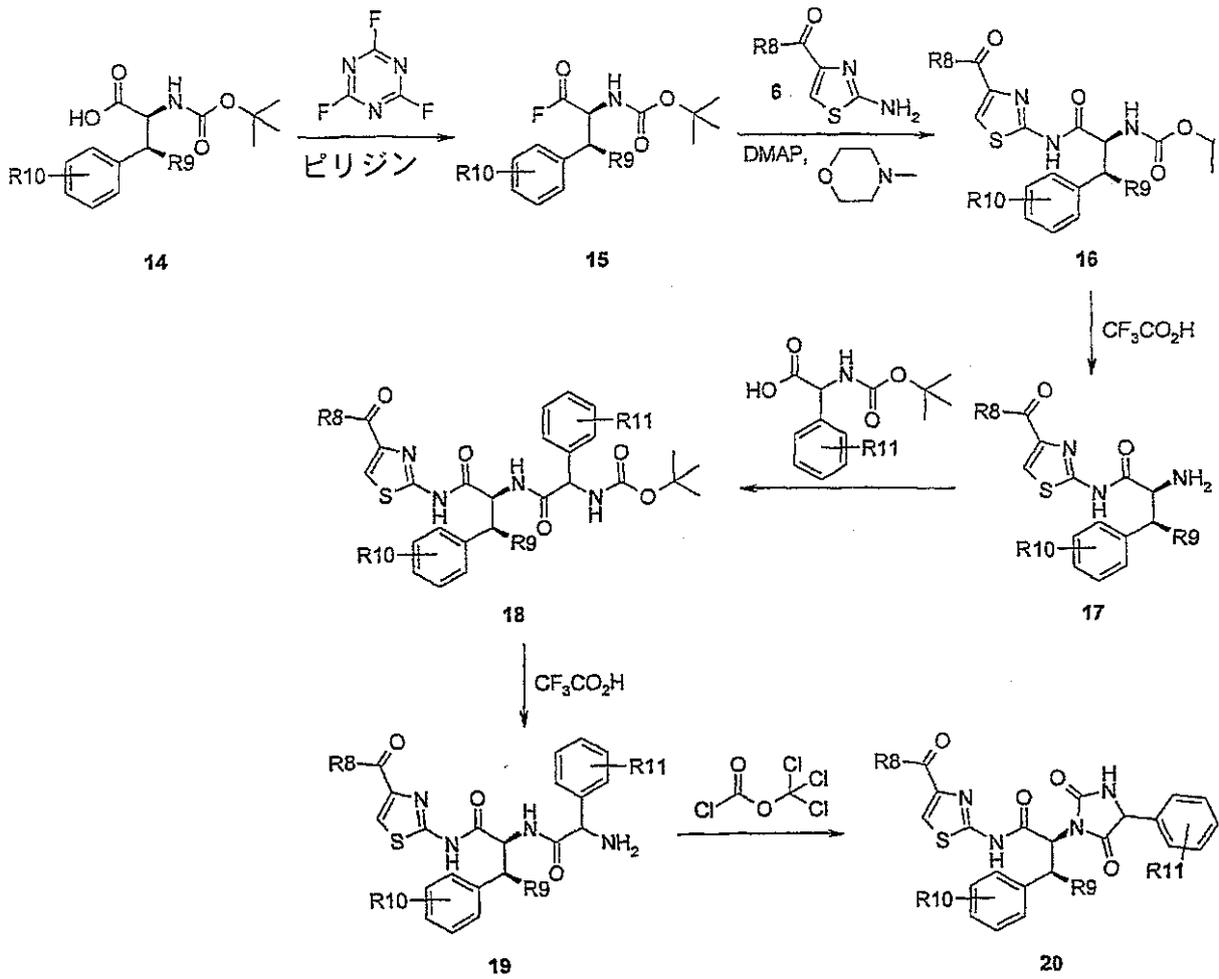
スキーム4に示すように、ジクロロメタン中のピリジンの存在下でフッ化シアヌル酸を用いて、式14の化合物を式15の酸フッ化物に変化させた。式15の化合物を、N-メチルモルホリンの存在下で式6の化合物を用いて処理し、この反応は4-ジメチルアミノピリジンの添加により触媒され、内部反応温度を100~120とするためにマイクロ波照射を用いた。式6の化合物は、既知の化合物(例えば、R8=OMe)であるか、又は既知の方法により調製される化合物であるか、又はスキーム1及び2において概説した方法により調製される化合物であることができる。この方法で、式16の化合物が得られた。式16の化合物はトリフルオロ酢酸を用いて脱保護され、式17の化合物を得た。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及びO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩を用いて、式17の化合物を-アミノ酸誘導体、好ましくは鏡像異性的に濃縮されたフェニルグリシン誘導体(既知の化合物又は既知の方法により調製される化合物のいずれか)と結合させ、式18の化合物を得た。用いる-アミノ酸誘導体がフェニルグリシン誘導体である場合、R11はヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル化アミン、置換スルホン及びリン酸塩であることができる。-アミノ酸誘導体が鏡像異性的に濃縮されたフェニルグリシン誘導体である場合、これらの化合物は、両方の光学異性体が商業的に入手可能である4-ヒドロキシフェニルグリシンから都合よく調製することができる。式18の化合物をトリフルオロ酢酸で処理し、tert-ブチルカルバメート保護基の除去により式19の化合物を得た。化合物19の化合物をジホスゲン及びジイソプロピルエチルアミンで処理し、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はテトラヒドロフランとトルエンの混合物などの溶媒中で式20の置換ヒダントインを得た。

10

20

【化 8】

スキーム 4



10

20

30

【 0 0 4 7 】

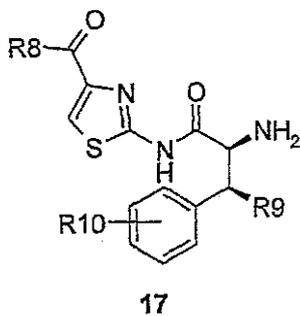
上記の反応のための反応条件は、ある程度変わり得る。

【 0 0 4 8 】

本発明の式 I I の化合物の製造のための方法、

a) 式 17 の化合物

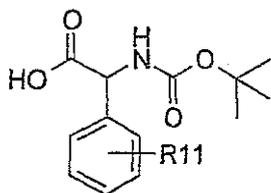
【化 9】



40

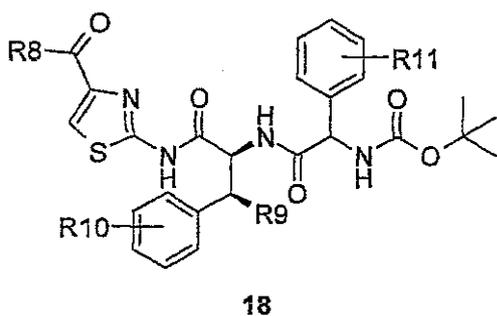
50

を、以下の式の化合物と反応させ
【化 1 0】



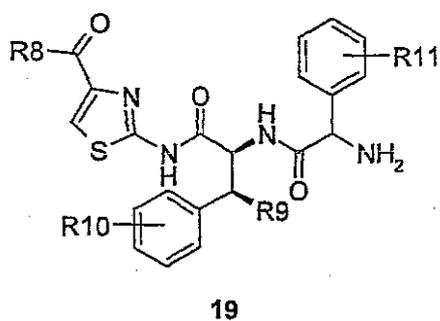
10

式 1 8 の化合物を得る
【化 1 1】



20

b) 式 1 8 の当該化合物を更に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応させ、式 1 9 の化合物を得る
【化 1 2】

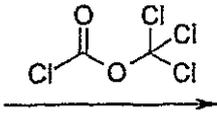


30

c) 式 1 9 の当該化合物を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロフランとトルエンの混合物から選択される溶媒中で、ジホスゲン及びジイソプロピルエチルアミンと反応させ、
tert - ブチルカルバメート保護基を除去し

40

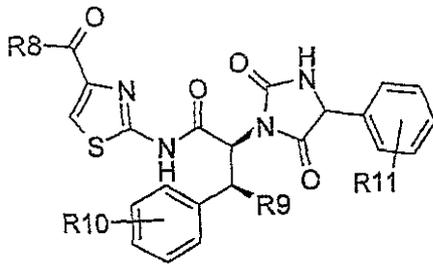
【化 1 3】



式 I I の化合物を得る

【化 1 4】

10



20

{ 式中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、上記の意味を有する }。

【0049】

上記の反応及び工程を実施するための方法は、当業界で知られているか、又は実施例から同様に推測することができる。出発物質は商業的に入手可能であり、或いは実施例に記載したものと類似の方法により生成することができる。

【実施例】

【0050】

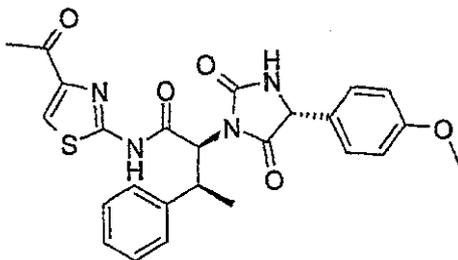
以下の実施例は本発明の好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。

30

実施例

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 1 5】



40

【0051】

段階 (1a) ~ (1c) で概説した 3 段階の手順を用いて 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノン を調製し、その後段階 (2) ~ (7) で概説した手順により (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4

50

-メトキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミドに変換した。

【0052】

塩化スルフリル(97%の純度)(18.7 mL、226 mmol)を、60 のベンゼン(80 mL)中の2,3-ブタンジオン(97%の純度)(20 g、225 mmol)の攪拌溶液に、1時間にわたって液滴により添加し、混合物をこの温度で一晩攪拌した。ベンゼンを減圧下で除去し、残留物を蒸留により精製し、黄色の液体として1-クロロ-2,3-ブタンジオン(沸点=95~105 (~10 mmHg))を得た(16.2 g、60%)。

【0053】

エタノール(20.9 mL)中のチオ尿素(8.87 g、115 mmol)の攪拌混合物に、1-クロロ-2,3-ブタンジオン(13.90 g、115 mmol)を液滴により添加した(軽い発熱反応が生じた)。この混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、沈殿をエチルエーテル(2x)で洗った。黄褐色の固体を風乾し、その後高真空で一晩乾燥させて、黄褐色の固体として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノン塩酸塩を得た(21.5 g、97%)。

【0054】

1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノン塩酸塩(5.6 g、29.1 mmol)を水(15 mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。これに、17 Nの水酸化アンモニウム(15 mL、105 mmol)を液滴により加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、その後ろ過し、冷水(3x)、低温メタノール(3x 50 mL)、エチルエーテル(3x 10 mL)で洗った。最初にこの物質に空気を通し、その後減圧することにより沈殿を乾燥させ、淡黄色の固体として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノンを得た(2.6 g、57%)。

【0055】

(2S,3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-酪酸(1.94 g、6.93 mmol)及びピリジン(0.63 mL、7.74 mmol)を、10 のジクロロメタン(50 mL)に溶解した。フッ化シアヌル(1.80 mL、7.74 mmol)を液滴により添加した。この混合物を1時間攪拌し、冷水を添加した。この混合物をジクロロメタン(2x)で抽出した。有機抽出物を水、塩水で洗い、乾燥させた(硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、濁った油として、次の段階で用いる粗((1S,2S)-1-フルオロカルボニル-2-フェニル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.2 g)を得た。

【0056】

粗((1S,2S)-1-フルオロカルボニル-2-フェニル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.2 g、~6.93 mmol)、1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノン(1.0 g、7.0 mmol)、4-メチルモルホリン(1.56 mL、14 mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(10 mg、0.082 mmol)を、テトラヒドロフラン(20 mL)に溶解した。混合物を、120 において15分間電子レンジで加熱した。この溶液を酢酸エチルで希釈し、1.5 Mの硫酸水素カリウム、水及び塩水で洗った。乾燥(硫酸ナトリウム)後に、溶媒のろ過及び蒸発により、[(1S,2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.8 g、89%)を黄色の泡として得た。

【0057】

[(1S,2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.8 g、6.25 mmol)を氷浴中のジクロロメタン(42 mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(35 mL)を添加した。30分後に反応混合物を蒸発させ、残留物をヘキサン/エーテルで沈殿させた。この混合物を10分間激しく攪拌し、その後ろ過した。この固体を、重炭酸ナト

10

20

30

40

50

リウム水溶液及びジクロロメタンの間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた（硫酸ナトリウム）。溶媒の蒸発により、白色の固体として(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - ブチルアミドを得た(1.9 g、95%)。

【0058】

(5) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - ブチルアミド(1.8 g、5.64 mmol)、(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン (Hyun, M. H., et al. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573 - 588. の手順により調製)(1.67 g、5.9 mmol)、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(2.35 g、6.2 mmol)及びジイソプロピルエチルアミンを、氷浴中のジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解した。ジメチルホルムアミド(5 mL)中の1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.84 g、6.2 mmol)を液滴により添加した。撹拌を0 で30分間継続した。反応混合物は酢酸エチルで希釈し、この混合物を水及び塩水で洗った。有機層を等体積のジクロロメタンで希釈し、その最上部に硫酸ナトリウムの層を有するシリカゲルのパッドを通してろ過し、その後1:1の酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出した。溶媒の蒸発により白色固体を得、それをエーテル/ヘキサンを用いて粉末にし[(R) - [(1S, 2S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピルカルバモイル] - (4 - メトキシ - フェニル) - 20

【0059】

(6) [(R) - [(1S, 2S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピルカルバモイル] - (4 - メトキシ - フェニル) - 20

メチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(3.1 g、5.2 mmol)を、氷浴中のジクロロメタン(50 mL)中で撹拌した。トリフルオロ酢酸(50 mL)を添加し、この溶液を1時間撹拌した。この反応混合物を蒸発させ、残留物をヘキサン/エーテルを用いて沈殿させた。この混合物を10分間激しく撹拌し、その後ろ過した。この固体を重炭酸ナトリウム水溶液及びジクロロメタンの間に分配させた。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた(硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、白色の固体として(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミドを得た(2.7 g、90%の純度)。

【0060】

(7) テトラヒドロフラン(50 mL)中の(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミド(2.7 g、90%の純度、5.2 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(4.2 mL、23.6 mmol)を、0 で10分間にわたって、トルエン(50 mL)とテトラヒドロフラン(50 mL)の混合物中のジホスゲンの溶液(0.48 mL、4 mmol)に添加した。この混合物を0 で20分間撹拌し、酢酸エチルで希釈した。この混合物を水、塩水で洗い、乾燥させた(硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発及びジクロロメタン中の0.4~1% v/vのメタノールを用いたシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーにより、白色の固体として、(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミドを得た(2.36 g、92%)。

HRMS: 観測値(Obs.) 質量, 493.1538. 理論値(Calc'd.) 質量, 493.1540 (M+H)。

【0061】

実施例 2

10

20

30

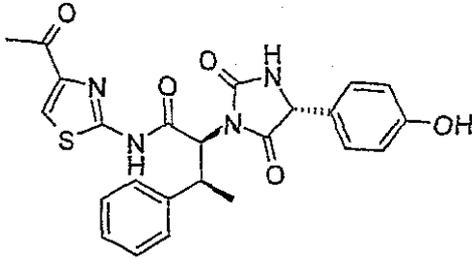
40

50

実施例 1 に記載したものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 16】



10

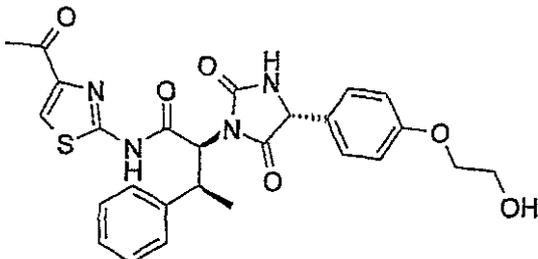
HRMS : 観測値 質量, 479.1385. 理論値 質量, 479.1384 (M + H).

【0062】

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド。

20

【化 17】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸 (実施例 1 d で (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、以下のように調製した。(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 酢酸 (2.67 g, 10 mmol) (Salituro, G.M.; Townsend, CA J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760 - 770.) を、氷浴中のジメチルホルムアミド (70 mL) に溶解した。水素化ナトリウム (0.88 g, 鋳油中で 60%, 2.2 mmol) を少しずつ添加した。この混合物を 1 時間で 10 まで温めた。ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 2 - (2 - プロモ - エトキシ) - テトラヒドロピラン (1.7 mol, 1.1 mmol) を液滴により添加した。この反応混合物を 24 時間攪拌し、その後冷水で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を氷浴中で冷却し、1.5 M の硫酸水素カリウム水溶液を用いて pH = 2 ~ 3 まで酸性化した。得られた混合物を酢酸エチル (5x) で抽出し、水 (5x)、塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム)。溶媒の蒸発により、固体の白色の泡として、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸 (3.2 g, 82%) を得た。

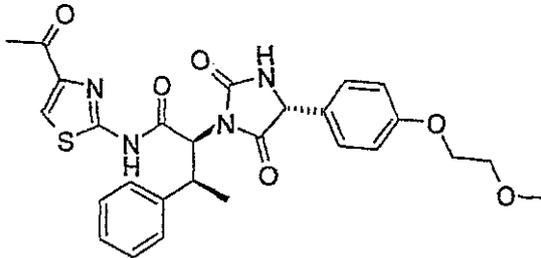
40

50

HRMS : 観測値 質量, 523.1645. 理論値 質量, 523.1646 (M + H).

c) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド.

【化18】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 b の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

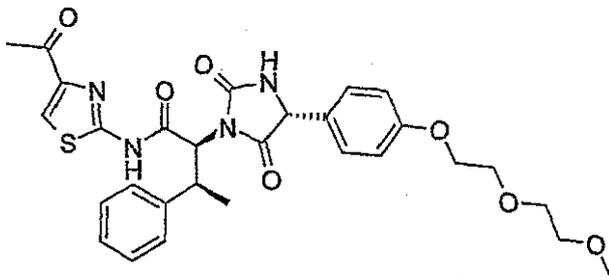
20

HRMS : 観測値 質量, 537.1803. 理論値 質量, 537.1803 (M + H).

【0063】

d) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - (R) - 4 - {4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド.

【化19】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸 (実施例 1 d の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 b の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

40

HRMS : 観測値 質量, 581.2067. 理論値 質量, 581.2065 (M + H).

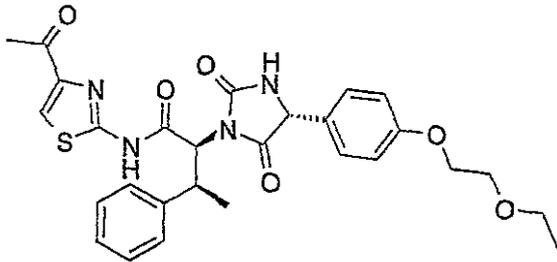
【0064】

e) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド.

50

- 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 2 0】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 b の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

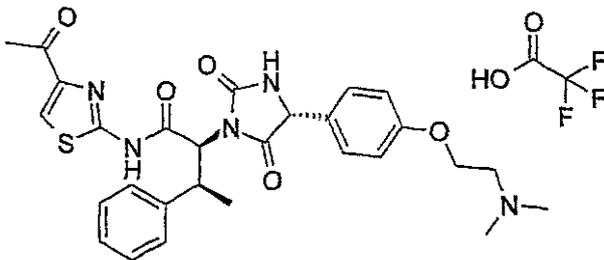
HRMS: 観測値 質量, 551.1963. 理論値 質量, 551.1959 (M + H)。

20

【 0 0 6 5 】

f) (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド、トリフルオロ - 酢酸塩。

【化 2 1】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 g の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

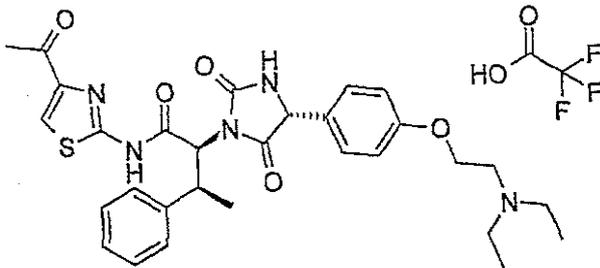
40

HRMS: 観測値 質量, 550.2117, 理論値 質量, 550.2119 (M + H)。

【 0 0 6 6 】

g) (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド、トリフルオロ - 酢酸塩。

【化 2 2】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、以下のように調製した :

【 0 0 6 7 】

無水 N , N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の水素化ナトリウム (43 . 8 mg 、 95 % Aldrich) の懸濁液に、0 で (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ヒドロキシフェニル) - 酢酸 (200 . 0 mg 、 0 . 749 mmol) の溶液を液滴により添加した。添加後に、この反応混合物を周囲温度で 20 分間撹拌した。N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 2 - プロモエチル - N , N - ジエチルアミン塩酸塩 (234 mg , 0 . 91 mmol) の冷却溶液を、水素化ナトリウム (23 mg , 1 . 00 mmol) で処理し、その後 0 で上記の懸濁液にゆっくり添加した。反応混合物を 1 N の塩酸水溶液に注ぎ入れる前に、周囲温度で 17 時間撹拌した。得られた混合物を凍結乾燥し、更なる精製をせず用いる生成物 (無機塩が混入した) を得た (619 . 5 mg) 。

20

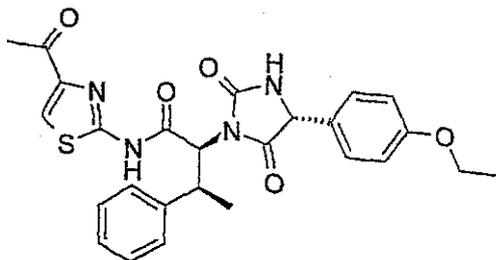
HRMS : 観測値 質量 , 578 . 2430 , 理論値 質量 , 578 . 2432 (M + H) 。

【 0 0 6 8 】

h) (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

30

【化 2 3】



40

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - エトキシフェニル) - 酢酸 (実施例 1 d) の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに用いた) を、実施例 2 b) の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

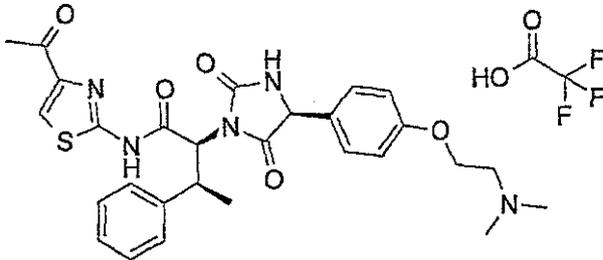
50

HRMS : 観測値 質量, 507.1696 . 理論値 質量, 507.1697 (M + H)。

【0069】

i) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミド, トリフルオロ - 酢酸塩。

【化24】



10

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミドを、実施例 2 f に記載した調製における最後の段階の後に、微量異性体として単離した。

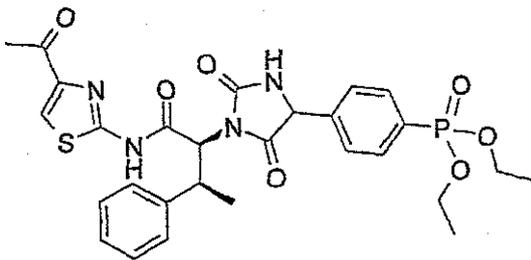
20

HRMS : 観測値 質量, 550.2118 , 理論値 質量, 550.2119 (M + H)。

【0070】

j) (4 - {1 - [(1S, 2S) - 1 - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 2 - フェニル - プロピル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル} - フェニル) - ホスホン酸ジエチルエステル。

【化25】



30

(±) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - フェニルホスホン酸ジエチルエステル} - 酢酸 (実施例 1 d の (R) - N - (tert - プチルオキシカルボニル - (4 - メトキシフェニルグリシン) の代わりに用いた) を、以下のように調製した。

40

【0071】

(1) 乾燥ジクロロメタン (60 mL) 中の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ヒドロキシフェニル) - 酢酸ベンジルエステル (J. Med. Chem. 1991, 34, 956 - 968 に記載されたとおりに調製した) (2.0 g、5.60 mmol) に、N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンアミド) (4.03 g、11.28 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL、5.74 mmol) を加えた。この反応混合物を、室温で 48 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残

50

留物を酢酸エチルに溶解し、10%の炭酸カリウム水溶液(2x)、水及び塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、そして最初にヘキサン中の50%の塩化メチレンで溶出し、その後ヘキサン中の30%の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより生成物を精製し、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-トリフルオロメタン-スルホニルオキシ-フェニル)-酢酸ベンジルエステル(2.62g、96%)を得た。

【0072】

アセトニトリル(10mL)中のtert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-トリフルオロメタン-スルホニルオキシ-フェニル)-酢酸ベンジルエステル(2.2g、4.50mmol)の溶液に、ジエチル亜リン酸塩(643μL、5.00mmol)を添加し、その後N-メチルモルホリン(691μL、6.30mmol)を添加した。この混合物を窒素で浄化し、テトラキス-トリフェニルホスフィンパラジウム(260mg、0.23mmol、15mol%)を添加した。反応混合物を一晩75℃まで加熱し、その後室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈した。この混合物を、酢酸エチル(100mL)を含む分液漏斗に注ぎ、0.2Mの塩酸水溶液(2x)、水(2x)、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、ヘキサン中の10~75%の酢酸エチルを用いたシリカゲル上での濃度勾配溶出によりクロマトグラフィーによって、tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(ジエトキシ-ホスホリル)-フェニル]-酢酸ベンジルエステル(2.0g、93%)を得た。

【0073】

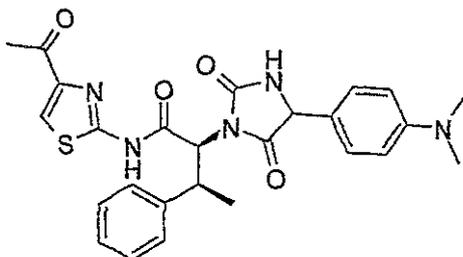
エタノール(20mL)中のtert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-(ジエトキシ-ホスホリル)-フェニル]-酢酸ベンジルエステル(2.0g、4.2mmol)の溶液に、活性炭(200mg)上の10%のパラジウムを添加した。この混合物を、大気圧の水素の雰囲気下で、2日間撹拌した。反応混合物を、セライト(登録商標)のパッドに通してろ過した。この固体をエタノールで洗い、混合したエタノールろ液を減圧下で濃縮して、(±)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-フェニルホスホン酸ジエチルエステル}-酢酸(1.5g、92%)を得た。HRMS: 観測値 質量, 388.1516. 理論値 質量, 388.1520 (M+H)。

HRMS: 観測値 質量, 599.1722. 理論値 質量, 599.1724 (M+H)。

【0074】

k) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[4-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミド。

【化26】



(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりにtert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-酢酸を用いることを除いて、実施例1に記載のように調製した。

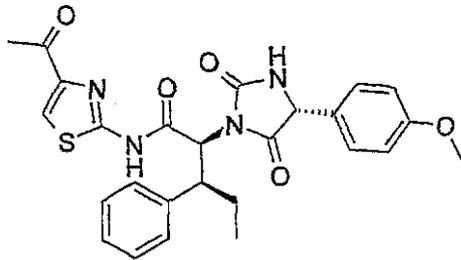
HRMS: HRMS: 観測値 質量, 506.1858. 理論値 質量, 506.18

57 (M + H)。

実施例 3

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ペンタン酸 (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - アミド。

【化 27】



10

【0075】

(1) -78 の窒素下で、無水テトラヒドロフラン (120 mL) 中の 2 - ペンタン酸 (5.44 g、54 mmol) 及びトリエチルアミン (6 g、60 mmol) の溶液に、トリメチルアセチル塩化物 (7.36 mL、60 mmol) を添加した。この反応混合物を -78 で10分間攪拌し、その後 -78 まで再び冷却した。同時に、-78 の窒素下で、無水テトラヒドロフラン (130 mL) 中の (S) - (+) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン (8.86 g、54 mmol) の溶液で充填した別個のフラスコに、n - ブチルリチウム (22 mL、54 mmol、ヘキサン中で 2.5 M) の溶液を液滴により添加した。この混合物を -78 で20分間攪拌し、その後 -78 のその混合無水物を含む反応フラスコにカニューレにより移した。この反応混合物を 0 で1時間攪拌し、その後室温まで温め、18時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) で冷却し、減圧下で元の体積の約半分まで濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。残りの混合物を、酢酸エチル (2 × 250 mL) で抽出した。有機層を分離、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残留物を 2 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡として、(S) - 3 - ((E) - ペンタ - 2 - エノイル) - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (9.9 g、75%) を得た。

20

30

【0076】

(2) -10 で、乾燥テトラヒドロフラン (150 mL) 中の臭化銅 (I) 硫化ジメチル複合体 (12.4 g、60.6 mmol) の懸濁液に、フェニルマグネシウム塩化物溶液 (30.3 mL、60.6 mmol、テトラヒドロフラン中で 2 M) を添加した。反応混合物を -10 で1時間攪拌し、その後テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (S) - 3 - ((E) - ペンタ - 2 - エノイル) - 4 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (9.9 g、40.4 mmol) の溶液をカニューレにより液滴によって添加した。反応混合物を -10 で0.5時間攪拌し、その後室温で2時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 mL) で冷却し、減圧下でその体積の半分まで濃縮した。この混合物を酢酸エチル (2 × 250 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この残留物を、2 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、室温でのスタンディング (standing) で凝固される無色の油として (S) - 4 - フェニル - 3 - ((R) - 3 - フェニル - ペンタノイル) - オキサゾリジン - 2 - オンを得た (9.56 g、73%)。

40

【0077】

50

(3) 乾燥テトラヒドロフラン(200 mL)中の(S)-4-フェニル-3-(R)-3-フェニル-ペンタノイル)-オキサゾリジン-2-オン(8.81 g、27.2 mmol)の溶液に、-78 で窒素下において、カリウムヘキサメチルジシラジド(hexamethyldisilazide)(45 mL、40.8 mmol、テトラヒドロフラン中で0.91 M)を添加した。反応混合物を-78 で1時間攪拌し、その後テトラヒドロフラン(200 mL)中の2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンアジド(9.6 g、31 mmol)の予冷した溶液を、-78 でカニューレにより液滴により添加した。反応混合物を-78 で1.5時間攪拌し、その後酢酸(7.5 g、125 mmol)を添加した。反応混合物を水浴において35 まで温め、2時間攪拌し、そしてその時間の間、薄層クロマトグラフィー分析は、主な成分として所望の生成物の形成を示した。反応混合物をより小さな体積まで濃縮し、その後水に注ぎ、酢酸エチル(2 x 200 mL)で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、2:1のジクロロメタン/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の固体として(S)-3-((2S,3S)-2-アジド-3-フェニル-ペンタノイル)-4-フェニル-オキサゾリジン-2-オンを得た。ヘキサンを用いた酢酸エチル溶液の沈殿による更なる精製は、白色の固体としての生成物を生み出した(6.08 g、36%)。

10

【0078】

(4) 酢酸エチル中(100 mL)の(S)-3-((2S,3S)-2-アジド-3-フェニル-ペンタノイル)-4-フェニル-オキサゾリジン-2-オン(4.0 g、11 mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(4.8 g、22 mmol)の溶液に、炭素(2 g)上の10%のパラジウムを窒素下で添加した。得られた懸濁液を、水素の雰囲気下(55 psi)において、Parr装置中で、20時間激しく振盪した。その後、この混合物をセライトの短いパッドを通してろ過し、その後ろ液を濃縮した。残留物を1:4の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡として[(1S,2S)-1-((S)-2-オキソ-4-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-2-フェニル-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た(4.38 g、90%)。

20

【0079】

(5) テトラヒドロフランと水の混合物(3:1、60 mL)中の[(1S,2S)-1-((S)-2-オキソ-4-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-2-フェニル-ブチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの溶液(4.38 g、10 mmol)に、水中の過酸化水素の溶液(11 mL、100 mmol、30%)及び水酸化リチウム-水和物(1.23 g、30 mmol)の水溶液(15 mL)を連続的に添加した。反応混合物を-10 で攪拌し、反応の進行を薄層クロマトグラフィーにより測定した。3時間後に、TLC分析は、出発物質のほぼ完全な消費を示した。

30

飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(100 mL)を添加した。この混合物を減圧下で元の体積の半分まで濃縮し、テトラヒドロフランを除去し、その後ジクロロメタン(2 x 100 mL)で抽出した。水層を分離し、クエン酸水溶液でpH = 2~3まで酸性化し、酢酸エチル(2 x 300 mL)で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥させて、白色の泡として(2S,3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-ペンタン酸を得た(1.7 g、58%)。

40

【0080】

(6) 実施例1に記載のものと類似の方法において、(2S,3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ペンタン酸(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-アミド(RO4922706)を、(2S,3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-ペンタン酸及び1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-エタノンから調製した。

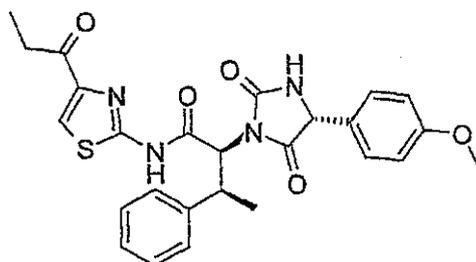
50

HRMS : 観測値 質量, 507.1701. 理論値 質量, 507.1697 (M + H).

実施例 4

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 28】



10

【0081】

(1) ピリジン (1000 mol) 中の 2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (Kumar, R.; Rai, D. et al. Heterocyclic Communications 2002, 8, 521 - 530) (34.44 g, 0.20 mol) 及びジ - tert - ブチルジカーボネート (65.47 g, 0.30 mol) を、還流しながら 4.5 時間加熱した。追加のジ - tert - ジカーボネート (65.47 g, 0.3 mol) を添加し、1.5 時間還流を継続した。反応混合物を、酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を水で良く洗い、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。3 : 1 の酢酸エチル / ジクロロメタンを用いたシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーは、黄褐色の固体として 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを得た (52.35 g, 96%)。

20

【0082】

(2) 水酸化リチウム - 水和物 (20.16 g, 0.48 mol) を、テトラヒドロフラン (800 mL) と水 (200 mL) の混合物中の 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (52.35 g, 0.192 mol) の攪拌溶液に添加した。この混合物を一晩攪拌した。1 N の塩酸水溶液 (480 mL) を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。その後、この混合物を水で希釈し、ろ過した。この固体を水、エーテルで洗い、一晩乾燥させて、2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (43.9 g, 94%) を得た。

30

【0083】

テトラヒドロフラン中の 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (14 g, 0.0573 mol) 及び N - メチルモルホリン (5.79 g, 0.0573 mol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.59 g, 0.0573 mmol) 及びトリエチルアミン (5.59 g, 0.0573 mol) を添加し、その混合物を 3 日間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルを添加した。反応混合物を 1 N の塩酸水溶液で洗い、その後飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗った。乾燥 (硫酸マグネシウム) 及び蒸発の後に、黄褐色のタールとして [4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (14.5 g, 88%) を得た。

40

【0084】

(4) エチルマグネシウム塩化物の溶液 (126 mL, 0.252 mol, テトラヒ

50

ドロフラン中で2 M)を攪拌し、ドライアイス/アセトン浴上で-70℃まで冷却した。テトラヒドロフラン(200 mL)中の[4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-チアゾール-2-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(14.5 g、0.0504 mol)の溶液を、およそ5分かけて液滴により添加した。この混合物を1時間攪拌した。冷却槽を除去し、攪拌を更に2時間継続した。この混合物を、氷と飽和塩化アンモニウム水溶液の混合物中に注ぎ、その後酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を混合し、塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させて、白色の固体を得、それを4:1の酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルの350 gのパッド上でのクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの固体として(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(7.09 g、55%)を得た。

10

【0085】

(5) (4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(5.0 g、19.5 mmol)を、0℃のジクロロメタン(100 mL)に懸濁した。トリフルオロ酢酸(100 mL)を添加し、この混合物を0℃で1.5時間攪拌した。冷却槽を除去し、減圧下での反応混合物の濃縮の前に1時間攪拌を継続した。残留物をエーテルを用いて粉末にし、ろ過した。この固体を、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の混合物に溶解した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて、1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-プロパン-1-オン(2.3 g、75%)を得た。

20

【0086】

(6) 実施例1に記載のものと類似の方法において、(2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メトキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミドを、(2S, 3S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-ブチル酸酪酸及び1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-プロパン-1-オンから調製した。

HRMS: 観測値 質量, 507.1697. 理論値 質量, 507.1097 (M+H).

【0087】

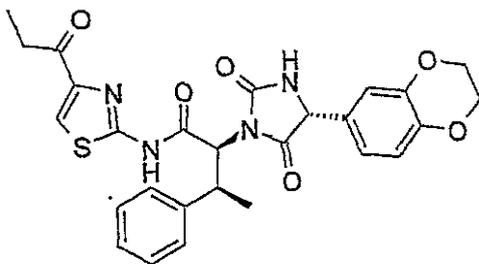
実施例5

30

実施例4に記載したものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S)-N-(4-アセチル-チアゾール-2-イル)-2-[(R)-4-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化29】



40

Bohme, E. H. W. et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412により記載されている手順に従って、(2R)-tert-ブトキシカルボ

50

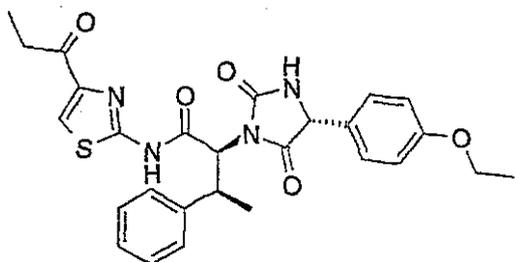
ニルアミノ - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸を調製した。

HRMS : 観測値 質量 , 535 . 1645 . 理論値 質量 , 535 . 1646 (M + H) 。

【 0088 】

b) (2S , 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - エトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【 化 30 】



10

20

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - エトキシフェニル } - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - (4 - メトキシフェニルグリシン) の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

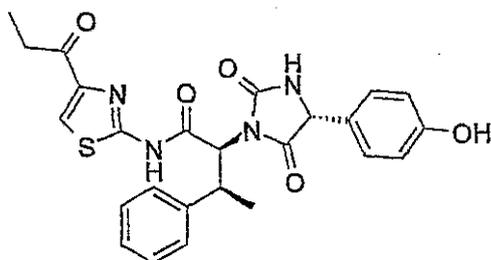
HRMS : 観測値 質量 , 611 . 2166 . 理論値 質量 , 611 . 2170 (M + H) 。

【 0089 】

c) (2S , 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

30

【 化 31 】



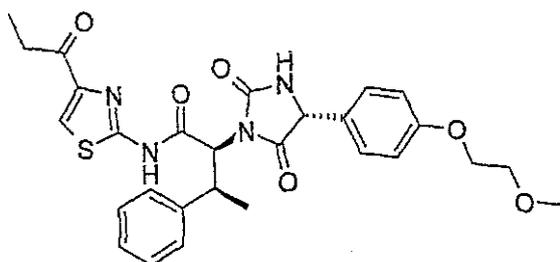
40

LR - MS : 493 (M + H) 。

【 0090 】

d) (2S , 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 3 2】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

HRMS : 観測値 質量 , 551 . 1958 . 理論値 質量 , 551 . 1959 (M + H) 。

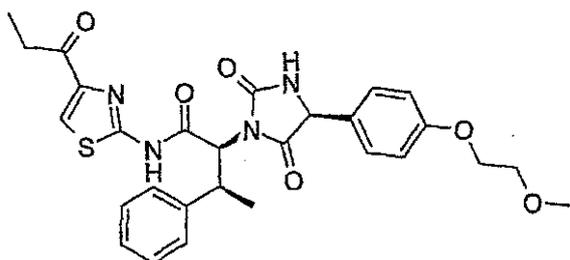
20

【 0 0 9 1 】

e) (2 S , 3 S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを、(2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドの合成からの副産物として単離した。

【化 3 3】

30



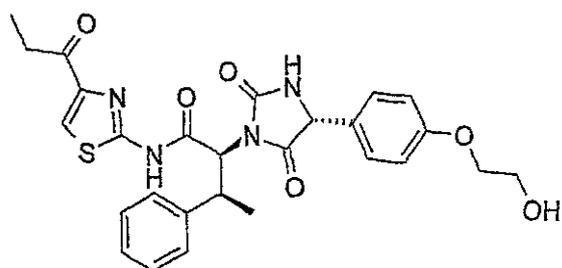
HRMS : 観測値 質量 , 551 . 1692 . 理論値 質量 , 551 . 1959 (M + H) 。

40

【 0 0 9 2 】

f) (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化34】



10

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 2 b において調製した。

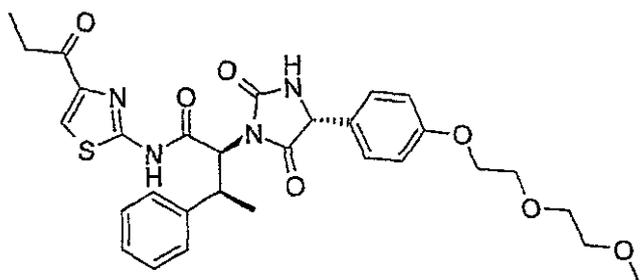
HRMS : 観測値 質量, 537.1804 . 理論値 質量, 537.1803 (M + H)。

【0093】

g) (2S, 3S) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル } - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

20

【化35】



30

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

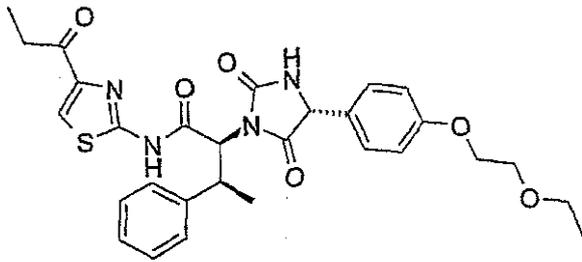
40

HRMS : 観測値 質量, 595.2217 . 理論値 質量, 595.2221 (M + H)。

【0094】

h) (2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 3 6】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - エトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

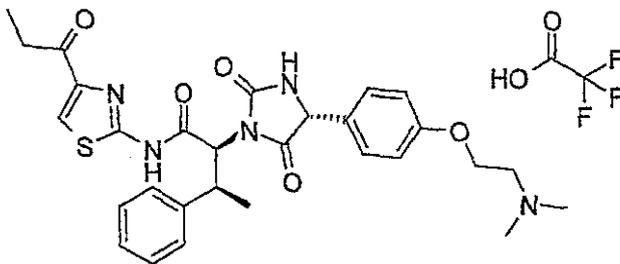
HRMS : 観測値 質量 , 565 . 2120 , 理論値 質量 , 565 . 2116 (M + H) 。

20

【 0 0 9 5 】

i) (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド、トリフルオロ酢酸塩。

【化 3 7】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 2 g における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

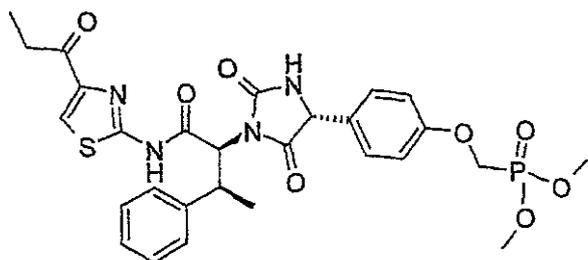
40

HRMS : 観測値 質量 , 564 . 2266 , 理論値 質量 , 564 . 2275 (M + H) 。

【 0 0 9 6 】

j) (4 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - [(1 S , 2 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシメチル) - ホスホン酸ジメチルエステル。

【化38】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - フェノキシメチル } - ホスホン酸ジメチルエステル} - 酢酸 (実施例 1 における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 8 h に記載したように調製した。

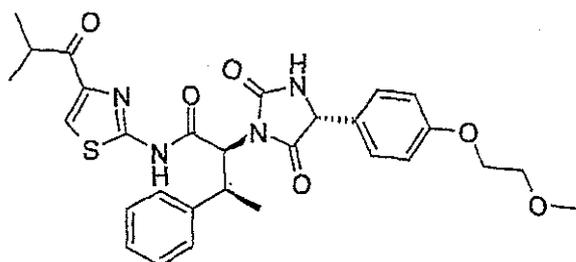
HRMS : 観測値 質量, 615.1670. 理論値 質量, 615.1673 (M + H)。

【0097】

k) (2S, 3S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド。

20

【化39】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 1 d における (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸の合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

40

【0098】

1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - プロパンお - 1 - オン (実施例 1 c における 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノン の代わりに用いた) を、実施例 4 における 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - プロパン - 1 - オンの合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

HRMS : 観測値 質量, 565.2116. 理論値 質量, 565.2116 (M + H)。

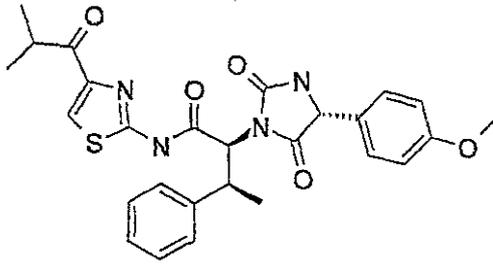
【0099】

l) (2S, 3S) - N - (4 - イソブチリル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル

50

] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 4 0】



10

1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン (実施例 1 c における 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノン の代わりに用いた) を、実施例 4 における 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - プロパン - 1 - オンの合成に関して記載したものと類似の方法で調製した。

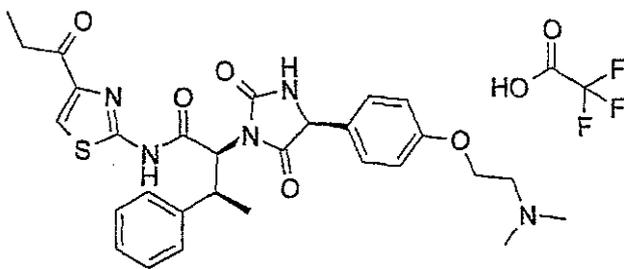
HRMS : 観測値 質量, 521.1852, 理論値 質量, 521.1853 (M + H)。

【0100】

20

m) (2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド、トリフルオロ酢酸。

【化 4 1】



30

(2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを、実施例 5 i において記載した調製における最後の段階の後に、微量異性体として単離した。

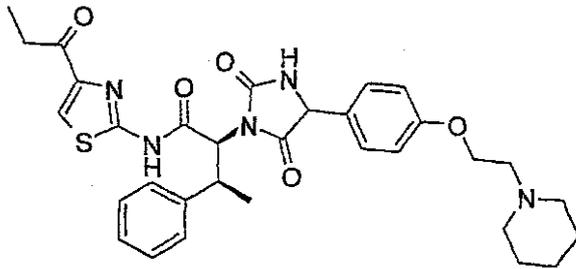
40

HRMS : 観測値 質量, 564.2274, 理論値 質量, 564.2275 (M + H)。

【0101】

n) (2S, 3S) - 2 - { 2, 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 4 2】



10

【 0 1 0 2】

(1) 乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (35 mL) 中の (R) - N - (tert - ブチルオキシカルボニル - (4 - ヒドロキシフェニルグリシン)) (1 g, 3.74 mmol) の溶液を、0 で水素化ナトリウム (鉱油中で 60% の懸濁液) (470 mg, 11.97 mmol) を用いて処理した。10 分後に、反応混合物を室温まで温め、その温度で更に 10 分間攪拌し、その後 1 - (2 - クロロエチル) ピペリジン塩酸塩 (720 mg, 2.93 mmol) 及びヨウ化カリウム (310 mg, 1.87 mmol) で処理した。15 分間の攪拌後に、追加の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) を添加し、得られたスラリーを 27.5 時間攪拌した。その後、反応混合物を酢酸エチルと水の間に分配し、水層を 1 N の塩酸水溶液で pH = 7 に調節した。その後、水層を凍結乾燥して固体の残留物を得、それをテトラヒドロフランに懸濁し、ろ過した。その固体をテトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) (2x) で洗い、混合したる液を濃縮して、粗 (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (1.9 g) を得た。それは、更なる生成をせずに直ちに用いた。

20

【 0 1 0 3】

(2) (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (740 mg, ~1.96 mmol) を、テトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、0 で (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド (250 mg, 0.78 mmol) (実施例 4 に記載のように調製した) を添加し、その後 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (180 mg, 0.94 mmol) を添加した。反応混合物を、室温までゆっくりと温めた。3.5 時間の攪拌後に、追加の (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (320 mg, ~0.85 mmol) を反応混合物に添加した。更に 1.5 時間の攪拌の後に、追加のアリコートの (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (300 mg, ~0.82 mmol) を、追加の 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (90 mg, 4.72 mmol) と共に反応混合物に添加した。更に 1 時間の室温での攪拌の後に、反応混合物を酢酸エチルと塩水の間で分配し、有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そして得られた残留物を、最初に酢酸エチルで溶出し、その後 0 ~ 10% のメタノールを含むジクロロメタンを用いて濃度勾配溶出をする、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体として、{(R) - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピルカルバモイル] - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - メチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルが得られた (120 mg, 24%)。

30

40

HRMS : 観測値 質量, 678.3323 . 理論値 質量, 678.3320 (M +

50

H)。

【0104】

(3) { (R) - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピルカルバモイル] - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - メチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (110 mg、0.16 mmol) を、0 でジクロロメタン (5 mL) 中のトリフルオロ酢酸の 30% v/v 溶液に溶解した。1.5 時間の攪拌の後に、反応混合物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を固体重炭酸ナトリウムの添加により pH = 8 に調節した。水層を再び酢酸エチル (2x) で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗 (2S, 3S) - 2 - { (R) - 2 - アミノ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アセチルアミノ } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを得た。それは、更なる精製をせずに直ちに用いた。

10

【0105】

(4) 粗 (2S, 3S) - 2 - { (R) - 2 - アミノ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - アセチルアミノ } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド (~0.16 mmol) を、ジイソプロピルエチルアミン (142 μL、105 mg、0.81 mmol) を含むテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、0 でテトラヒドロフラン (15 mL) 中のジホスゲン (14 μL、23 mg、0.12 mmol) の溶液にカニューレにより移した。反応混合物を 20 分間攪拌し、その後酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、最初に酢酸エチルで溶出し、その後 0 ~ 10% のメタノールを含むジクロロメタンを用いて濃度勾配溶出をする、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。過剰のヘキサンを用いてジクロロメタンから単離した沈殿は、白色の固体として (2S, 3S) - 2 - { 2,5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミドを与えた (26 mg、27%)。

20

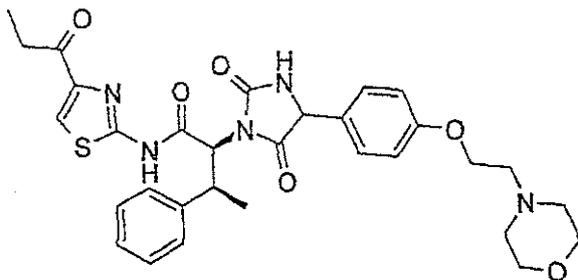
HRMS : 観測値 質量, 604.2591 . 理論値 質量, 604.2588 (M + H)。

30

【0106】

O) (2S, 3S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2,5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化43】



40

【0107】

乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (70 mL) 中の (R) - N - (tert - ブチルオキシカルボニル - (4 - ヒドロキシフェニルグリシン)) (1 g、3.74 mmol) の

50

溶液を、0 で水素化ナトリウム（鉱油中で60%の懸濁液）（470 mg、11.97 mmol）で処理した。10分後に、反応混合物を室温まで温め、更にその温度で10分間攪拌し、その後N-（2-クロロエチル）モルホリン塩酸塩（720 mg、2.93 mmol）及びヨウ化カリウム（61 mg、0.37 mmol）で処理した。反応混合物を周囲温度で27.5時間攪拌し、その後酢酸エチルと水の間に分配させた。水層を、1Nの塩酸水溶液でpH=7に調節した。その後、水層を凍結乾燥して固体の残留物を得、それをテトラヒドロフランに懸濁し、ろ過した。その固体をテトラヒドロフラン（2×）で洗い、混合したる液を濃縮し、粗（R）-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニル]-酢酸を得た。それは、更なる精製をせずに直ちに用いた。

10

【0108】

（2）（R）-tert-ブトキシカルボニルアミノ-[4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニル]-酢酸（~2.93 mmol）をテトラヒドロフラン（60 mL）に溶解し、0 で（2S, 3S）-2-アミノ-3-フェニル-N-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-ブチルアミド（500 mg、1.58 mmol）（実施例4に記載のように調製した）を添加し、その後1-[3-（ジメチルアミノ）プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（600 mg、3.12 mmol）を添加した。反応混合物を室温までゆっくりと温めた。5.5時間の攪拌後に、反応混合物を酢酸エチルと塩水の間で分配し、有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、最初に酢酸エチルで溶出し、その後0~10%のメタノールを含むジクロロメタンを用いて濃度勾配溶出をする、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。白色の固体として、{（R）-[4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニル]-[（1S, 2S）-2-フェニル-1-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル）-プロピルカルバモイル]-メチル}-カルバミン酸-tert-ブチルエステルを得た（146 mg、14%）。

20

HRMS：観測値 質量，680.3118．理論値 質量，680.3113（M+H）。

【0109】

（3）{（R）-[4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニル]-[（1S, 2S）-2-フェニル-1-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イルカルバモイル）-プロピルカルバモイル]-メチル}-カルバミン酸-tert-ブチルエステル（0.19 mmol）を、0 でジクロロメタン（5 mL）中のトリフルオロ酢酸の30% v/v 溶液に溶解した。2時間の攪拌後に、反応混合物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を、固体の重炭酸ナトリウムによりpH=8に調節した。水層を、再び酢酸エチル（2×）で抽出した。混合した有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過紙、減圧下で濃縮して、粗（2S, 3S）-2-（R）-2-アミノ-2-[4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニル]-アセチルアミノ}-3-フェニル-N-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-ブチルアミドを得た。これは、更なる精製をせずに直ちに用いた。

30

【0110】

（4）粗（2S, 3S）-2-（R）-2-アミノ-2-[4-（2-モルホリン-4-イル-エトキシ）-フェニル]-アセチルアミノ}-3-フェニル-N-（4-プロピオニル-チアゾール-2-イル）-ブチルアミド（~0.19 mmol）を、ジソプロピルエチルアミン（160 μL、122 mg、0.94 mmol）を含むテトラヒドロフラン（10 mL）中に溶解し、0 でテトラヒドロフラン（15 mL）中のジホスゲン（16 μL、26 mg、0.13 mmol）の溶液にカニューレにより移した。反応混合物を20分間攪拌し、その後酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中の0~100%酢酸エチルで濃度勾配溶出をするシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、単離した物質を更に、酢酸エチルで溶出するシリカゲルを用いた予備薄層クロマトグラフ

40

50

イーにより精製した。過剰のヘキサンを用いたジクロロメタンからの単離した生成物の沈殿により、オフホワイトの固体として (2S, 3S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミドを得た (32 mg、29%)。

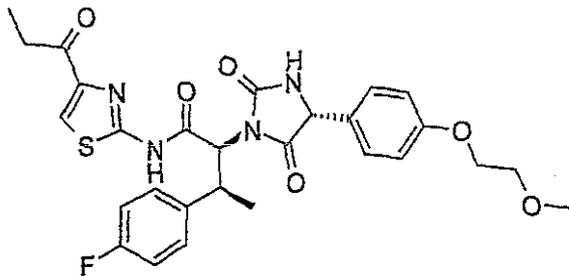
HRMS : 観測値 質量, 606.2384 . 理論値 質量, 606.2381 (M + H)。

【 0 1 1 1 】

p) (2S, 3S) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - N - (4 - プロピロニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド。

10

【 化 4 4 】



20

(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 酪酸を、実施例 3 に記載した (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ペンタン酸の合成と類似の方法により調製した。

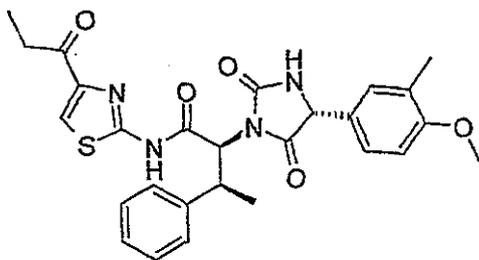
HRMS : 観測値 質量, 569.1866 . 理論値 質量, 569.1865 (M + H)。

【 0 1 1 2 】

q) (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド。

30

【 化 4 5 】



40

【 0 1 1 3 】

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 酢酸を、実施例 8 g に記載したように調製した。

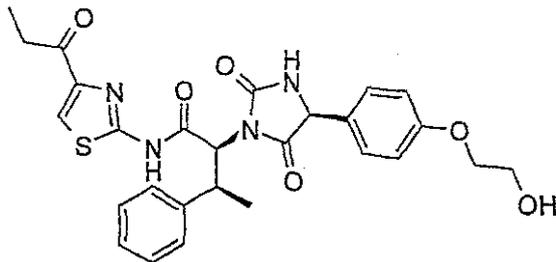
HRMS : 観測値 質量, 543.1672 . 理論値 質量, 543.1672 (M + H)。

【 0 1 1 4 】

50

r) (2S, 3S) - 2 - { (S) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 4 6】



10

(R) - 4 - ヒドロキシフェニルグリシンの代わりに (S) - 4 - ヒドロキシフェニルグリシンを用いたことを除いて、(2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド (実施例 5 f) と類似の方法において調製した。

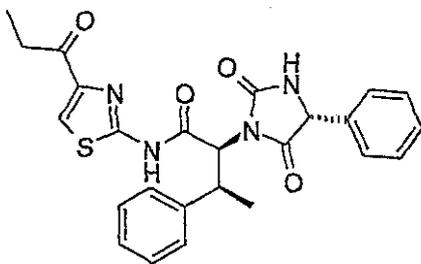
20

HRMS : 観測値 質量, 537.1802 . 理論値 質量, 537.1803 (M + H)。

【0115】

s) (2S, 3S) - 2 - ((R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 4 7】



30

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - フェニルグリシンを用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

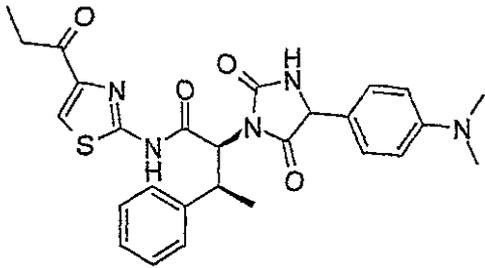
40

HRMS : 観測値 質量, 477.1595 . 理論値 質量, 477.1591 (M + H)。

【0116】

t) (2S, 3S) - 2 - [4 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 4 8】



10

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - 酢酸を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

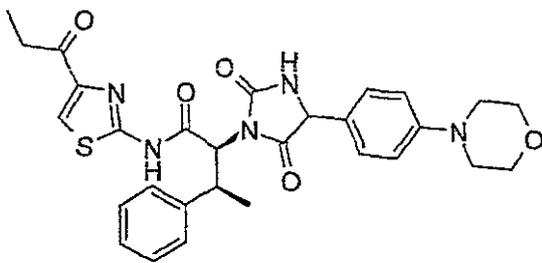
HRMS : 観測値 質量, 520.2015. 理論値 質量, 520.2013 (M + H)。

【0117】

u) (2S, 3S) - 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

20

【化 4 9】



30

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシの代わりに、tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 酢酸を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 酢酸、4 - チオメチルベンズアルデヒドの代わりに 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアルデヒドを用いたことを除いて、実施例 9、段階 1 に記載したのと類似の方法で調製した。4 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアルデヒドを、以下のように調製した：

40

【0118】

2 - (4 - ヨード - フェニル) - [1, 3] ジオキソラン (960 mg, 3.477 mmol)、18 - クラウン - 6 エーテル (1.021 g, 3.85 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) - クロロホルム付加化合物 (36.35 mg, 0.0348 mmol)、rac - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 - 1' - ビナフチル (65.54 mg, 0.104 mmol) 及びナトリウム - t - ブトキシド (447.9 mg, 4.52 mmol) の混合物を、アルゴンで完全に脱ガスした。この混合物にアルゴン下で、乾燥テトラヒドロフラン (8 mL) 中の新たに蒸留したモルホリン (324.6 mg, 3.651 mmol) のアルゴン脱ガス溶液を添加した。それを室温で 2 時間攪拌し、その後 2 時間還流するために加熱した。この混合物を室温まで

50

冷却し、酢酸エチル（50 mL）中に取り入れ、水（3 × 50 mL）で洗い、酢酸エチル（50 mL）で逆抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、残留物を濃縮した（1.06 g）。残留物を、ヘキサン中の0～25%の酢酸エチルで5%段階において濃度勾配溶出する、メタノール非活性化シリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーにより精製した。4 - (4 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イル - フェニル) - モルホリンを、ヘキサン中の20～25%酢酸エチルを用いてカラムから溶出した。濃縮により、4 - (4 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イル - フェニル) - モルホリンを黄褐色の固体として得た（690 mg、84.3%）。

【0119】

メタノール（5 mL）中の4 - (4 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イル - フェニル) - モルホリン（690 mg、2.933 mmol）を、10滴の濃縮塩酸水溶液を用いて処理した。この混合物を、室温で1時間撹拌した。この溶液に、5滴の水を添加し、周囲温度で2時間撹拌を継続した。その後、この溶液を酢酸エチル（50 mL）中に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウム（2 × 50 mL）で洗い、酢酸エチル（2 × 50 mL）抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、黄褐色のろう状の固体として4 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアルデヒドを得た（550 mg、98%）。

10

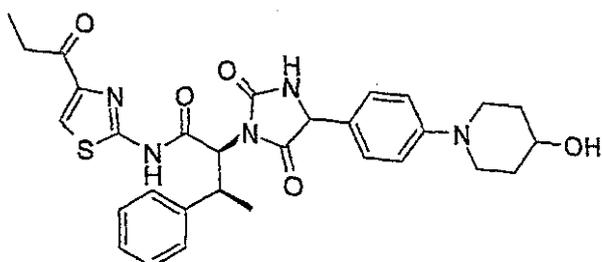
HRMS：観測値 質量，562.2120．理論値 質量，562.2119（M + H）。

【0120】

v) (2S, 3S) - 2 - {4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

20

【化50】



30

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。モルホリンの代わりにピペリジン - 4 - オールを用いたことを除いて、実施例5uに記載のものと類似の方法において、tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 酢酸を調製した。

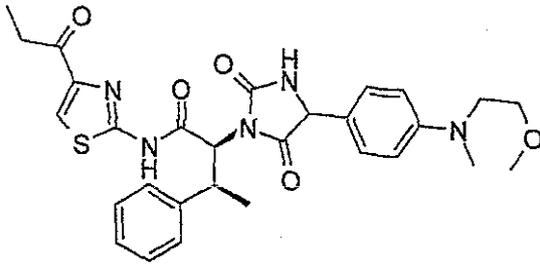
40

HRMS：観測値 質量，576.2275．理論値 質量，576.2275（M + H）。

【0121】

w) (2S, 3S) - 2 - (4 - {4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル} - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化 5 1】



10

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに、tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - 酢酸を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。モルホリンの代わりに (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミンを用いることを除いて、実施例 5 u に記載したものと類似の方法において、tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - 酢酸を調製した。

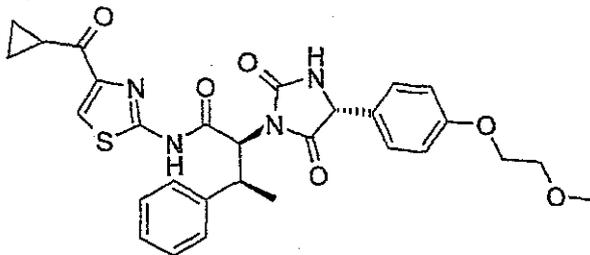
HRMS: 観測値 質量, 564.2279. 理論値 質量, 564.2275 (M + H)。

20

【0122】

x) (2S, 3S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 5 2】



30

段階 4 における塩化エチルマグネシウムの代わりに塩化シクロプロピルマグネシウムを用いたこと、及び (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

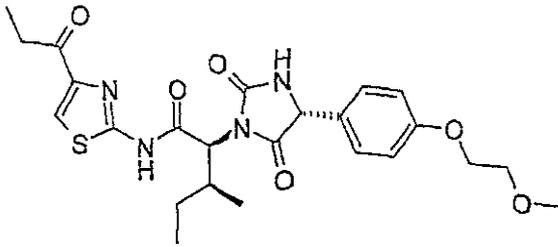
40

HRMS: 観測値 質量, 563.1955. 理論値 質量, 563.1959 (M + H)。

【0123】

y) (2S, 3S) - 2 - { 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタン酸 (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - アミド。

【化 5 3】



10

(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

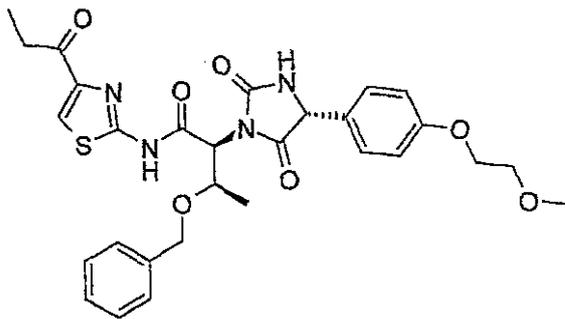
HRMS : 観測値 質量, 503.1961 . 理論値 質量, 503.1959 (M + H) 。

20

【 0 1 2 4 】

z) (2 S , 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - N - (4 - プロピオン - チアゾール - 2 - イル) - プチルアミド。

【化 5 4】



30

(2 S , 3 S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2 S , 3 R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸を用いたこと、及び (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 4 に記載のように調製した。

40

HRMS : 観測値 質量, 581.2063 . 理論値 質量, 581.2065 (M + H) 。

【 0 1 2 5 】

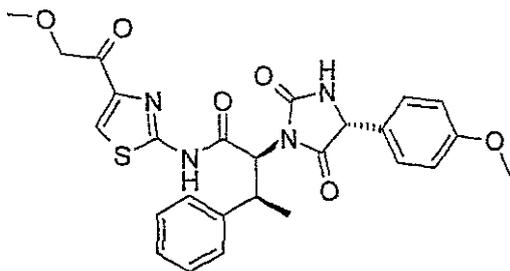
実施例 6

(2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - メトキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン -

50

1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 5 5】



10

【0126】

(1) アセトニトリル (250 mL) 中の [4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 - tert - ブチルエステル (17.0 g、59.2 mmol) (実施例 4 a ~ 4 c に記載のように調製した) の溶液に、室温で炭酸カリウム (40.8 g、295.2 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1.4 g、11.5 mmol) を添加し、その後ジ - tert - ブチルジカーボネート (27.1 g、124.2 mmol) を添加した。12 時間の攪拌後、反応物をセライトを通してろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン中の 30% から最大で 40% の酢酸エチルで濃度勾配溶出をするシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、[4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - チアゾール - 2 - イル] - ビス - (カルバミン酸 - tert - ブチルエステル) (20.1 g、88% の収率) を得た。

20

【0127】

(2) - 78 に冷やした無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中のリチウムジイソプロピルアミド (13.3 g、124.1 mmol) の溶液に、- 78 で無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中のメトキシ酢酸メチル (12.9 g、124.3 mmol) を液滴により添加した。この混合物を、- 78 で 15 分間攪拌した。無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の [4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - チアゾール - 2 - イル] - ビス - (カルバミン酸 - tert - ブチルエステル) (6.0 g、15.5 mmol) を、- 78 で液滴によりアニオンに添加した。この混合物を、30 分間攪拌し、その後飽和重炭酸ナトリウム水溶液で冷却し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を、ヘキサ中の 10% から最大で 30% の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。3 - (2 - ビス - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステルを、白色の泡として得た (1.54 g、23%)

30

【0128】

(3) ジクロロメタン (15 mL) 中の 3 - (2 - ビス - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル (1.54 g、3.6 mmol) の溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (7.2 mL) を添加した。この反応を室温まで温め、4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を酢酸エチルで抽出し、混合した抽出物を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、油として 3 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステルを得た (800 mg、97% の収率)。

40

【0129】

(4) テトラヒドロフラン (25 mL) 中の 3 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピオン酸メチルエステル (765 mg、3.3 m

50

mol) の溶液に、室温で 1 M の水酸化ナトリウム水溶液 (4 . 9 m l 、 4 . 0 m m o l) を添加した。この混合物を 2 時間攪拌し、その後 0 °C まで冷却した。1 N の硫酸水溶液 (3 3 m l 、 3 3 . 2 m m o l) を添加し、その混合物を 4 0 °C まで 3 0 分間温めた。その後、反応混合物を 0 °C まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にした。懸濁液を酢酸エチルで抽出し、混合した有機抽出物を水、塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物を、7 : 3 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油として 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - エタノンを得た (2 4 0 m g 、 4 2 % の収率) 。

【 0 1 3 0 】

実施例 1 に記載したものと類似の方法において、(2 S , 3 S) - N - [4 - (2 - メトキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミドを、1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシ - エタノンから調製した。

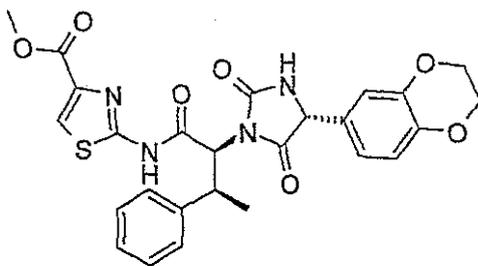
H R M S : 観測値 質量 , 5 0 7 . 2 8 8 8 . 理論値 質量 , 5 0 7 . 2 8 8 7 (M + H) 。

【 0 1 3 1 】

実施例 7

2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【 化 5 6 】



【 0 1 3 2 】

(1) メタノール (4 0 0 m l) 中の 2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (3 8 g) (実施例 4 に記載のように調製した) を、氷浴中で冷却し、それに 2 5 % のナトリウムメトキシドを 0 . 5 時間にわたって添加した。氷浴を 0 . 5 時間後に除去した。少量の不溶性 (i s o l u b l e) 物質をろ過により除去し、黄色の溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、この反応混合物を濃縮して過剰のメタノールを除去した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で p H = 9 . 0 まで塩基性にし、1 : 1 のエーテル / テトラヒドロフラン (3 x 2 0 0 m l) で抽出した。混合した有機抽出物を水で洗った。有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残留溶媒をいくらか含む淡黄色の固体を得た。固体をヘキサン中に懸濁し、5 . 5 c m の漏斗上でろ過し、その後減圧下で乾燥して、淡黄色の固体として 2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (1 5 . 6 g) を得た。

【 0 1 3 3 】

(2) N , N - ジメチルホルムアミド (8 m l) 中の 2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 5 7 g 、 3 . 6 2 m m o l) 及び (2 S , 3 S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸 (A c r o s) (1 . 0 1 g 、 3 . 6 2 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 5 9 g 、 4 . 3 4 m

10

20

30

40

50

mol) 及び O - ベンゾトリアゾール (benzotrazol) - 1 - イル - N , N , N ' , N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (1 . 6 5 g 、 4 . 3 4 mmol) を、周囲温度で 2 4 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗い、乾燥させた (硫酸マグネシウム) 。溶媒の蒸発及びジクロロメタン中の 0 . 2 ~ 1 . 5 % のメタノールを用いた濃度勾配溶出するシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィにより、2 - ((2 S , 3 S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 6 5 g 、 4 3 %) を得た。

【 0 1 3 4 】

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 6 5 g 、 1 . 5 4 mmol) を、氷浴中のジクロロメタン (5 mL) に混合した。トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、その溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物をエーテルにより沈殿させた。この混合物を 1 0 分間激しく攪拌し、その後ろ過した。この固体を重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム) 。溶媒の蒸発により、2 - ((2 S , 3 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 3 5 g 、 7 1 %) を得た。

10

【 0 1 3 5 】

2 - ((2 S , 3 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 2 5 5 g 、 0 . 8 0 mmol) 、 (2 R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸 (Bohme , E . H . W . et al . , J . Med . Chem . 1 9 8 0 , 2 3 , 4 0 5 - 4 1 2 の手順に従って調製した) 、 O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (0 . 3 6 4 g 、 0 . 9 6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 6 mol 、 3 . 2 mmol) を、氷浴中の N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中に溶解した。N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 1 3 g 、 9 . 6 mmol) を、液滴により添加した。攪拌を 0 で 3 0 分間継続した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及び塩水で洗った。有機層を等体積のジクロロメタンで希釈し、最上部に硫酸ナトリウムの層を有するシリカゲルのパッドを通してろ過し、1 : 1 の酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出した。溶媒の蒸発により白色の固体を得、それをエーテル / ヘキサンを用いた粉末にし、粗 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 4 9 g) を得た。

20

30

【 0 1 3 6 】

(5) 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 4 9 g 、 0 . 8 0 mmol) を氷浴中のジクロロメタン (8 mL) 中で攪拌した。トリフルオロ酢酸 (8 mL) を添加し、その溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発し、残留物をヘキサン / エーテルで沈殿させた。この混合物を 1 0 分間激しく攪拌し、その後ろ過した。得られた固体を、重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を塩水で洗い、乾燥させた (硫酸ナトリウム) 。溶媒の蒸発により、2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 2 - アミノ - 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0 . 3 8 4 g 、 9 4 %) を得た。

40

【 0 1 3 7 】

50

テトラヒドロフラン (7.5 mL) 中の 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - アミノ - 2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0.380 g, 0.75 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL, 3 mmol) の溶液を、トルエン (7.5 mL) とテトラヒドロフラン (7.5 mL) の混合物中のジホスゲン (0.48 mL, 4 mmol) の溶液に、0 で 10 分間添加した。この混合物を 0 で 20 分間攪拌し、その後酢酸エチルで希釈した。この混合物を水、塩水で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) した。溶媒の蒸発及びジクロロメタン中の 0.2 ~ 1 % のメタノールで濃度勾配溶出するシリカゲル上での残留物のクロマトグラフィーにより、(2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (0.22 g, 55 %) を得た。

10

HRMS : 観測値 質量, 537.1438 . 理論値 質量, 537.1439 (M + H)。

【0138】

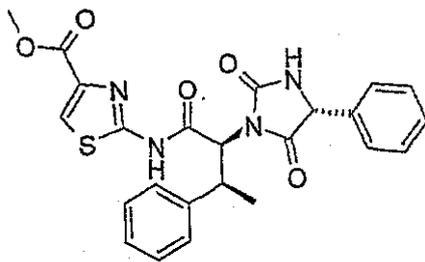
実施例 8

実施例 7 に記載のものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((R) - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - ブチリルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

20

【化 57】



30

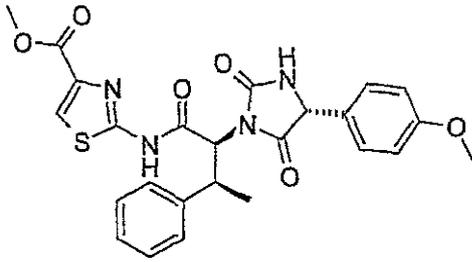
$C_{24}H_{22}N_4O_5S \cdot 0.2 C_6H_{14}$ に関する分析 (Anal.) 理論値 : C, 61.05 ; H, 5.04 ; N, 11.30 ; S, 6.47 . 観測値 : C, 61.27 ; H, 5.25 ; N, 10.95 ; S, 6.10 .

【0139】

b) 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

40

【化58】



10

実施例7(段階4)における(2R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-酢酸の代わりに、(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシン(Hyun, M. H.; Cho, Y. K. et al. J. L J q. Chrom. & Re I. Techno 1. 2002, 25, 573-588.)を用いた。

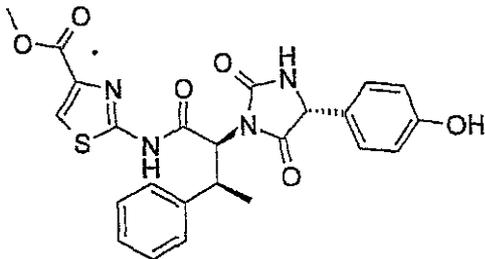
HRMS: 観測値 質量, 509.1485. 理論値 質量, 509.1490 (M+H)。

【0140】

20

c) 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-ヒドロキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化59】



30

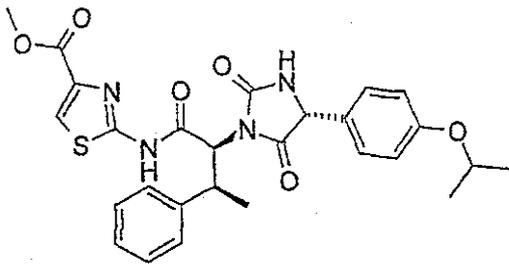
HRMS: 観測値 質量, 495.1334. 理論値 質量, 495.1333 (M+H)。

【0141】

40

d) 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル。

【化 6 2】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (1 - メチル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 8 e における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル } - 酢酸の合成に関する記載のものと類似の方法で調製した。

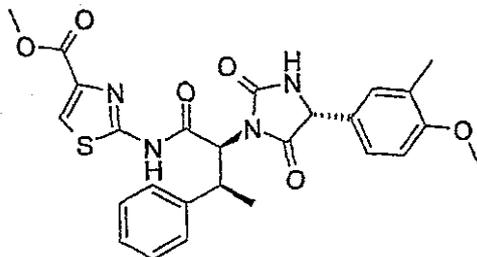
H R M S : 観測値 質量 , 537 . 1803 . 理論値 質量 , 537 . 1803 (M + H) 。

20

【 0 1 4 4 】

g) 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - プチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 6 3】



30

【 0 1 4 5 】

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 酢酸を以下のように調製した。

(1) - 78 で窒素下において、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 酢酸 (5 . 04 g , 27 . 97 mmol) 及びトリエチルアミン (3 . 9 mL , 27 . 97 mmol) の溶液に、トリメチルアセチル塩化物 (3 . 44 mL , 27 . 97 mmol) を添加した。反応混合物を - 78 で 10 分間、0 で 1 時間攪拌し、その後 - 78 に再び冷却した。同時に、- 78 で窒素下において、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (R) - (+) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン (4 . 96 g , 27 . 97 mmol) の溶液で充填した別のフラスコに、n - プチルリチウム (14 mL , 28 mmol , ヘキサン中で 2 M) の溶液を液滴により添加した。第二の反応混合物を - 78 で 20 分間攪拌し、その後 - 78 で混合した無水物を含む第一の反応フラスコ中にカニューレにより移した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後室温まで温め、18 時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム

40

50

水溶液 (200 mL) で冷却し、減圧下で元の体積の約半分まで濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。残った混合物を酢酸エチル (2 × 250 mL) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、1 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の油として (R) - 4 - ベンジル - 3 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - アセチル] - オキサゾリジン - 2 - オンを得た (8 . 5 g、89 %)。

【 0 1 4 6 】

(2) - 7 8 で窒素下において乾燥テトラヒドロフラン (1 2 0 m L) 中の (R) - 4 - ベンジル - 3 - [2 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - アセチル] - オキサゾリジン - 2 - オン (8 . 5 g、5 m m o l) の溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (3 6 m L、3 2 . 6 m m o l、テトラヒドロフラン中で 0 . 9 1 M) を添加した。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、その後 - 7 8 でテトラヒドロフラン (8 0 m L) 中の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド (8 . 8 g、2 8 . 6 m m o l) の予冷した溶液をカニューレで液滴により添加した。反応混合物を - 7 8 で 1 . 5 時間攪拌し、その後酢酸 (5 . 4 当量、8 . 2 g、1 3 6 m m o l) を添加した。反応混合物を水浴中で 3 5 まで温め、2 時間攪拌した。その時間の間、薄層クロマトグラフィーによる分析は、主成分としての所望の生成物の形成を示した。反応混合物をより小さい体積まで濃縮し、その後水に注ぎ、酢酸エチル (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物を、2 : 1 のジクロロメタン / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油として (R) - 3 - [(R) - 2 - アジド - 2 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - アセチル] - 4 - ベンジル - オキサゾリジン - 2 - オンを得た (8 . 0 g、84 %)。

【 0 1 4 7 】

(3) 酢酸エチル (1 0 0 m L) 中の (R) - 3 - [(R) - 2 - アジド - 2 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - アセチル] - 4 - ベンジル - オキサゾリジン - 2 - オン (8 g、2 1 m m o l) 及びジ - t e r t - ブチルジカーボネート (9 . 2 g、4 2 m m o l) の溶液に、窒素下で木炭上の 1 0 % のパラジウム (3 g) を添加した。得られた懸濁液を、窒素下において 5 5 p s i の圧力で P a r r 装置中において 2 4 時間激しく振盪した。その後、この混合物をセライトの短いパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。残留物を、1 : 4 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油として [(R) - 2 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを得た (6 . 0 5 g、63 %)。

【 0 1 4 8 】

- 1 0 で、4 : 1 のテトラヒドロフラン / 水 (2 0 0 m L) 中の [(R) - 2 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (6 . 0 5 g、1 3 . 3 m m o l) の溶液に、3 0 % の過酸化水素水溶液 (1 5 m L、1 3 3 m m o l) 及び水 (2 0 m L) 中の水酸化リチウム一水和物 (1 . 6 3 g、4 0 m m o l) を連続的に添加した。反応混合物を - 1 0 で攪拌し、反応の進行を薄層クロマトグラフィーにより観察した。4 時間後、薄層クロマトグラフィーは、出発物質のほぼ完全な消費を示した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) を添加した。この混合物を減圧下で元の体積の半分まで濃縮し、テトラヒドロフランを除去し、その後ジクロロメタン (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。水層を分離し、クエン酸水溶液で p H = 4 まで酸性化し、酢酸エチル (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥して、白色の泡として、(R) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 酢酸を得た (2 . 2 g、58 %) を得た。

10

20

30

40

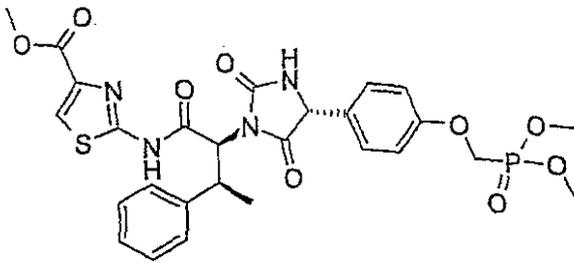
50

HRMS : 観測値 質量, 523.1646 . 理論値 質量, 523.1646 (M + H)。

【0149】

h) 2 - ((2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (ジメトキシ - ホスホリルメトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化64】



10

tert - ブトキシカルボニルアミノ - [(R) - 4 - (ジメトキシ - ホスホリルメトキシ) - フェニル] - 酢酸を、以下のように調製した。

20

【0150】

垂リン酸ジメチル (2.0 g, 18.2 mmol)、パラホルムアルデヒド (574 mg, 19.1 mmol) 及びトリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol) を混合し、70 °C まで加熱して、透明な液体を得た。1時間後に、この反応を冷却し、減圧下一晩濃縮して、粗ヒドロキシメチル - ホスホン酸ジメチルエステルを得た (2.5 g)。

【0151】

(2) - 20 °C で、無水ジクロロメタン (50 mL) 中のヒドロキシメチル - ホスホン酸ジメチルエステル (2.9 g, 14.5 mmol) の溶液に、ピリジン (1.4 mL, 16.7 mmol) を添加し、その後トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.7 mL, 15.9 mmol) を添加した。0 °C での0.5時間の攪拌後に、混合物を、シリカゲルの薄層を有するセライトを通してろ過した。ろ液を、冷たい1.0 Nの塩酸水溶液、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、油としてトリフルオロ - メタンスルホン酸ジメトキシ - ホスホリルメチルエステル (2.1 g, 53%) を得た。

30

【0152】

(3) 水酸化ナトリウム (18.9 mg, 0.79 mmol) を、氷浴中における無水ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 酢酸 (1.0 mg, 0.37 mmol) に添加した。この混合物を室温まで温め、その後トリフルオロ - メタンスルホン酸ジメトキシ - ホスホリルメチルエステル (122 mg, 0.45 mmol) を添加した。攪拌を、室温で一晩継続した。反応物を0.2 Mの塩酸水溶液 (10 mL) 中に注ぎ、この混合物を酢酸エチルで抽出した。混合した抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の蒸発により、tert - ブトキシカルボニルアミノ - [(R) - 4 - (ジメトキシ - ホスホリルメトキシ) - フェニル] - 酢酸 (120 mg, 83% の収率) を得た。

40

HRMS : 観測値 質量, 617.1459 . 理論値 質量, 617.1466 (M + H)。

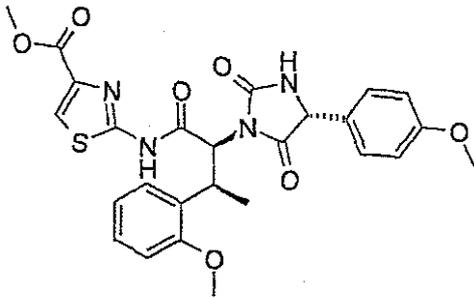
【0153】

i) 2 - { (2S, 3S) - 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (4 - メ

50

トキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾールカルボン酸メチルエステル。

【化 6 5】



10

(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (2 - メトキシ - フェニル) - 酪酸を、実施例 3 に記載した (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ペンタン酸の合成と類似の方法において調製した。

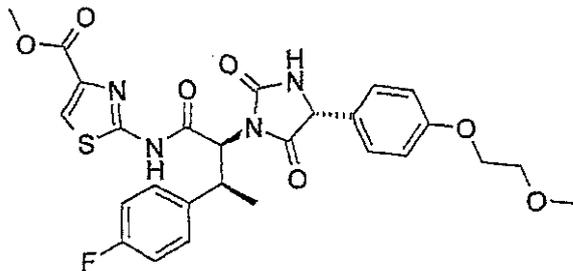
HRMS : 観測値 質量, 539.1591. 理論値 質量, 539.1595 (M + H)。

20

【0154】

j) 2 - ((2S, 3S) - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 6 6】



30

(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 酪酸を、実施例 3 に記載した (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - ペンタン酸の合成と類似の方法において調製した。

【0155】

40

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 7 (段階 d) における (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに用いた) を、実施例 2 b における (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - {4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 酢酸の合成のために記載したものと類似の方法において調製した。

HRMS : 観測値 質量, 571.1655. 理論値 質量, 571.1657 (M + H)。

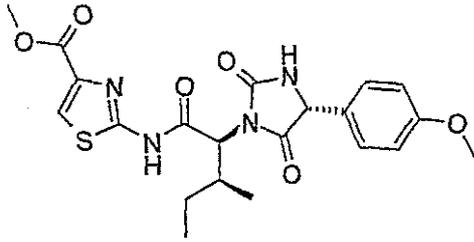
【0156】

k) 2 - {(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2,

50

5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 6 7】



10

段階 2 における (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに、(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、段階 4 における (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン (実施例 1、段階 5 に記載したように調製した) を用いたことを除いて実施例 7 に記載したように調製した。

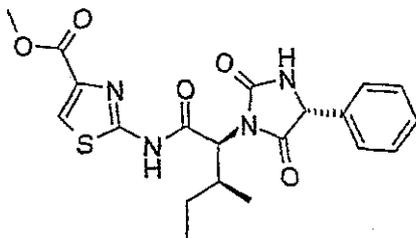
20

HRMS : 観測値 質量, 483.1312. 理論値 質量, 483.1309 (M + Na)。

【0157】

I) 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((R) - 2, 5 - ジオキソ - 4 - フェニル - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ] - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 6 8】



30

段階において (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び段階 4 において (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - フェニルグリシンを用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

40

HRMS : 観測値 質量, 453.1205. 理論値 質量, 453.1203 (M + Na)。

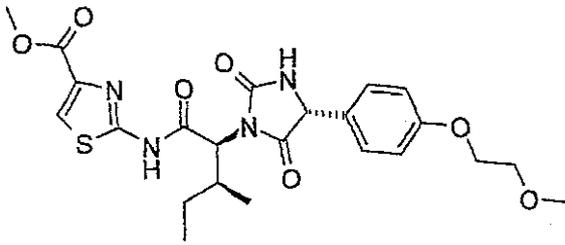
【0158】

m) 2 - ((2S, 3S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - ペンタノ

50

イルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 6 9】



10

段階 2 において (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び段階 4 において (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

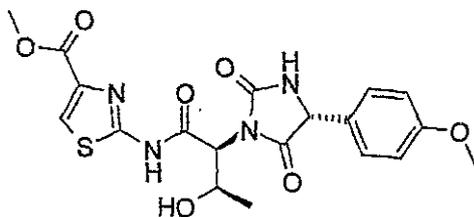
20

HRMS : 観測値 質量, 505.1758. 理論値 質量, 505.1752 (M + H)。

【0159】

n) 2 - { (2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 7 0】



30

段階 2 において (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸を用いたこと、及び段階 4 において (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン (実施例 1、段階 5 に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンとの反応の前に、両方の tert - ブチル基を、塩化メチレン中の 1 : 1 v / v のトリフルオロ酢酸を用いて、約 30 分間 0 で 2 - ((2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルから除去した。溶媒を除去した後、化合物を塩化メチレン中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗った。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その後、得られた粗生

40

50

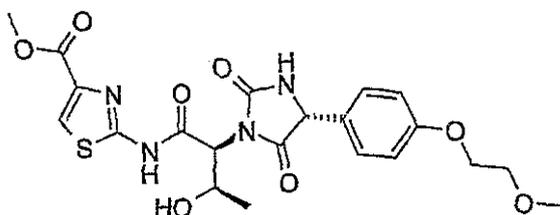
成物を更なる精製をせずに用いた。

HRMS：観測値 質量，449.1125．理論値 質量，449.1126 (M + H)。

【0160】

o) 2 - ((2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - イル} - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化71】



10

段階2における(2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに(2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸を用いたこと、及び段階4における(2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸(実施例2cに記載のように調製した)を用いたことを除いて、実施例7に記載のように調製した。(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸との反応の前に、約30分間0 で塩化メチレン中の1 : 1 v / vのトリフルオロ酢酸を用いて、2 - ((2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルから両方のブチル基を除去した。溶媒を除去した後に、この化合物を塩化メチレン中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウムで洗った。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、更なる精製をせずに用いた。

20

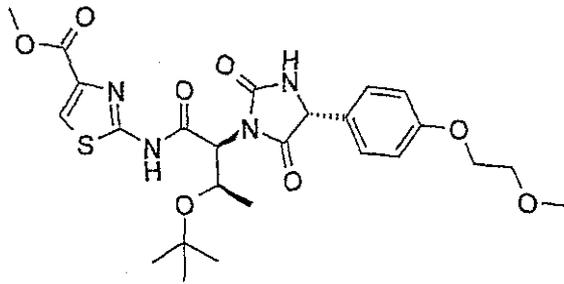
30

HRMS：観測値 質量，515.1210．理論値 質量，515.1207 (M + H)。

【0161】

p) 2 - ((2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 7 2】



10

段階 2 において (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸を用いたこと、及び段階 4 において (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸との反応の前に、約 30 分間 0 で塩化メチレン中の 1 : 2 v / v のトリフルオロ酢酸を用いて、2 - ((2S, 3R) - 3 - tert - ブトキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ブチリルアミノ) - チアゾールカルボン酸から、カルバメート tert - ブチル基を除去した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを、この反応を冷却するために、急速に攪拌した反応溶液に添加した。酢酸エチル及び水を用いた更なる希釈の後に、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウムで洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。

20

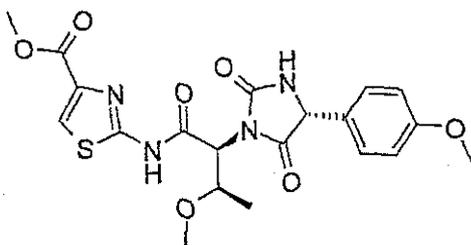
HRMS : 観測値 質量, 549.2015. 理論値 質量, 549.2014 (M + H)。

【0162】

30

q) 2 - { (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - ブチリルアミノ } - チアゾールカルボン酸メチルエステル。

【化 7 3】



40

段階 2 における (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシ - 酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシ

50

ン（実施例 1、段階 5 に記載のように調製した）を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

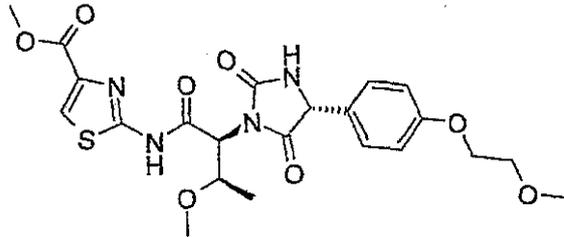
HRMS：観測値 質量，463.1284．理論値 質量，463.1282（M + H）。

【0163】

r) 2 - ((2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化74】

10



20

段階 2 における (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシ - 酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸（実施例 2 c に記載のように調製した）を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

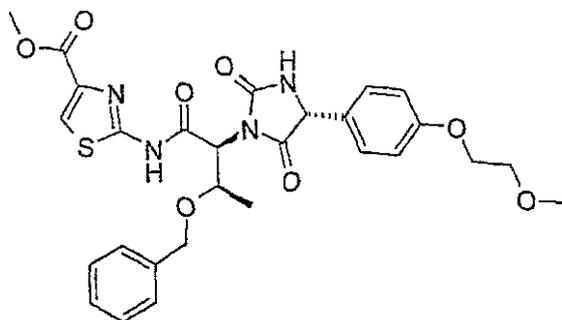
HRMS：観測値 質量，507.1547．理論値 質量，507.1544（M + H）。

【0164】

s) 2 - ((2S, 3R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - ブチリルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化75】

30



40

段階 2 における (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 3 - ベンジルオキシ - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酪酸を用いたこと、段階 4 における (2R) - tert - ブトキシカル

50

ボニルアミノ - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

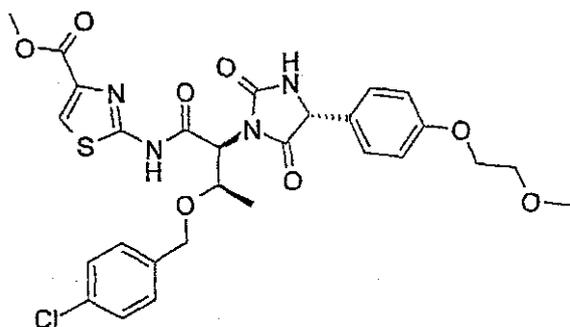
HRMS : 観測値 質量 , 583 . 1860 . 理論値 質量 , 583 . 1857 (M + H) 。

【 0165 】

t) 2 - ((2 S , 3 R) - 3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - ブチルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

10

【 化 7 6 】



20

段階 2 における (2 S , 3 S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2 S , 3 R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 酪酸を用いたこと、及び段階 4 における (2 R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

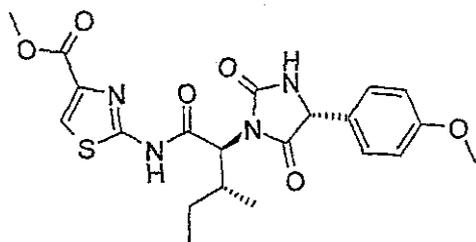
30

HRMS : 観測値 質量 , 617 . 1465 . 理論値 質量 , 617 . 1468 (M + H) 。

【 0166 】

u) 2 - { (2 S , 3 R) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - ペンタノイルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【 化 7 7 】



40

【 0167 】

50

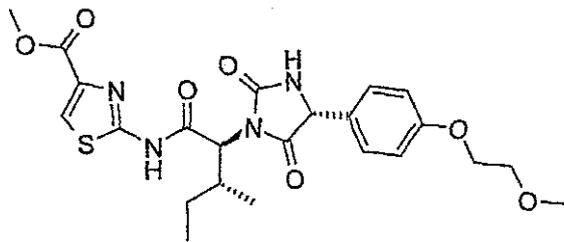
段階 2 における (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシン (実施例 1、段階 5 において記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

HRMS : 観測値 質量, 461.1490 . 理論値 質量, 461.1490 (M + H)。

【0168】

v) 2 - ((2S, 3R) - 2 - {(R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - メチル - ペンタノイルアミン) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化78】



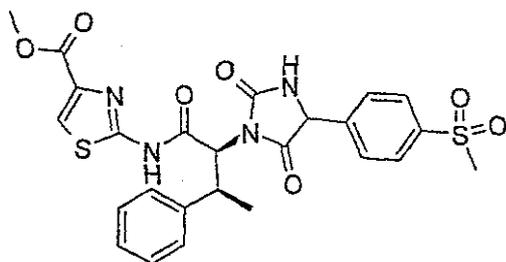
段階 2 における (2S, 3S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸の代わりに (2S, 3R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ペンタン酸を用いたこと、及び段階 4 における (2R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 酢酸の代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 7 に記載のように調製した。

HRMS : 観測値 質量, 505.1754 . 理論値 質量, 505.1752 (M + H)。

実施例 9

2 - {(2S, 3S) - 2 - [4 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ} - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化79】



【0169】

10

20

30

40

50

(1) トリメチルシリルシアン化物 (7 mL、52.5 mmol) 中の 4-チオメチルベンズアルデヒド (2.0 g、13.00 mmol) の溶液を、触媒量のヨウ化亜鉛で処理し、室温で 18 時間撹拌した。その後溶媒を減圧下で除去し、残留物をメタノール (9 mL) 中の 7 N のアンモニア溶液に溶解した。得られた混合物を封管中で 45 において 2 時間加熱し、その後 -20 まで冷却した。沈殿した固体をろ過により回収し、エーテルで洗い、空乾し、その後 6 N の塩酸水溶液に溶解した。この混合物を封管中の 110 において 5 時間加熱し、その後減圧下で濃縮して、固体の残留物を得た。この固体をエーテルを用いて粉末にし、空乾し、ジオキサン中に懸濁した。この懸濁液を、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 及び *tert*-ブチルジカーボネート (3.4 g、15.6 mmol) で処理し、一晚撹拌した。この混合物を、酢酸エチルと 2 N の塩酸水溶液の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、その固体残留物をヘキサンを用いて粉末にして、黄色/茶色の固体として、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メチルスルファニル-フェニル)-酢酸を得た (2.3 g、59%)

【0170】

(2) 0 でジクロロメタン (10 mL) 中の 2-((2*S*, 3*S*)-2-アミノ-3-フェニル-ブチルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (75 mg、0.24 mmol) 及び *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メチルスルファニル-フェニル)-酢酸 (77 mg、0.26 mmol) の溶液を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (50 mg、0.26 mmol) で処理した。この反応を室温までゆっくり温め、60 時間撹拌した。その後、この混合物を酢酸エチルと水の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残留物を、7:3 の酢酸エチル/ヘキサンまで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。クロマトグラフィーの後に得られた物質を、過剰のヘキサンを含むジクロロメタン溶液の沈殿により更に処理して、白色のアモルファス固体として 2-{(2*S*, 3*S*)-2-[2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-メチルスルファニル-フェニル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを得た (115 mg、80%)

【0171】

(3) 2-{(2*S*, 3*S*)-2-[2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-メチルスルファニル-フェニル)-アセチルアミノ]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (110 mg、0.18 mmol) を、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の 30% 溶液に 0 で溶解した。2.5 時間後に、反応混合物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を固体の重炭酸ナトリウムの添加により pH = 8 に調節し、その後酢酸エチルで 2 回抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、オフホワイトの固体へと濃縮した。この固体をジクロロメタン (5 mL) 中のジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.92 mmol) の溶液に溶解し、その得られた溶液をジクロロメタン (5 mL) 中の 0 のジホスゲン (16 µL、0.13 mmol) の混合物に液滴により添加した。この混合物を 20 分間撹拌し、その後ジクロロメタンと水の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、粗生成物へと濃縮した。3:2 までの酢酸エチル/ヘキサンをを用いて濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーによる精製及び過剰のヘキサンを含むジクロロメタンからのクロマトグラフィーから得られた物質の沈殿の後に、2-{(2*S*, 3*S*)-2-[4-(4-メチルスルファニル-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-ブチルアミノ}-チアゾール-4-カルボン酸メチルエステルを白色のアモルファス固体として単離した (45 mg、46%)

【0172】

(4) テトラヒドロフラン及びジクロロメタンの 1:1 の混合物 (20 mL) 中の 2-{(2*S*, 3*S*)-2-[4-(4-メチルスルファニル-フェニル)-2,5-ジオ

10

20

30

40

50

キソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (R O 4 9 1 9 3 6 2 - 0 0 0) (4 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) の溶液を、0 で 3 - クロロ過安息香酸 (7 5 % の純度) (4 0 m g , 0 . 1 7 m m o l) で処理した。30 分間の攪拌後に、追加のテトラヒドロフラン (6 m L) を添加し、その後その混合物を室温までゆっくりと温め、更に 6 時間攪拌した。その後、反応混合物を、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、そして残留物をジクロロメタン中の 1 : 1 までの酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。過剰のヘキサンを含むジクロロメタン溶液からのクロマトグラフィー後に得られた物質の沈殿により、白色のアモルファス固体として 2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [4 - (4 - メタン

10

スルホニル - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た (2 9 m g , 6 5 %) 。

H R M S : 観測値 質量 , 理論値 質量 , (M + H) 。

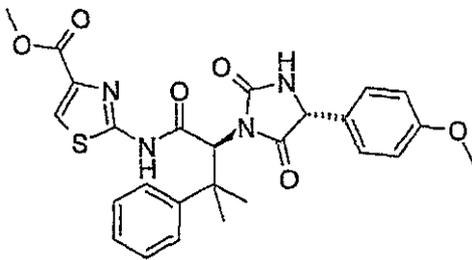
【 0 1 7 3 】

実施例 1 0

2 - { (S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

20

【 化 8 0 】



30

2 - { (S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを、Nieman, J A ; Coleman, J . E . et al . J . Nat . Prod . 2 0 0 3 , 6 6 , 1 8 3 - 1 9 9 の手順に従って調製した (S) - N - tert - ブトキシカルボニル - 3 , 3 - ジメチルフェニルアラニンを用いて実施例 1 に記載のものと類似の方法において調製した。

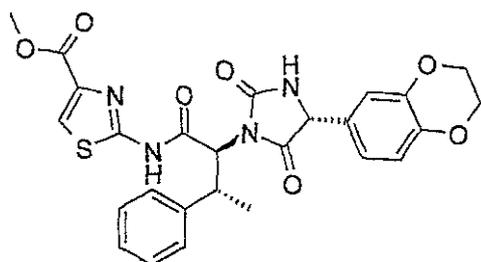
H R M S : 観測値 質量 , 5 2 3 . 1 6 4 5 . 理論値 質量 , 5 2 3 . 1 6 4 6 (M + H) 。

実施例 1 1

40

2 - { (2 S , 3 R) - 2 - [(R) - 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル。

【化 8 1】



10

【0174】

(1) トリエチルアミン(1.3 mL、9.1 mmol)を、-78 で無水テトラヒドロフラン(60 mL)中の(S)-3-フェニル酪酸(1.0 g、6.1 mmol)に添加し、その後塩化ピパロイル(0.83 mL、6.7 mmol)を液滴により添加して、白色の固体を得た。この反応を、10分間室温まで温め、その後-78 まで冷却した。別のフラスコにおいて、n-ブチルリチウム(4.6 mL、11.6 mmol、ヘキサン中で2.5 M)を-78 で無水テトラヒドロフラン中の(S)-(+)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン(2.0 g、12.2 mmol)に添加し、10分間攪拌した。リチオ化した(lithiated)オキサゾリジノンを-78 で混合した無水物にカニューレにより移し、2時間攪拌を継続した。この反応を水(25 mL)で冷却し、酢酸エチルで抽出した。混合した抽出物を水、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。2:3の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、(S)-4-フェニル-3-((S)-3-フェニル-ブチリル)-オキサゾリジン-2-オン(1.63 g、88%の収率)を得た。

20

【0175】

カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.0 mL、1.8 mmol、テトラヒドロフラン中で0.91 M)を、-78 で無水テトラヒドロフラン(8 mL)中の(S)-4-フェニル-3-((S)-3-フェニル-ブチリル)-オキサゾリジン-2-オン(500 mg、1.6 mmol)に添加し、1時間攪拌した。別のフラスコにおいて、-78 のテトラヒドロフラン(10 mL)中の2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド(625 mg、2.0 mmol)の溶液を、-78 のアニオンにカニューレにより添加し、2時間攪拌を継続した。酢酸(0.45 mL、7.8 mmol)を-78 でこの反応に添加し、この混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。この混合物を水(30 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。この混合した抽出物を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を2:1のジクロロメタン/ヘキサンを用いてシリカゲル上で精製し、(S)-3-((2S,3R)-2-アジド-3-フェニル-ブチリル)-4-フェニル-オキサゾリジン-2-オン(230 mg、41%)を得た。

30

40

【0176】

(3) 酢酸エチル(25 mL)中の(S)-3-((2S,3R)-2-アジド-3-フェニル-ブチリル)-4-フェニル-オキサゾリジン-2-オン(595 mg、1.7 mmol)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(815 mg、3.7 mmol)を添加し、その後10%の炭素上のパラジウム(90 mg)を添加した。この混合物を、一晩周囲圧力で室温において水素化した。この混合物をセライトを通してろ過し、溶媒を除去して、油として[(1S,2R)-1-((S)-2-オキソ-4-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-2-フェニル-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た(710 mg、99%)。

【0177】

50

) - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (300 mg、0.94 mmol) (実施例 7 に記載のように調製した) の溶液に、0 で 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (220 mg、1.13 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度までゆっくり温め、一晚攪拌し、その後ジクロロメタンと水の間に分配させた。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。ヘキサン中の 0 ~ 60 % の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィー、その後の過剰のヘキサンを含むジクロロメタンからの生成物の沈殿により、白色の固体として 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た (520 mg、82%)。

HRMS : 観測値 質量, 668.2746 . 理論値 質量, 668.2749 (M + H)。

【0181】

(3) 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニル) - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (510 mg、0.76 mmol) を、0 でジクロロメタン溶液 (10 mL) 中の 30 % v/v のトリフルオロ酢酸に溶解した。この混合物を 0 で 2.5 時間攪拌し、その後酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。水層を固体の炭酸ナトリウムの添加により pH = 9 に調節し、有機層を回収し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、更なる精製をせずにテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、得られた溶液を 0 まで冷却した。テトラヒドロフラン (5 mL) 中のジ - tert - ブチルジカーボネート (167 mg、0.76 mmol) の溶液を液滴により添加し、一晚攪拌した後反応混合物を蒸発させ、残留物をヘキサン中の 0 ~ 100 % の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - (4 - アミノ - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た (250 mg、58%)。

HRMS : 観測値 質量, 568.2223 . 理論値 質量, 568.2225 (M + H)。

【0182】

(4) ジクロロメタン (10 mL) 中の 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - (4 - アミノ - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (100 mg、0.177 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (50 μL、0.354 mmol) を添加し、その後無水酢酸 (22 μL、0.212 mmol) を添加した。その後、反応混合物を一晚室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、ヘキサン中の 10 % ~ 75 % の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、合成のその後の段階で直ちに用いる 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチル - アミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た (107 mg、98%)。

【0183】

(5) ジクロロメタン (6 mL) 中の 2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチル - アミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (107 mg、0.175 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を添加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌し、その後減圧下で揮発物を除去した。残留物にジエチルエーテル (10 mL) を添加し、得られた懸濁液を遠心により分離した。この固

10

20

30

40

50

体を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗った。水層を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、合成のその後の段階で直ちに用いる粗2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2 - アミノ - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た。

【0184】

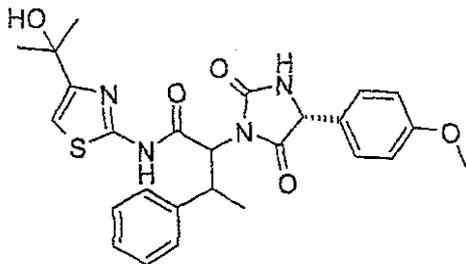
(6) 粗2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 2 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2 - アミノ - アセチルアミノ] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (~ 0.175 mmol) をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(72 μL、0.41 mmol)を添加した。得られた混合物を、ジクロロメタン(10 mL)中のジホスゲン(13 μL、0.109 mmol)の氷冷した溶液に添加した。反応混合物を15分間攪拌し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、0.2 Mの塩酸水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。この溶液をろ過し、溶媒を減圧下で除去した。ヘキサン中の50% ~ 100%の酢酸エチルで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - アセチルアミノ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチリルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルを得た(70 mg、74%)。

HRMS: 観測値 質量, 536.1599. 理論値 質量, 536.1599 (M + H)。

実施例13

N - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化83】



【0185】

(1) (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、実施例4a ~ 4dにおける(4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルに関して記載したものと類似の方法において調製した。

【0186】

(2) (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(500 mg、2.06 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(8 mL)中に取り入れ、氷浴で冷却した。ここに、ジエチルエーテル中の3 Mの臭化メチルマグネシウム(2.752 mL、8.256 mmol)の溶液を5分間にわたって添加した。30分後に、ジエチルエーテル中の3 M超の臭化メチルマグネシウム溶液を添加した。30分後に、追加のアリコート(3 M)の臭化メチルマグネシウム(1 mL、3 mmol)を添加した。更に30分後に、反応混合組成物中の更なる変化は観察されなかった。反応混合物をテト

ラヒドロフラン (5 mL) で希釈し、室温まで温めた。2 時間後、薄層クロマトグラフィーは、反応混合物の組成物における変化を示さなかった。反応混合物を氷浴で冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり添加した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗った。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して粘性のある油を得た。粗生成物を、1 : 19 ~ 1 : 4 の酢酸エチル / ジクロロメタンで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、白色の泡として [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得た、(250 mg、47%)。

【0187】

(3) [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (250 mg、0.92 mmol) を、乾燥ジクロロメタンに取り入れ、氷浴で冷却した。ここにトリフルオロ酢酸を添加し、その混合物を 0 で 4 時間撹拌した。この混合物を蒸発させ、残留物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間に分配させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させた。ジクロロメタン中の 1 : 00 ~ 3 : 97 のメタノールで濃度勾配溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより、白色の固体として [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸 (56 mg、39%) を得た。

10

【0188】

(4) N - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミドを、実施例 1 に記載したものと類似の方法において、[4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - カルバミン酸及び 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 酪酸から調製した。

20

HRMS : 観測値 質量, 509.1853. 理論値 質量, 509.1853 (M + H)。

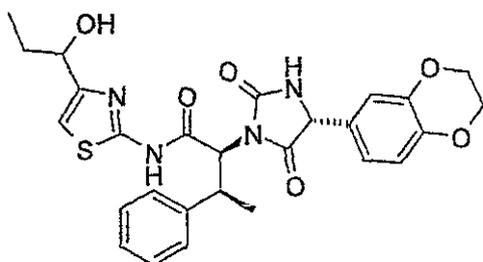
【0189】

実施例 14

(2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

30

【化 84】



40

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド (実施例 5a から) (20 mg、0.037 mmol) を、温かい乾燥メタノール (5 mL) 中に溶解した。その後、反応混合物を氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (1.56 mg、0.041 mmol) を添加した。反応物を 5 で 30

50

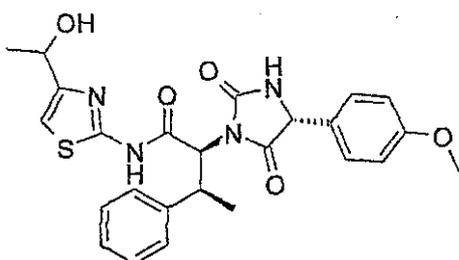
分間攪拌し、追加の水素化ホウ素ナトリウム (1.56 mg、0.041 mmol) を添加し、攪拌を1時間継続した。透明な溶液を1.5 Nのリン酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) で処理し、濁った混合物を数分間攪拌し、その後飽和塩水で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を飽和塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。淡黄色の残留物を少量のジクロロメタン (0.5 mL) 中に取り入れ、その後ジエチルエーテル (2 mL) で処理し、この混濁液をヘキサン (3 mL) で更に沈殿させた。この混合物を5分間攪拌し、その後1.7 cmの漏斗上でろ過し、ヘキサンで洗い、空乾して、白色の固体として (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - プロピル) - チアゾール - 2 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミドを得た (14.5 mg、73%)。

HRMS: 観測値 質量, 537.1801. 理論値 質量, 537.1803 (M + H)。

【0190】

b) (2S, 3S) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化85】



【0191】

実施例14aに記載したものと類似の方法において、(2S, 3S) - N - [4 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミドを、実施例1に記載のように調製した(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミドから調製した。

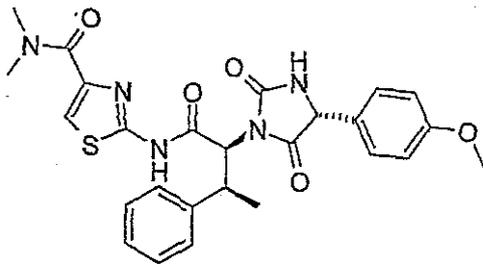
HRMS: 観測値 質量, . 理論値 質量, (M + H)。

【0192】

実施例15

2 - { (2S, 3S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミド。

【化 8 6】



10

実施例 1 に記載のものと類似の方法において、2 - { (2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミノ } - チアゾール - 4 - カルボン酸ジエチルアミドを、2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミドから調製した。

【 0 1 9 3 】

2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミドを以下のように調製した。

(1) 塩化チオニル (1 0 m L) 中の 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 5 g , 2 m m o l) (実施例 4 a 及び 4 b に記載のように調製した) の溶液を、還流しながら 2 時間加熱した (8 0) 。その後、反応混合物を減圧下で濃縮した。この残留物に、テトラヒドロフラン (1 0 m L , 2 0 m m o l) 及びメタノール (1 0 m L) 中の 2 M のジメチルアミンの溶液を添加した。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、濃縮した。この残留物を、2 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、黄色の泡として (4 - ジメチルカルバモイル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得た (0 . 2 6 g , 4 8 %) 。

20

【 0 1 9 4 】

(2) ジクロロメタン (1 0 m L) 中の (4 - ジメチルカルバモイル - チアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0 . 2 6 g , 0 . 9 5 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 0 m L , 1 3 0 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残留物を中和するために、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 m L) を添加した。この混合物を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を分離し、混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥して、更なる精製をせずに用いる黄色のゴムとして粗 2 - アミノ - チアゾール - 4 - カルボン酸ジメチルアミドを得た (0 . 1 4 g , 8 6 %) 。

30

H R M S : 観測値 質量 , 5 2 2 . 1 8 0 3 . 理論値 質量 , 5 2 2 . 1 8 0 6 (M + H) 。

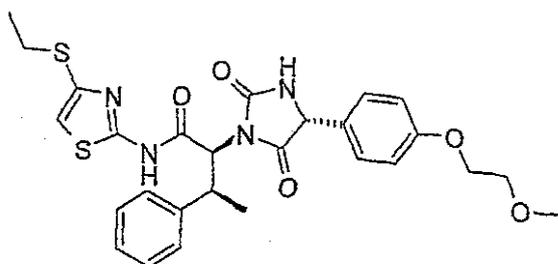
【 0 1 9 5 】

実施例 1 6

(2 S , 3 S) - N - (4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド。

40

【化 87】



10

【0196】

1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノンの代わりに 4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イルアミンを用いたこと、及び (R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸 (実施例 2 c に記載のように調製した) を用いたことを除いて、実施例 1 に記載のように調製した。4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イルアミンを、以下のように調製した：

【0197】

(1) N - tert - ブトキシカルボニル - チオ尿素 (0.600 g、3.40 mmole) をエタノール (5 mL) に懸濁し、その混合物を氷水浴において冷却した。この混合物に、エタノール (5 mL) 中のプロモ - チオ酢酸 S - エチルエステル (0.880 g [75% の純度] ; 3.61 mmole) の溶液を添加した。添加の完了の後に、この混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。20 時間後に、この反応物を濃縮した。残留物を、塩化メチレンと水の間で分配させた。有機層を水と塩水で洗った。その後、水層を塩化メチレンで逆洗 (backwash) した。2 つの有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の 20% v/v の酢酸エチルで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得た (0.514 g、58%)。

20

30

【0198】

(2) (4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.583 g、2.24 mmole) を、塩化メチレン (9 mL) に溶解し、得られた溶液を氷水浴において冷却した。トリフルオロ酢酸 (5 mL) をこの溶液に液滴により添加した。この溶液をアルゴン雰囲気下で 3 時間攪拌し、冷却槽をゆっくりと温めた。反応の終わりでは、浴温は 12 度であった。この反応物を濃縮した。残留物を塩化メチレンに再溶解し、濃縮した。これを更に 2 回繰り返す、ほとんどのトリフルオロ酢酸を除去した。最後の濃縮の後に、残留物を塩化メチレンに再び溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、水及び塩水で洗った。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イルアミンを得た (0.256 g、65%)。

40

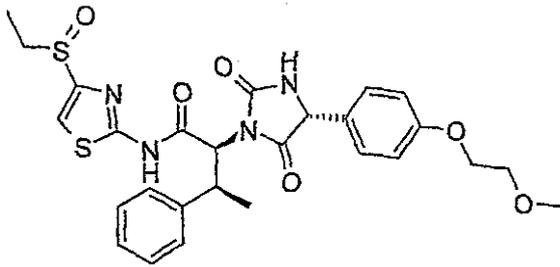
HRMS : 観測値 質量, 555.1731. 理論値 質量, 555.1731 (M + H)。

【0199】

実施例 17

(2S, 3S) - N - (4 - エタンスルフィニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 8 8】



10

【0200】

(2S, 3S)-N-(4-エチルスルファニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド(0.135g、0.24mmol) (実施例16に記載のように調製した)を、無水テトラヒドロフラン(15mL)に溶解した。この溶液に、テトラヒドロフラン(8mL)中のm-クロロ過安息香酸(0.066g、0.27mmol)の溶液を添加した。室温で30分間攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を冷えた塩化メチレンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで2回洗い、塩水で2回洗った。各水槽を、第二の部分の塩化メチレンで逆洗した。2つの有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の50~100%v/vの酢酸エチルで溶出し、その後酢酸エチル中の5%v/vのメタノールで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 3S)-N-(4-エタンスルフィニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド(0.103g、75%)を得た。この物質を、別のバッチの物質と混合し、塩化メチレンに溶解し、ヘキサンに添加して、生成物を沈殿させた、(2S, 3S)-N-(4-エタンスルフィニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド(0.117g)。

20

30

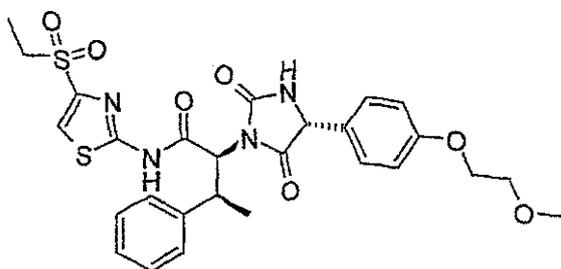
HRMS: 観測値 質量, 571.1682. 理論値 質量, 571.1680 (M+H)。

【0201】

実施例18

(2S, 3S)-N-(4-エタンスルホニル-チアゾール-2-イル)-2-{(R)-4-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-3-フェニル-ブチルアミド。

【化 8 9】



40

50

【0202】

(2S, 3S) - N - (4 - エチルスルファニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミド (0.128 g, 0.23 mmol) (実施例 16 に記載のように調製した) を、無水テトラヒドロフラン (15 mL) に溶解した。この溶液に、テトラヒドロフラン (8 mL) 中の m - クロロ過安息香酸 (0.133 g, 0.46 mmol) の溶液を添加した。室温で 18 分攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物を冷えた塩化メチレンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回洗い、塩水で 2 回洗った。各水層を第二の部分の塩化メチレンで逆洗した。2 つの有機層を混合し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の 50 ~ 100 % v/v の酢酸エチルの濃度勾配で溶出し、その後酢酸エチル中の 5 % v/v のメタノールで溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を混合し、濃縮した。残留物を塩化メチレンに溶解し、得られた溶液をヘキサンに添加し生成物を沈殿させた、(2S, 3S) - N - (4 - エタンスルホニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミド (0.095 g, 68%)。HRMS: 観測値 質量, 587.1631. 理論値 質量, 587.1629 (M + H)。

10

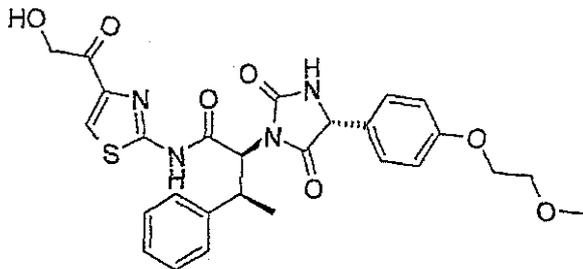
【0203】

実施例 19

(2S, 3S) - N - [4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - チアゾール - 2 - イル] - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル} - 3 - フェニル - プチルアミド。

20

【化90】



30

1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - エタノンの代わりに 1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エタノンを用いたことを除いて、実施例 2c に記載のように調製した。1 - (2 - アミノ - チアゾール - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エタノンを、以下に記載のように調製した。

【0204】

(1) エチル 2 - アミノチアゾール - 4 - イルグリオキシル酸 (4 g, 19.38 mmol) を、メタノール (50 mL) に取り入れ、85 °C で 1 時間 p - トルエンスルホン酸 (0.94 g, 0.25 mmol) で処理した。ここに、p - トルエンスルホン酸 (3.1 g, 0.75 mmol) を添加し、24 時間攪拌を継続した。p - トルエンスルホン酸を 500 mg のロット (24 時間及び 48 時間後に更に 2 つ) に添加し、その後 85 °C で 72 時間攪拌した。その間、NMR は、> 50 % の所望の生成物への変換を示した。反応混合物を ~ 10 mL まで濃縮し、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (それぞれ ~ 100 mL) 及び飽和塩水 (100 mL) で 3 回洗った。水層を、酢酸エチル (それぞれ 100 mL) で 3 回逆抽出した。混合した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して黄色の残留物を得た。それをシリカゲルに吸着させ、ヘキサ

40

50

ン中の40～70% v/vの酢酸エチルの10%段階において溶出し、その後100%の酢酸エチルで溶出するメタノール非活性化シリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーにより精製した。画分を含む生成物を溜め、減圧下で濃縮して、(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-ジメトキシ-酢酸メチルエステル(1.73g、39%)を得た。

【0205】

(2) 乾燥テトラヒドロフラン(40mL)中の(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-ジメトキシ-酢酸メチルエステル(850mg、3.66mmol)の溶液を、室温で5分間にわたって水素化アルミニウムリチウム(73mg、1.83mmol)で分割して(portion-wise)処理した。この混合物を30分間攪拌し、その後水素化アルミニウムリチウム(36mg、0.91mmol)で分割して処理し、4時間攪拌した。冷蔵室で一晩貯蔵した後に、反応混合物を氷片(~10g)で処理し、その後水(20mL)で希釈した。この混合物を2Nの硫酸水溶液(~0.5mL)で酸性化し、その後減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。水性混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH7.0まで中和し、酢酸エチル(8×50mL)で抽出した。有機層を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粘性のある泡(650mg)を得た。残留物を、塩化メチレン中の0～6%のメタノールの1%段階において濃度勾配溶出するメタノール非活性化シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにより精製した。生成物は、塩化メチレン中の4～6%のメタノールのカラムから溶出した。濃縮後に、黄色の泡として1-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ-エタノールを得た(210mg、28%)。

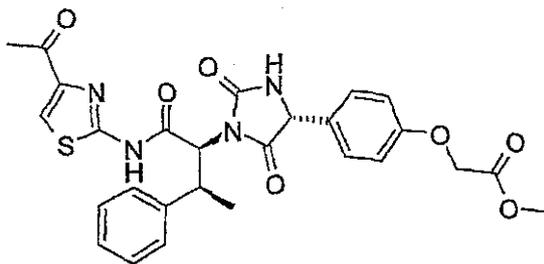
HRMS: 観測値 質量, 553.1752. 理論値 質量, 553.1752 (M+H)。

【0206】

実施例20

(4-{(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-アセチル-チアゾール-2-イルカルバモイル)-2-フェニル-プロピル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル。

【化91】



【0207】

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシカルボニルメトキシ-フェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例1に記載のように調製した。ヨウ化メチルの代わりにプロモ酢酸メチルを用いたことを除いて、実施例1に記載のものと類似の方法において、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メトキシカルボニルメトキシ-フェニル)-酢酸を調製した。

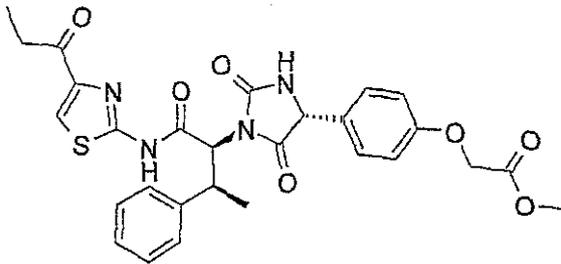
HRMS: 観測値 質量, 551.1597. 理論値 質量, 551.1595 (M+H)。

【0208】

実施例21

(4 - { (R) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル。

【化92】



10

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メトキシカルボニルメトキシ - フェニル) - 酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メトキシカルボニルメトキシ - フェニル) - 酢酸を、実施例20に記載のように調製した。

20

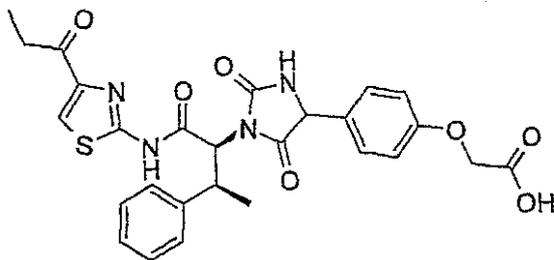
HRMS : 観測値 質量, 565.1754. 理論値 質量, 565.1752 (M + H)。

【0209】

実施例22

(4 - { 2, 5 - ジオキソ - 1 - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸。

【化93】



30

含水テトラヒドロフラン中の水酸化リチウム一水和物を用いて、(4 - { (R) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - [(1S, 2S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - プロピル] - イミダゾリジン - 4 - イル } - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル(実施例21に記載のように調製した)の加水分解により調製した。メチルエステルの加水分解に用いた条件下で、ラセミ化がイミダゾリジンジオン環の4位で生じた。

40

HRMS : 観測値 質量, 551.1598. 理論値 質量, 551.1595 (M + H)。

【0210】

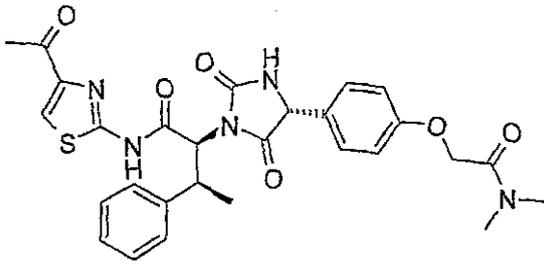
実施例23

(2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 -

50

(4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 9 4】



10

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸を用いたことを除いて、実施例 1 に記載のように調製した。ヨウ化メチルの代わりに既知の化合物である 2 - クロロ - N , N - ジメチル - アセトアミドを用いたことを除いて、実施例 1 に記載のものと類似の方法において、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸を調製した。

20

HRMS : 観測値 質量 , 564 . 1912 . 理論値 質量 , 564 . 1912 (M + H)。

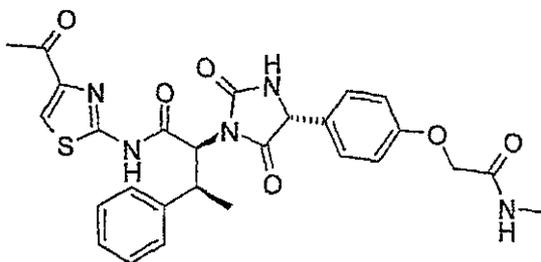
【0211】

実施例 2 4

実施例 2 3 に記載のものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 9 5】



30

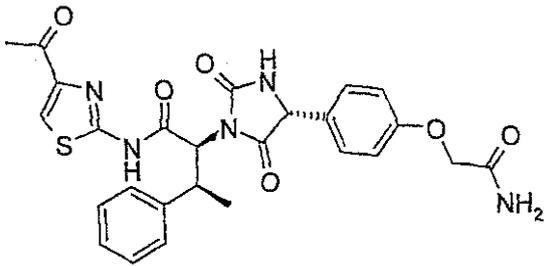
(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸に関して記載したものと類似の方法において、調製し使用した。

40

【0212】

b) (2S, 3S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - カルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 9 6】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - カルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸に関して記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

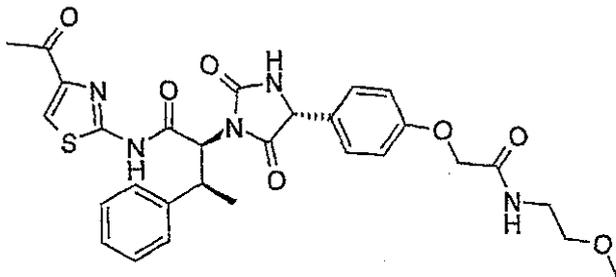
HRMS : 観測値 質量 , 532 . 1628 . 理論値 質量 , 532 . 1625 (M + H) 。

【 0 2 1 3 】

c) (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - プチルアミド。

20

【化 9 7】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸に記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

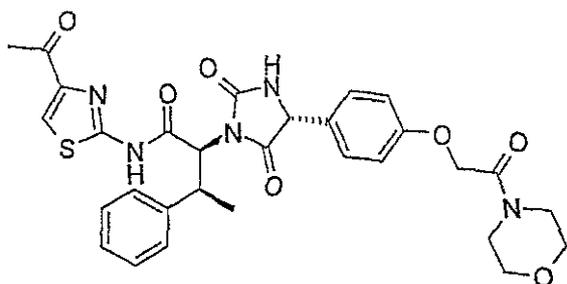
HRMS : 観測値 質量 , 594 . 2014 . 理論値 質量 , 594 . 2017 (M + H) 。

40

【 0 2 1 4 】

d) (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - プチルアミド。

【化 9 8】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸に関して記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

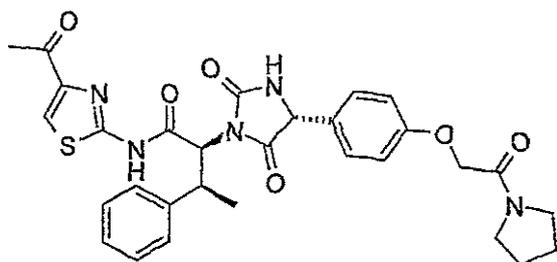
HRMS : 観測値 質量 , 606 . 2009 . 理論値 質量 , 606 . 2017 (M + H) 。

【 0 2 1 5】

20

e) (2 S , 3 S) - N - (4 - アセチル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化 9 9】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロピジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸に関して記載したものと類似の方法において、調製し用いた。

HRMS : 観測値 HRMS : 観測値 質量 , 590 . 2063 . 理論値 質量 , 590 . 2068 (M + H) 。

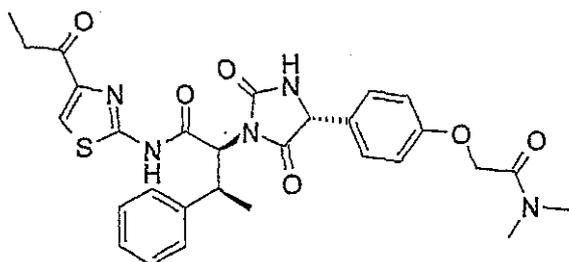
40

【 0 2 1 6】

実施例 2 5

(2 S , 3 S) - 2 - [(R) - 4 - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

【化100】



10

(R)-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-酢酸を用いたことを除いて、実施例4に記載のように調製した。

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-ジメチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-酢酸を、実施例23に記載のように調製した。

HRMS: 観測値 質量, 578.2066. 理論値 質量, 578.2068 (M+H)。

【0217】

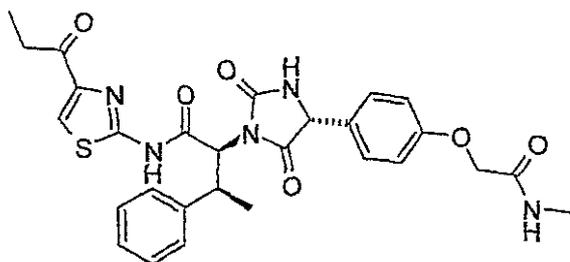
20

実施例26

実施例25に記載のものと類似の方法において、以下の化合物を調製した。

a) (2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-メチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化101】



30

(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メチルカルバモイルメトキシ-フェニル)-酢酸を、実施例24aに記載のように調製した。

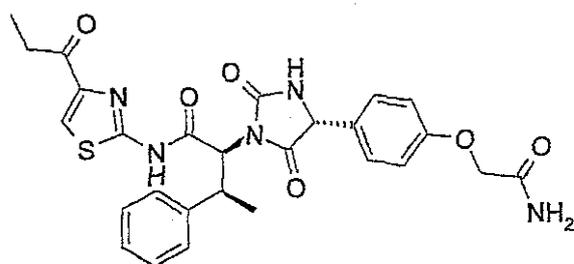
HRMS: 観測値 質量, 564.1915. 理論値 質量, 564.1912 (M+H)。

40

【0218】

b) (2S, 3S)-2-[(R)-4-(4-カルバモイルメトキシ-フェニル)-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]-3-フェニル-N-(4-プロピオニル-チアゾール-2-イル)-ブチルアミド。

【化 1 0 2】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - カルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸を、実施例 2 4 b に記載のように調製した。

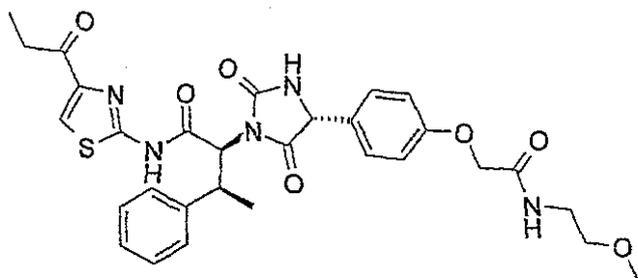
HRMS : 観測値 質量 , 550 . 1755 . 理論値 質量 , 550 . 1755 (M + H) 。

【 0 2 1 9】

c) (2 S , 3 S) - 2 - ((R) - 4 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

20

【化 1 0 3】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルカルバモイル) - メトキシ] - フェニル } - 酢酸を、実施例 2 4 c に記載のように調製した。

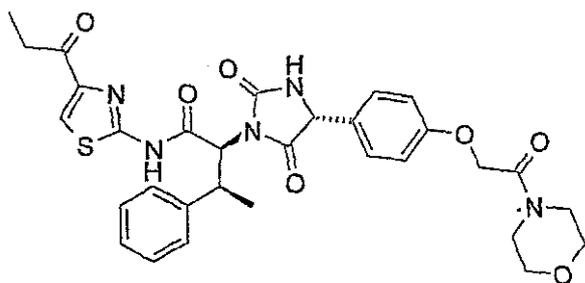
HRMS : 観測値 質量 , 608 . 2169 . 理論値 質量 , 608 . 2174 (M + H) 。

【 0 2 2 0】

d) (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

40

【化104】



10

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 酢酸を、実施例 2 4 d に記載のように調製した。

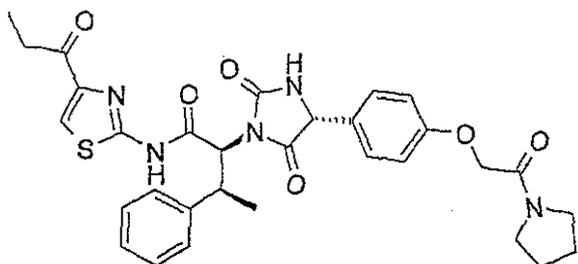
HRMS : 観測値 質量 , 6 2 0 . 2 1 6 6 . 理論値 質量 , 6 2 0 . 2 1 7 4 (M + H) 。

【0221】

e) (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

20

【化105】



30

(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 酢酸を、実施例 2 4 e に記載のように調製した。

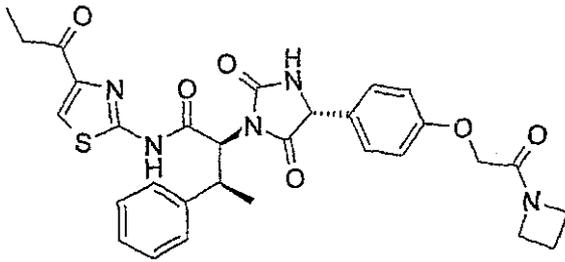
HRMS : 観測値 質量 , 6 0 4 . 2 2 2 2 . 理論値 質量 , 6 0 4 . 2 2 2 5 (M + H) 。

【0222】

f) (2 S , 3 S) - 2 - { (R) - 4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル } - 3 - フェニル - N - (4 - プロピオニル - チアゾール - 2 - イル) - ブチルアミド。

40

【化106】



10

(R) - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 2 - オキソ - エトキシ) - フェニル] - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 酢酸を、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ジメチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸 (実施例 23 に記載のように調製した) に関して記載したものと類似の方法において調製し、用いた。

HRMS : 観測値 質量 , 612 . 1890 . 理論値 質量 , 612 . 1887 (M + Na) 。

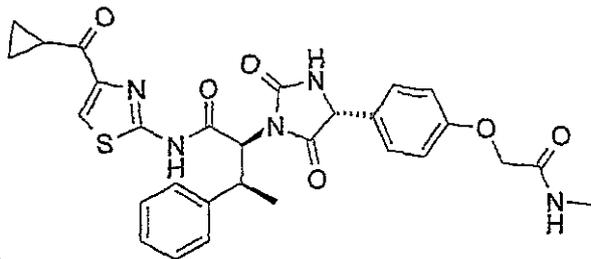
【0223】

実施例 27

20

(2S , 3S) - N - (4 - シクロプロパンカルボニル - チアゾール - 2 - イル) - 2 - [(R) - 4 - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル] - 3 - フェニル - ブチルアミド。

【化107】



30

(R) - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシフェニルグリシンの代わりに、(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メチルカルバモイルメトキシ - フェニル) - 酢酸 (実施例 24 a に記載したように調製した) を用いたことを除いて、実施例 5 x に記載したように調製した。

HRMS : 観測値 質量 , 576 . 1910 . 理論値 質量 , 576 . 1912 (M + H) 。

40

【0224】

MEKインヒビターとしての化合物の評価を、MEKカスケード要素を用いたIMAP試験と呼ばれるビーズベース (bead - based) のFP試験において実施した。簡潔に説明すると、この試験は、50 uMのATP、0.45 nMのc - RAF、11.25 nMのMEK、90.5 nMのERK、及び0.5 μMのFITC - 標識ERK (FITC - Aca - Ala - Ala - Ala - Thr - Gly - Pro - Leu - Ser - Pro - Gly - Pro - Phe - Ala - NH₂) の存在下で、pH 7.0の10 mMのHEPES、10 mMのMgCl₂、50 mMのNaCl、0.1 mMのNaVO₄、及び1 mMのDTTを含む反応溶液中で実施する。C - RAF、MEK、ERK及びERK

50

ペプチド基質を、反応バッファー中に連続的に添加する。活性化 c - R a f は M E K をリン酸化し、活性化 M E K は E R K をリン酸化し、逐次的に活性化 E R K はそのペプチド基質をリン酸化する。F I T C 標識ペプチド基質は、キナーゼによりリン酸化させた際に、金属 - ホスホリガンド (p h o s p h o l i g a n d) 相互作用により、三価金属カチオンにより誘導体化されたナノ粒子と結合する。この結合したフルオレセイン化した (f l u o r e s c e i n a t e d) リン酸化生成物の結果は、結合した生成物の分子可動性の減少により引き起こされる、偏光シグナルの増大である。この化合物の 10 点の連続希釈物を、E R K 及び E R K ペプチド基質との混合の前に、M E K カスケード試験に添加する。この反応物を、M E K 活性化のために 37 で 20 分間インキュベートし、E R K 活性化のために 20 分間インキュベートし、E R K ペプチド基質リン酸化のために 30 分間インキュベートし、その後 I M A P ビーズの結合のために室温で一晩インキュベートした。I M A P 試験を、384 - ウェルのプレートフォーマット (p l a t e f o r m a t) において実施した。蛍光偏光の変化は、485 nm での励起及び 530 nm での放射を L J L 機器により測定した。偏光度 (M P) は、以下のように計算した：

$$(M P) = 1000 \times (\text{強度}_{\text{垂直}} - \text{強度}_{\text{水平}}) / (\text{強度}_{\text{垂直}} + \text{強度}_{\text{水平}})$$

【 0 2 2 5 】

I C₅₀ 値を、E x c e l X L f i t 3 ウィザード (w i z a r d) を用いて得た。化合物の存在下における反応の活性パーセント及び阻害パーセントは、それらの M P 値を、化合物を用いないものと比較することにより計算した (100 % 活性として)。上記の試験における式 I の化合物は、25 マイクロモル未満の I C₅₀ を表す。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2005/008633
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D417/12 C07D417/14 A61K31/427		
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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/008365 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A; PEVARELLO, PAOLO; AMICI, RAFFAELLA; VILLA, MAN) 30 January 2003 (2003-01-30)	1-24
A	WO 01/83478 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 8 November 2001 (2001-11-08) cited in the application	1-24
A	US 5 770 573 A (ARRHENIUS ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23)	1-24
<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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 January 2006		06/02/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008633**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/008633

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 03008365	A	30-01-2003	BR 0211265 A	20-07-2004			
			CA 2453294 A1	30-01-2003			
			CN 1531535 A	22-09-2004			
			CZ 20040107 A3	14-04-2004			
			EP 1406899 A2	14-04-2004			
			JP 2004534857 T	18-11-2004			
			MX PA04000407 A	18-03-2004			
			US 2004235919 A1	25-11-2004			
			WO 0183478	A	08-11-2001	AT 304011 T	15-09-2005
AU 5227001 A	12-11-2001						
BR 0110492 A	08-04-2003						
CA 2407428 A1	08-11-2001						
CN 1427838 A	02-07-2003						
DE 60113247 D1	13-10-2005						
EP 1280801 A2	05-02-2003						
JP 2003531905 T	28-10-2003						
MX PA02010746 A	10-03-2003						
PT 1280801 T	30-11-2005						
ZA 200208370 A	26-01-2004						
US 5770573	A	23-06-1998				CA 2177840 A1	15-06-1995
						CN 1142832 A	12-02-1997
			JP 9509146 T	16-09-1997			
			NZ 277206 A	24-11-1997			
			US 5821231 A	13-10-1998			
			US 5936065 A	10-08-1999			
			US 6117840 A	12-09-2000			

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 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	C 0 7 D 277/56	C S P
C 0 7 D 277/44 (2006.01)	C 0 7 D 277/44	

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

(74) 代理人 100145436

弁理士 小池 慎太郎

(72) 発明者 チュ, シン - ジェ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 3 9, リビングストン, リカー ヒル ロード 2 1

(72) 発明者 フォトゥーイ, ナデ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 9 2 0, バスキング リッジ, コンキング ストリート 3

(72) 発明者 ハビー, ニコラス ジョン シルベスター

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 7 6, スコッチ ブレインズ, ノース ゲート ロード 1 8 3 5

(72) 発明者 コン, ノーマン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 0 6, ウェスト カルドウェル, クリムバック コート 1 2

(72) 発明者 マクダーモット, リー アポストル

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 5 9, パーリン, ボーレル スクエア 5

(72) 発明者 モリターニ, ジョン アンソニー

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 3 0 6, スタテン アイランド, ピーター アベニュー 9

(72) 発明者 チャン, チューミン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 4 4, ヒルズボロー, ウェズリー ロード 5 9

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD15 AD17 AD18 AD20

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62 CC82 DD25 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC73 BC82 DA38 GA02 GA07 GA09

GA10 GA12 GA13 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 NA15

ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA21 ZA39 ZA81 ZB08 ZB11 ZB26

ZC20