

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4502804号
(P4502804)

(45) 発行日 平成22年7月14日(2010.7.14)

(24) 登録日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 451/04	(2006.01)	C O 7 D 451/04	C S P
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	

請求項の数 14 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-513288 (P2004-513288)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成15年6月11日(2003.6.11)		サノフイーアベンテイス
(65) 公表番号	特表2005-532369 (P2005-532369A)		フランス国、エフー75013・パリ、ア
(43) 公表日	平成17年10月27日(2005.10.27)		ブニユ・ドウ・フランス、174
(86) 国際出願番号	PCT/HU2003/000041	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開番号	W02003/106456		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開日	平成15年12月24日(2003.12.24)	(74) 代理人	100114188
審査請求日	平成18年3月2日(2006.3.2)		弁理士 小野 誠
(31) 優先権主張番号	P0202001	(74) 代理人	100103920
(32) 優先日	平成14年6月14日(2002.6.14)		弁理士 大崎 勝真
(33) 優先権主張国	ハンガリー (HU)	(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

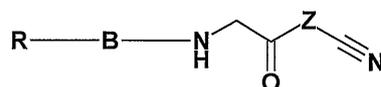
(54) 【発明の名称】 DDP-1V阻害活性を有するアザピシクロオクタン及びノナン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



(I)

[式中、Rは、

・ 窒素含有単環式又は二環式芳香族部分(ここで、該芳香族部分は、1つ又は2つの芳香環からなり、該環は、所与の場合において、互いに独立して、以下の基の1つ又は2つにより一置換又は二置換されている: C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C₂₋₅アルコキシカルボニル基又はカルボキサミド基)を意味するか;

又は、

・ p-トリルスルホニル基を意味するか;

又は、

・ R_{1a}-CH₂基(ここで、R_{1a}の意味は、水素、C₁₋₄アルキル基、フェニル部分、ベンジル部分、フェニルエチル部分、フェニルエテニル部分、ナフチル部分、ピリジル部分、キノリル部分、イソキノリル部分、シンノリニル部分、フタラジニル部分、キ

10

20

ナゾリニル部分、キノキサリニル部分、チエニル部分、フリル部分又は p - トリルスルホニル部分であり、これらは、所与の場合において、互いに独立して、1つ以上の C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基又はシアノ基で置換されている)を意味するか；

又は、

・ R_{1b} - CO基(ここで、R_{1b}の意味は、C₁₋₄アルキル基、フェニル部分、ベンジル部分、フェニルエチル部分、フェニルエテニル部分、ナフチル部分、ピリジル部分、キノリル部分、イソキノリル部分、シンノリニル部分、フタラジニル部分、キナゾリニル部分又はキノキサリニル部分(これらは、場合により、互いに独立して、1つ以上の C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基又はシアノ基で置換されている)であるか；一置換若しくは二置換されているアミノ基、N含有飽和ヘテロ環部分)を意味し；

Bは、式(1)

【化2】



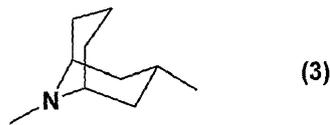
式(2)

【化3】



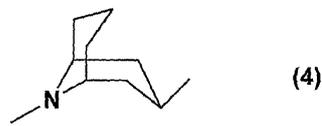
式(3)

【化4】



又は式(4)

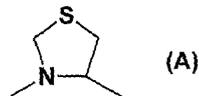
【化5】



で表される基を意味し；

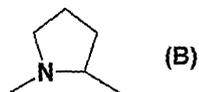
Zは、式(A)

【化6】



式(B)

【化7】



式(C)

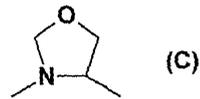
10

20

30

40

【化 8】



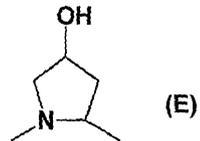
式 (D)

【化 9】



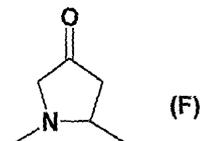
式 (E)

【化 10】



又は式 (F)

【化 11】



の基を意味する]

で表される化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

芳香族環が、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、イミダゾリル環、ピラゾリル環、チアゾリル環、イソチアゾリル環、オキサゾリル環、イソオキサゾリル環、オキサジアゾリル環、キノリニル環、イソキノリニル環、シンノリニル環、フタラジニル環、キナゾリニル環、キノキサリニル環、ベンゾイミダゾリル環、インダゾリル環、ベンゾチアゾリル環、ベンゾイソチアゾリル環、ベンゾオキサゾリル環又はベンゾイソオキサゾリル環である請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

N 含有飽和ヘテロ環部分が、ピロリジノ環、ピペリジノ環、ピペラジノ環又はモルホリノ環を含有する基である請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項 4】

R が、

・ 窒素含有単環式又は二環式芳香族部分（ここで、該芳香族部分は、1つ又は2つの芳香環からなり、該環は、所与の場合において、互いに独立して、以下の基の1つ又は2つにより一置換又は二置換されている：C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基）を意味するか；

又は、

・ p - トリルスルホニル基を意味するか；

又は、

・ R_{1a} - CH₂ 基（ここで、R_{1a}の意味は、水素、C₁₋₄アルキル基、フェニル部分、ベンジル部分、フェニルエチル部分、フェニルエチニル部分、ナフチル部分、ピリジル部分、キノリル部分、イソキノリル部分、シンノリニル部分、フタラジニル部分、キナゾリニル部分、キノキサリニル部分、チエニル部分、フリル部分又は p - トリルスル

10

20

30

40

50

ホニル部分であり、これらは、所与の場合において、互いに独立して、1つ以上の C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基又はシアノ基で置換されている)を意味するか;又は、

・ R_{1b} -CO基(ここで、 R_{1b} の意味は、 C_{1-4} アルキル基、フェニル部分、ベンジル部分、フェニルエチル部分、フェニルエテニル部分、ナフチル部分、ピリジル部分、キノリル部分、イソキノリル部分、シンノリニル部分、フタラジニル部分、キナゾリニル部分又はキノキサリニル部分(これらは、場合により、互いに独立して、1つ以上の C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基又はシアノ基で置換されている)であるか;一置換若しくは二置換されているアミノ基、N含有飽和ヘテロ環部分を意味し;

Bが、式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表される基を意味し;

Zが、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(E)又は式(F)の基を意味する;

請求項1で定義されている一般式(I)の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項5】

芳香族が、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、イミダゾリル環、ピラゾリル環、チアゾリル環、イソチアゾリル環、オキサゾリル環、イソオキサゾリル環、オキサジアゾリル環、キノリニル環、イソキノリニル環、シンノリニル環、フタラジニル環、キナゾリニル環、キノキサリニル環、ベンゾイミダゾリル環、インダゾリル環、ベンゾチアゾリル環、ベンゾイソチアゾリル環、ベンゾオキサゾリル環又はベンゾイソオキサゾリル環である請求項4に記載の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項6】

N含有飽和ヘテロ環部分が、ピロリジノ環、ピペリジノ環、ピペラジノ環又はモルホリノ環を含有する基である請求項4に記載の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項7】

Rが、

・ ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基又はベンゾイソオキサゾリル基(これらは、所与の場合において、互いに独立して、以下の基の1つ又は2つにより一置換又は二置換されている： C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基又はカルボキサミド基)を意味するか;

又は、

・ p-トリルスルホニル基を意味するか;

又は、

・ R_{1a} -CH₂基(ここで、 R_{1a} の意味は、ベンジル基又はフェニルエテニル基であり、その際、該基は、所与の場合において、独立して、1つ以上の C_{1-4} アルキル基又はアルキレンジオキシ基で置換されている)を意味するか;

又は、

・ R_{1b} CO基(ここで、 R_{1b} の意味は、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基又はピペリジノ基であり、その際、該基は、所与の場合において、互いに独立して、アルキレンジオキシ基で置換されている)を意味し;

Bが、式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)の基を意味し;

Zが、式(A)又は式(B)の基を意味する;

請求項1で定義されている一般式(I)の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項8】

10

20

30

40

50

R が、

・ ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基又はベンゾイソオキサゾリル基（これらは、所与の場合において、互いに独立して、以下の基の1つ又は2つにより一置換又は二置換されている：C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基又はシアノ基）を意味するか；

又は、

・ p - トリルスルホニル基を意味するか；

又は、

・ R_{1a} - CH₂ 基（ここで、R_{1a}の意味は、ベンジル基又はフェニルエテニル基であり、その際、該基は、所与の場合において、独立して、1つ以上のC₁₋₄アルキル基又はアルキレンジオキシ基で置換されている）を意味するか；

10

又は、

・ R_{1b} CO 基（ここで、R_{1b}の意味は、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基又はピペリジノ基であり、その際、該基は、所与の場合において、互いに独立して、アルキレンジオキシ基で置換されている）を意味し；

B が、式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)の基を意味し；

Z が、式(A)又は式(B)の基を意味する；

請求項1で定義されている一般式(I)の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

20

【請求項9】

R が、ニトロ基又はシアノ基で置換されているピリミジニル基、ピリジニル基又はピラジニル基を意味し、B が、式(1)又は式(2)の基を意味し、Z が、式(A)又は式(B)の基を意味する、請求項1で定義されている一般式(I)の化合物、又はその塩、異性体、互変異性体、水和物若しくは溶媒和物。

【請求項10】

(4R) - 3 - (2 - { [8 - (2 - ピリミジニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) チアゾリジン - 4 - カルボニトリル。

【請求項11】

(4R) - 3 - (2 - { [8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - エキソ - アミノ } アセチル) チアゾリジン - 4 - カルボニトリル。

30

【請求項12】

(4R) - 3 - (2 - { [8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - エンド - アミノ } アセチル) チアゾリジン - 4 - カルボニトリル。

【請求項13】

(4R) - 3 - (2 - { [8 - (2 - ピラジニル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - エキソ - アミノ } アセチル) チアゾリジン - 4 - カルボニトリル。

40

【請求項14】

(2S) - 1 - (2 - { [8 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - エキソ - アミノ } アセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジル - ペプチダーゼ - IV 酵素阻害活性を有する、一般式(I)で表される新規化合物、並びに、その塩、溶媒和物及び異性体に関し、それらを含む医薬組成物に関し、一般式(I)の化合物の治療への適用に関し、一般式(I)の化合

50

物の調製方法に関し、さらにまた、一般式 (I I)、一般式 (I V)、一般式 (V)、一般式 (V I I)、一般式 (V I I I) 及び一般式 (I X) で表される新規中間体に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

酵素ジペプチジル - ペプチターゼ - I V (D P P - I V) は、分子量 1 1 0 キロダルトンのポリペプチドであって、リンパ球表面糖タンパク質 (lymphocyte surface glycoprotein) C D 2 6 と同一であるが、これは、哺乳動物の組織及び器官で形成される。この酵素は、とりわけ、肝臓、ランゲルハンス島、腎皮質及び肺、並びに、前立腺及び小腸の特定の組織において見いだすことができる。かなりの D P P - I V 活性が、さらに、体液 (10
例えば、血漿、血清及び尿など) において観察される。

【 0 0 0 3 】

D P P - I V は、ペプチドの N - 末端からジペプチドを切断するという唯一の特異性を有するセリンプロテアーゼ型の酵素であり、その末端から 2 番目のアミノ酸は、主として、プロリン、アラニン又はヒドロキシプロリンである。

【 0 0 0 4 】

D P P - I V 酵素は、体内におけるグルカゴン様ペプチドであるペプチド - 1 (G L P - 1) 及び G I P (胃抑制性ポリペプチド) の分解に関与している。酵素 G L P - 1 は、膵臓のインスリン産生を強く刺激するので、それは、グルコース恒常性に対して、直接的で有利な作用を有している。従って、D P P - I V 阻害薬は、インスリン非依存性糖尿病 (N I D D M) の治療に適しており、また、D P P - I V 酵素活性に関連する別の疾患、例えば、限定するものではないが、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚又は粘膜の疾患、乾癬 (20
poriasis)、腸ディストレス (intestinal distress)、便秘、自己免疫疾患、例えば、脳脊髄炎 (encephalomyelitis)、補体介在疾患、例えば、糸球体腎炎 (glomerulonephritis)、脂肪異常栄養症、及び、組織損傷、心身症、抑鬱性疾患及び神経精神病 (neuropsychiatric disease)、例えば、不安、鬱病、不眠症、精神分裂症、癲癇、痙攣、及び、慢性的な痛み、H I V 感染症、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶反応、高血圧症、鬱血性心不全、腫瘍、及び、ストレス誘発性流産 (stress-induced abortions) などの治療にも適している。文献により知られている多くの D P P - I V 阻害薬が存在するが、それらは、活性、毒性、安定性及び活性持続時間に関する短所を有している。 30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

本発明者らの目的は、効果的で安全な、新規 D P P - I V 阻害薬を調製することであつた。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

本発明者らは、一般式 (I) [式中、

R は、

・ 窒素含有単環式又は二環式芳香族部分、好ましくは、ピリジル部分、ピリダジニル部分、ピリミジニル部分、ピラジニル部分、イミダゾリル部分、ピラゾリル部分、チアゾリル部分、イソチアゾリル部分、オキサゾリル部分、イソオキサゾリル部分、オキサジアゾリル部分、キノリニル部分、イソキノリニル部分、シンノリニル部分、フトラジニル部分、キナゾリニル部分、キノキサリニル部分、ベンゾイミダゾリル部分、インダゾリル部分、ベンゾチアゾリル部分、ベンゾイソチアゾリル部分、ベンゾオキサゾリル部分又はベンゾイソオキサゾリル部分 (ここで、前記芳香族部分は、場合により、独立して、以下の基の 1 つ又は 2 つで一置換又は二置換されている : C ₁ - ₄ アルキル基、C ₁ - ₄ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、メチルチオ基、ニトロ基、シアノ基、C ₂ - ₅ アルコキシカルボニル基又はカルボキサミド基) を表すか ;

又は、

10

20

30

40

50

・ p - トリルスルホニル基を表すか；

又は、

・ $R_{1a} - CH_2$ 基（ここで、 R_{1a} の意味は、水素、 C_{1-4} アルキル基、フェニル部分、ベンジル部分、フェニルエチル部分、フェニルエテニル部分、ナフチル部分、ピリジル部分、キノリル部分、イソキノリル部分、シンノリニル部分、フタラジニル部分、キナゾリニル部分、キノキサリニル部分、チエニル部分、フリル部分又は p - トルエンスルホニル部分であり、これらは、独立して、1つ以上の C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基又はシアノ基で置換されている）を表すか；

又は、

・ $R_{1b} - CO$ 基（ここで、 R_{1b} の意味は、 C_{1-4} アルキル基、フェニル部分、ベンジル部分、フェニルエチル部分、フェニルエテニル部分、ナフチル部分、ピリジル部分、キノリル部分、イソキノリル部分、シンノリニル部分、フタラジニル部分、キナゾリニル部分又はキノキサリニル部分（これらは、独立して、1つ以上の C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、トリハロゲノメチル基、ニトロ基又はシアノ基で置換されている）であるか；又は、一置換若しくは二置換されているアミノ基、N含有飽和ヘテロ環部分、好ましくは、ピロリジノ環、ピペリジノ環、ピペラジノ環若しくはモルホリノ環を含有する基である）を表し；

Bは、式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表される基を表し；

Zは、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(E)又は式(F)の基を表す]
で表される化合物、及び、該化合物の塩、異性体、互変異性体、水和物又は溶媒和物が、活性、安定性及び毒性において著しく有利な点を有していることを見いだした。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

容認されている用語法によれば、Zが式(A)を表す場合は、N含有5員環(pentacyclic ring)の窒素に隣接する炭素原子の立体配置はRであるのが好ましく、Zが式(B)、式(C)、式(D)、式(E)又は式(F)を表す場合は、N含有5員環の窒素に隣接する炭素原子の立体配置はSであるのが好ましい。用語「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。用語「 C_{1-4} アルキル基」は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、イソブチル基 又は t - ブチル基を意味する。用語「 C_{1-4} アルコキシ基」は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n - ブトキシ基、イソブトキシ基又は t - ブトキシ基を意味する。用語「トリハロゲノメチル基」において、ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨウ素を意味する。用語「 C_{2-5} アルコキシカルボニル」は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n - ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基又は t - ブトキシカルボニル基を意味する。

【0008】

一般式(I)で表される有利な群の1つは、

Rが、

・ ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基又はベンゾイソオキサゾリル基（これらは、所与の場合において、互いに独立して、以下の基の1つ又は2つにより一置換又は二置換されている： C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{2-5} アルコキシカルボニル基又はカルボキサミド基）を意味するか；

又は、

・ p - トリルスルホニル基を意味するか；

又は、

・ $R_{1a} - CH_2$ 基（ここで、 R_{1a} の意味は、ベンジル基又はフェニルエテニル基で

10

20

30

40

50

あり、その際、該基は、所与の場合において、独立して、1つ以上のC₁₋₄アルキル基又はアルキレンジオキシ基で置換されている)を意味するか;

又は、

・ R_{1b}CO基(ここで、R_{1b}の意味は、フェニル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルエテニル基又はピペリジノ基であり、その際、該基は、所与の場合において、互いに独立して、アルキレンジオキシ基で置換されている)を意味し;

Bが、式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)の基を表し;

Zが、式(A)又は式(B)の基を意味する;

一般式(I)の化合物、及び、その塩、異性体、互変異性体、水和物又は溶媒和物である。

10

【0009】

特に有利なのは、Rがニトロ基又はシアノ基で置換されている2-ピリミジル基、2-ピリダジル基又は2-ピリジル基を意味し、Zが式(A)又は式(B)を表す式(I)の化合物である。そのような化合物は、例えば、(4R)-3-(2-{[8-(2-ピリミジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル、(4R)-3-(2-{[8-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル、(4R)-3-(2-{[8-(5-シアノピリジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-エンド-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル、及び、(2S)-1-(2-{[8-(2-ピラジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル、及び、(2S)-1-(2-{[8-(5-ニトロピリジン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-エキソ-アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリルなどである。

20

【0010】

本発明の一般式(I)[式中、R及びB及びZの意味は上記で定義されているとおりである]の化合物は、一般式(III)[式中、B及びZの意味は上記で定義されているとおりである]のクロロアセチルカルボニトリル誘導体を用いて一般式(II)の環状第一級アミンをアルキル化することにより調製することが可能であり、得られた化合物は、必要に応じて、その塩又は溶媒和物に変換する(反応図式1)。

30

【0011】

上記アルキル化に際して、一般式(III)のクロロアセチルカルボニトリル誘導体又は一般式(II)の環状第一級アミンを過剰量で適用し、生じた塩化水素は、様々な酸捕捉剤(acid binding agent)、好ましくは、塩基、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、トリエチルアミン、炭酸カリウム、又は、ポリマーに支持された2-t-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン(PBEMP)(これは、超塩基として知られている)により捕捉する。該反応は、好ましくは、25~75の温度で3~16時間行う。

40

【0012】

一般式(II)の第一級アミンは、2段階合成により調製する(反応図式2)。第一のステップにおいて、出発物質の保護されている環状第二級アミン、即ち、一般式(IV)[式中、Yは、t-ブトキシカルボニル基を表す]の化合物を、一般式(X)[式中、Xは、R-X化合物中におけるハロゲン原子、好ましくは、塩素原子又は臭素原子である]の化合物でアリアル化する。Rの意味に応じて、アリアル化は、極性のプロトン性又は非プロトン性溶媒、好ましくは、アルコール(エタノール、n-ブタノール、n-ペンタノール)中で、78~136の温度で行うことが可能であるか、又は、溶媒を使用せずに、酸捕捉剤として過剰量のアミン又はDBUを用いて、マイクロ波オープン内で行うことが可能である。

50

【0013】

出発物質である文献公知の一般式(IV)の保護されている環状第二級アミンに関しては、8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチル(B=式(1))、及び、8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エンド-カルバミン酸t-ブチル(B=式(2))(J. Med. Chem. 1991, 34, 656)、又は、9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチル(B=式(3))、及び、9-アザビシクロ-[3.3.1]ノン-3-イル-エンド-カルバミン酸t-ブチル(B=式(4))(J. Med. Chem. 1993, 36, 3707)(Y=t-ブトキシカルボニル基)を使用する。

【0014】

第二のステップにおいて、酸性加水分解により、一般式(V)[式中、R及びYの意味は上記で定義されているとおりである]のアリール化アミンから保護基Yを除去する。該反応は、25~78の温度で、水性塩酸又はエタノール性塩化水素溶液中で実施して、一般式(II)[式中、Rの意味は上記で定義されているとおりである]の環状第一級アミンを生成させる。

【0015】

RがR_{1a}-CH₂基又はR_{1b}-CO基である場合、有利には約0の温度で、酸捕捉剤として無機又は有機塩基(好ましくは、トリエチルアミン)を使用して、一般式(IV)の化合物を一般式(X)の化合物(即ち、R_{1a}-CH₂X化合物又はR_{1b}-COX化合物[ここで、Xは脱離基、好ましくは、塩素原子である])と反応させる。得られた一般式(V)の化合物から、0~30の温度で、酸性条件下、好ましくはジクロロメタン溶液中のトリフルオロ酢酸により、保護基Y[ここで、Yの意味は、t-ブトキシカルボニル基である]を切断して、一般式(II)[式中、Rの意味は、R_{1a}-CH₂基又はR_{1b}-CO基である]の化合物を得る。

【0016】

一般式(III)[式中、Zの意味は上記で定義されているとおりである]のクロロアセチルシアノ化合物は、公知である(Z=(B): Villhauer et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 2362)か、又は、4段階合成で調製する(反応図式3)。

【0017】

出発化合物は、t-ブトキシカルボニル基で保護された窒素を有するN含有5員環カルボン酸(一般式(VI)[式中、Zの意味は上記で定義されているとおりである]の化合物)である。この化合物は、文献(Z=(A): J. Kitcin et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 3707; Z=(C): S. Conti et al. Tetrahedron 1994, 50, 13493; Z=(D): S. C. Mayer et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 5192)に記載されている方法で調製することができるか、又は、市販されている(Z=(E): Aldrich)。

【0018】

第一のステップにおいて、塩化ピパロイル又はクロロギ酸エチルエステルを用いて混合無水物を調製し、次いで、アンモニア水を用いて、一般式(VII)[式中、Zの意味は上記で定義されているものと同じである]のカルバモイル誘導体を形成させる。該反応は、好ましくは、ハロゲン化溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン)中、-5で、2~4時間の反応時間で実施する。

【0019】

第二のステップにおいて、エタノール性塩化水素溶液によりt-ブトキシカルボニル基を切断する。0~25で、加水分解を3~5時間行って、一般式(VIII)[式中、Zは上記で定義されているものと同じである]のカルボキサミドの塩酸塩を得る。

【0020】

得られた一般式(VIII)の5員環カルボキサミドを、第三のステップにおいて、好

10

20

30

40

50

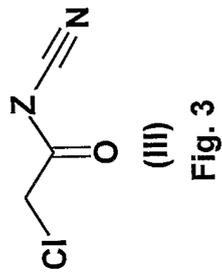
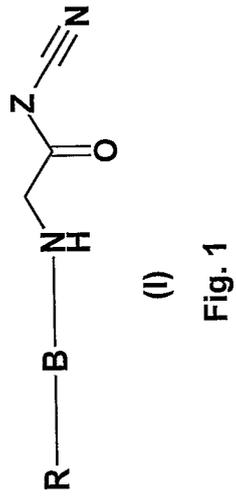
ましくは0 で、ハロゲン化溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン）中で、2～4時間、塩化クロロアセチルを用いてアシル化して、一般式（IX）[式中、Zの意味は上記で定義されているものと同ーである]のクロロアセチルカルバモイル誘導体を得る。

【0021】

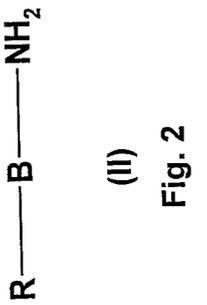
第四のステップにおいて、一般式（IX）[式中、Zの意味は上記で定義されているとおりである]のクロロアセチルカルバモイル誘導体を脱水して、一般式（III）のクロロアセチルカルボニトリル誘導体を得る。脱水は、好ましくは、0 未満の温度でDMF中で塩化オキサリルを用いて行うか、又は、ジクロロメタン中で、沸点で、オキシ塩化リンを用いて行う。

【0022】

【化 1】



+



反応図式 1

10

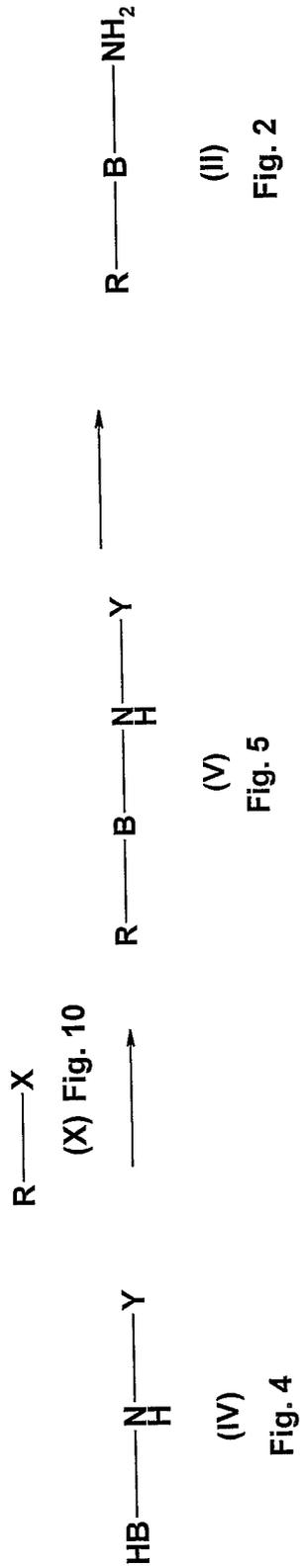
20

30

40

【 0 0 2 3 】

【化 2】



10

20

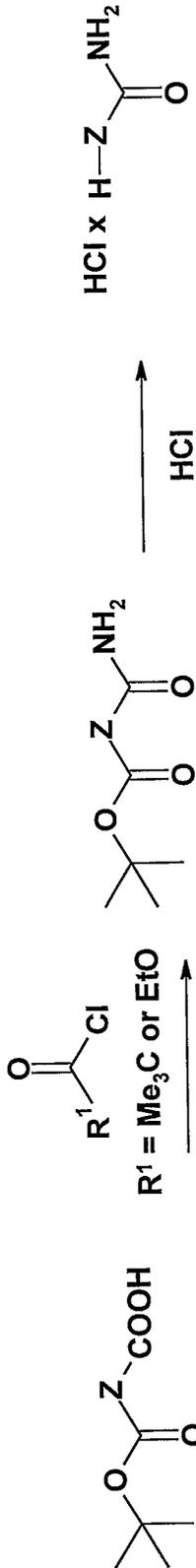
30

40

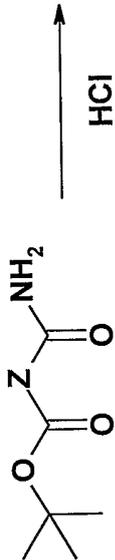
反応図式 2

【 0 0 2 4 】

【化 3】

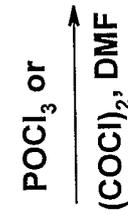
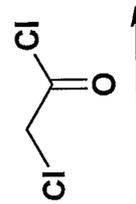


(VIII)
Fig. 8

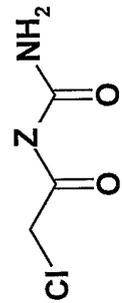


(VII)
Fig. 7

(VI)
Fig. 6



(III)
Fig. 3



(IX)
Fig. 9

反応図式 3

10

20

30

40

【 0 0 2 5 】

生物学的な研究

以下の方法をにより、一般式 (I) の化合物の DPP - I V 酵素阻害活性を求めた。

【 0 0 2 6 】

該アッセイに適用された条件

【 0 0 2 7 】

【表 1】

DPP-IV 源：	CaCo/Tc-7細胞から得た可溶化粗抽出物 含有量：0.8~1 μ g/アッセイ	
基質：	H-Gly-Pro-AMC (Bachem)	
反応：	37°Cで阻害薬と一緒に1時間のプレインキュベーション、 37°Cで30分間の反応時間	
停止液：	1M Na-酢酸緩衝液 (pH=4.2)	
反応混合物：	10 μ L 酵素溶液	10
	10 μ L 被検化合物又はアッセイ緩衝液	
	55 μ L アッセイ緩衝液	
	25 μ L 基質	
	300 μ L 停止液	
測定：	Tecan プレートリーダーによる分光蛍光測定 (Ex : 360nm Em : 465nm)	

DPP-IV 酵素と H-Gly-Pro-AMC 基質の反応は、100 mM Tris-HCl, pH = 7.5 (アッセイ緩衝液) 中で、37 °C で、AMC (7-アミノ-4-メチルクマリン) の遊離により示される。AMC の標準的な曲線は、31.25 μ M の濃度までは直線的である。それは、形成された AMC の相対蛍光強度 (relative fluorescence unit) (RFU) を採用したからである。検出は、Tecan Spectrofluor Plus プレートリーダーにより、360 nm 励起及び 465 nm 発光フィルター (30 μ s 積分時間, Gain 25, Flashes No. 50) を用いて行う。これらの条件下では、酵素反応は少なくとも 30 分間は直線的であり、酵素依存性 (enzyme dependence) は、2.5 μ g のタンパク質までは直線的である (700 RFU まで)。1 ~ 0.8 μ g の抽出タンパク質を使用した場合、H-Gly-Pro-AMC についての K_m は 50 μ M である。500 μ M よりも高い基質濃度では蛍光検出について問題 (内部フィルター効果) が生じたが、これは、試料を希釈することにより解決することができる。

【0028】

該アッセイは、37 °C で 60 分間のプレインキュベーション時間を使用して、できるだけ効率よく活性阻害薬を検出できるように設計する。該アッセイは、10 μ L 容積の被検化合物及び 55 μ L のアッセイ緩衝液 (対照の場合は、65 μ L のアッセイ緩衝液) を含んでいるウェルに、10 μ L の酵素溶液 (アッセイ緩衝液 (100 mM Tris-HCl, pH = 7.5) を使用) 中の 0.8 ~ 1 μ g のタンパク質抽出物を添加することにより実施する。プレインキュベーション期間が終了した後、25 μ L の 1 mM H-Gly-Pro-AMC 基質溶液 (最終濃度 250 μ M) を加えることにより、反応を開始させる。最終的な試験容積は 100 μ L であり、試験溶液は、被検化合物の溶液に由来する 1% DMSO を含んでいる。反応時間は、37 °C で 30 分間である。反応は、300 μ L の 1 M Na-酢酸緩衝液 (pH = 4.2) を添加することにより停止させる。形成された AMC の蛍光 (RFU) は、Tecan Spectrofluor Plus プレートリーダーにおいて、360 nm 励起及び 465 nm 発光フィルター (30 μ s 積分時間, Gain 25, Flashes No. 50) を用いて検出する。

【0029】

対照の RFU 及びブランクの RFU を用いて、阻害率 (%) を計算する。

【0030】

IC_{50} 値は、一般式 (I) で表される化合物の該酵素を阻害する効果の特性を示す。一般式 (I) の化合物は、既知化合物と比較して、低い IC_{50} 値を示す。一般式 (I)

の化合物は、強力で長期にわたり作用する、酵素阻害薬である。

【0031】

一般式(I)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び異性体は、それらを1種以上の製薬上許容される担体(support material)又は希釈剤と混合することにより、自体公知の方法で、経口的又は非経口的に適用可能な医薬組成物に製剤することが可能であり、また、単位投与形態として投与することが可能である。

【0032】

適切な単位投与形態には、経口用形態(例えば、錠剤、硬ゼラチンカプセル剤又は軟ゼラチンカプセル剤、散剤、顆粒剤、経口用溶液剤又は経口用懸濁液剤)、舌下用形態、
10
、口腔内用形態、気管内用形態、眼内用形態、鼻腔内用形態(吸入による)、局所用形態、経皮用形態、皮下用形態、筋肉内用形態又は静脈内用形態、直腸用形態、及び、埋込材などが包含される。局所適用に関しては、本発明の化合物は、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤又はローション剤として用いることができる。

【0033】

例えば、錠剤の形態にある本発明化合物の単位投与形態は、以下の成分を含有することができる。

【0034】

【表2】

一般式(I)の化合物	50.0 mg	20
マンニトール	223.75 mg	
クロスカルメロースナトリウム	6.0 mg	
トウモロコシデンプン	15.0 mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.25 mg	
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg	

一般式(I)の化合物の一日当たりの用量は、幾つかの要因、例えば、患者の疾患の種類と重症度、適用方法、及び、化合物自体に応じて変わる。

【0035】

本発明のさらなる詳細について以下の実施例によって説明するが、特許請求の範囲に記載されている発明は、当該実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0036】

(4R)-3-(2-{[8-(2-ピリミジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル
一般式(I)において、Rは2-ピリミジニル基を意味し、Bは式(1)の基を意味し、Zは式(A)の基を意味する。

【0037】

(a) 8-(2-ピリミジニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチル
40
(一般式(V)[式中、R及びBは上記で与えられており、Yはt-ブトキシカルボニル基である])

14.7g(65mmol)の8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチル(J. Med. Chem. 1991, 34, 656)及び8.93g(78mmol)の2-クロロピリミジン及び12.7mL(85mmol)の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンを230mLのn-ペンタノールに溶解させ、4時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を250mLのクロロホルムに溶解させ、2×300mLの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶離剤としてn-ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム(1:1:1)を使用するカラムクロマトグラ
50

フィーで精製することにより、白色の結晶を得た。これを、*n*-ヘキサンを用いて摩砕した。

収量：13.25 g (67%) ; M.p. : 113 ~ 115 ; ¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (s, 9H), 1.49 (t, 2H), 1.66 - 1.97 (m, 6H), 3.89 (br, 1H), 4.61 (d, 2H), 6.60 (t + br, 1 + 1H), 8.34 (d, 2H)。

【0038】

(b) 8 - (2 - ピリミジニル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミン

(一般式 (II)) [式中、R 及び B はステップ 1 (a) で与えられている]

120 mL のトリフルオロ酢酸及び 120 mL のジクロロメタンの混合物に 13 g (43 mmol) の 8 - (2 - ピリミジニル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - カルバミン酸 *t* - ブチルを溶解させた。この溶液を 30 分間攪拌し、蒸発させた。残渣を 50 mL のジクロロメタンに溶解させ、蒸発させた。この方法を 3 回繰り返した。最後の有機溶液を 100 mL の飽和炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。層を分離し、水相を 4 × 50 mL のジクロロメタンで洗浄した。有機層を合し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、白色の粉末を得た。これを、*n*-ヘキサンを用いて摩砕した。

収量：6.7 g (77%) ; M.p. : 56 ~ 59 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.29 (t, 2H), 1.64 - 1.98 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 4.58 (dd, 2H), 6.57 (t, 1H), 8.33 (d, 2H)。

【0039】

(c) (4R) - 4 - (アミノカルボニル) チアゾリジン - 3 - カルボン酸 *t* - ブチル (一般式 (VII)) [式中、Z は式 (A) の基を意味する]

11.1 g (47.6 mmol) の (4R) - 3 - (*t* - ブトキシカルボニル) チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (J. Med. Chem. 1994, 37, 3707) を 125 mL のジクロロメタンに溶解させ、8 mL (57.5 mmol) のトリエチルアミンを添加した。得られた混合物に、-15 で、5.85 mL (47.6 mmol) の塩化ピロロイルを滴下して加えた。この混合物を -15 でさらに 1 時間攪拌し、次いで、12.5 mL の 25% アンモニア水を添加し、攪拌を 1 時間続けた。反応混合物を、水、1 N の NaOH 溶液及び水で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。5.9 g (88%) の予期生成物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.39 (s, 9H), 3.00 及び 3.25 (q, 2 × 1H), 4.32 及び 4.57 (q, 2 × 1H), 4.3 - 4.59 (br, 1H), 7.11 及び 7.43 (s, 2 × 1H)。

【0040】

(d) (4R) - チアゾリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩

(一般式 (VIII)) [式中、Z は式 (A) の基を意味する]

9.25 g (39.8 mmol) の (4R) - 4 - (アミノカルボニル) チアゾリジン - 3 - カルボン酸 *t* - ブチルを 45 mL の 25% のエタノール性塩化水素溶液に溶解させ、5 時間攪拌した。生じた白色の結晶を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

収量：5.42 g (81%) ; mp. : 216 ~ 217 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.04 及び 3.6 (q, 2 × 1H), 4.8 (q, 2H), 4.8 (q, 1H), 7.6 及び 8.17 (s, 2 × 1H), 10.09 (広幅, 2H)。

【0041】

(e) (4R) - 3 - (2 - クロロアセチル) チアゾリジン - 4 - カルボキサミド

(一般式 (IX)) [式中、Z は式 (A) の基を意味する]

180 mL のジクロロメタン中の 8.83 g (52.3 mmol) の (4R) - チアゾリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の懸濁液に、0 で、14.7 mL (105 mmol) のトリエチルアミン、次いで、20 mL のジクロロメタン中の 4.46 mL (56 mmol) の塩化クロロアセチルを滴下して加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、室温まで

10

20

30

40

50

昇温させ、さらに2時間攪拌した。得られた混合物を3×200 mLの水で抽出した。水相を合し、減圧下に濃縮してその容積を約1/3とし、20%のNaOH溶液を用いてアルカリ性にした。予期生成物を白色の結晶として得た。

収量：8.12 g (75%) ; mp. : 119 ~ 121 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.05及び3.23 (q, 2×1H), 4.39 - 4.54 (m, 3H), 4.71 (d, 2H), 7.20及び7.43 (s, 2×1H)。

【0042】

(f) (4R) - 3 - (2 - クロロアセチル)チアゾリジン - 4 - カルボニトリル
(一般式(III) [式中、Zは式(A)の基を意味する])

7.78 g (37.3 mmol)の(4R) - 3 - (2 - クロロアセチル)チアゾリジン - 4 - カルボキサミドを65 mLの乾燥アセトニトリルに懸濁させ、その懸濁液に、3.7 mLの乾燥ジメチルホルムアミドを添加し、次いで、-10 で、3.51 mL (40.6 mmol)の塩化オキサリルを8 mLのアセトニトリルに溶解させた溶液を滴下して加えた。この混合物を1時間攪拌し、6.6 mLの乾燥ピリジンを滴下した。1時間攪拌した後、得られた混合物を蒸発乾固させ、残渣を水と混合し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合し、1:1の塩酸で洗浄し、次いで、水で洗浄した。乾燥させ、蒸発させた後、予期生成物がエタノールから結晶化する：3.09 g (43%)。

Mp : 106 ~ 108 ; ¹H-NMR (CDCl₃) : 3.33 (d, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.69 (q, 2H), 5.27 (s, 1H)。

【0043】

(g) (4R) - 3 - (2 - { [8 - (2 - ピリミジニル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル)チアゾリジン - 4 - カルボニトリル

245 mg (1.2 mmol)の8 - (2 - ピリミジニル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミン及び191 mg (1 mmol)の(4R) - 3 - (2 - クロロアセチル)チアゾリジン - 4 - カルボニトリル及び0.42 mL (3 mmol)のトリエチルアミンを20 mLの乾燥アセトニトリルに溶解させ、70 で4時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を蒸発させて、黄色の濃厚な油状物を得た。これを、溶離剤としてクロロホルム - メタノール (9:1) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、固体状の白色の生成物を得た。この生成物をジエチルエーテルから結晶化させた。

収量：191 mg (53%) ; M.p. : 135 ~ 136 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.33 (td, 2H), 1.6 - 2.0 (m, 5H), 3.05 (tt, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.44 (ddd, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.23 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 8.33 (m, 2H)。

【実施例2】

【0044】

(4R) - 3 - (2 - { [8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] - エキソ - アミノ } アセチル)チアゾリジン - 4 - カルボニトリル二塩酸塩

一般式(I)において、Rは5 - シアノピリジン - 2 - イル基を意味し、Bは式(1)の基を意味し、Zは式(A)の基を意味する。

【0045】

(a) 8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - カルバミン酸 t - ブチル

(一般式(V) [式中、R及びBは上記で与えられており、Yはt - ブトキシカルボニル基である])

415 mg (3 mmol)の2 - クロロ - 5 - シアノピリジン、679 mg (3 mmol)の8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - カルバミン酸 t - ブ

10

20

30

40

50

チル及び0.46 mL (3.1 mmol) のジアザピシクロ[5.4.0]ウンデセンを25 mL のn-ペンタノールに溶解させた溶液を8時間還流した。得られた溶液を減圧下に蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解させ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶離剤としてn-ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム(2:1:1)を使用するクロマトグラフィーで精製した後、608 mg (62%) の標題物質を得た。

Mp.: 141 ~ 143 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.38 (s, 9H), 1.44 - 1.68 (t, 2H), 1.67 - 2.01 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.60 (bs, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H)。

【0046】

(b) 8-(5-シアノピリジン-2-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-アミン

(一般式(II)) [式中、R及びBはステップ2(a)で与えられている]

657 mg (2 mmol) の8-(5-シアノピリジン-2-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチルを20 mL の12%のエタノール性塩化水素溶液に溶解させた溶液を、室温で3時間攪拌した。得られた白色の懸濁液に20 mL の水を添加して、溶液を得た。この溶液を、40%水酸化カリウムでpHが10を超えるまでアルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。残渣をn-ヘキサンから結晶化させて、259 mg (57%) の標題化合物を得た。

Mp.: 123 ~ 124 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.26 (t, 2H), 1.68 - 1.93 (m, 6H), 3.12 (m, 1H), 4.57 (b, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H)。

【0047】

(c) (4R)-3-(2-{8-(5-シアノピリジン-2-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}-エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル二塩酸塩

114 mg (0.6 mmol) の8-(5-シアノピリジン-2-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-アミン及び114 mg (0.8 mmol) の(4R)-3-(2-クロロアセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリルを20 mL のアセトニトリルに溶解させ、この溶液に、460 mg (1.1 mmol) のPBEMPを添加した。得られた混合物を55 で16時間攪拌し、スカベンジャー樹脂を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、溶離液としてクロロホルム-メタノール(9:1)を使用するクロマトグラフィーで精製した。エタノール性塩化水素溶液を用いて酸性化し、ジエチルエーテルで沈澱させた後、標題化合物を白色の結晶の形態で得た。

75 mg (32%); mp: 204 ~ 206 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.70 - 1.78 (m, 4H), 2.01 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.76 - 4.79 (m, 3H), 5.33 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.01 (bs, 2H)。

【実施例3】

【0048】

(4R)-3-(2-{[8-(2-ピラジニル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル二塩酸塩

一般式(I)において、Rは2-ピラジニル基を意味し、Bは式(1)の基を意味し、Zは式(A)の基を意味する。

【0049】

(a) 8-(2-ピラジニル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチル

10

20

30

40

50

(一般式(V)) [式中、R及びBは上記で与えられており、Yはt-ブトキシカルボニル基である]

0.54 mL (6 mmol) のクロロピラジン、1.13 g (6 mmol) の8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチル及び0.97 mL (6.5 mmol) の1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンを40 mLのn-ペンタノールに溶解させ、50時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を、50 mLのクロロホルムに溶解させ、4×30 mLの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶離剤としてn-ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム(3:1:1)を使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の結晶を得た。これをn-ヘキサンを用いて摩砕した。

収量: 0.55 g (36%); M.p.: 122~123; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.34 (s, 9H), 1.44-1.66 (m, 2H), 1.67-1.99 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H)。

【0050】

(b) 8-(2-ピラジニル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-アミン

(一般式(II)) [式中、R及びBはステップ3(a)で与えられている]

3.84 g (1.26 mmol) の8-(2-ピラジニル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-カルバミン酸t-ブチルを20 mLの12%のエタノール性塩酸に溶解させ、この溶液を7時間攪拌した。次いで、形成された懸濁液に20 mLの水を添加し、水性水酸化カリウムを用いてpHを11とした。層を分離し、有機相を脱水し、蒸発させ、溶離剤として酢酸エチル-メタノール-25%アンモニア水(17:3:1)を使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、淡黄色の油状物を得た。収量は167 mg (65%)であった。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.29 (t, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.84-2.00 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 4.57 (dd, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H)。

【0051】

(c) (4R)-3-(2-{[8-(2-ピラジニル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]エキソ-アミノ}アセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリル二塩酸塩

107 mg (0.52 mmol) の8-(2-ピラジニル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル-エキソ-アミン及び86 mg (0.45 mmol) の(4R)-3-(2-クロロアセチル)チアゾリジン-4-カルボニトリルを15 mLのアセトニトリルに溶解させ、この溶液に、0.21 mL (1.5 mmol) のトリエチルアミンを添加した。得られた混合物を75 で4時間攪拌し、次いで、減圧下に蒸発させた。残渣を、溶離剤としてクロロホルム-メタノール(6:1)を使用するクロマトグラフィーで精製した。エタノール性塩化水素溶液を用いて酸性化し、ジエチルエーテルを用いて沈澱させた後、標題化合物を白色の結晶の形態で得た。

37 mg (19%); mp: 165~170; ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.76-1.80 (m, 4H), 1.95-2.01 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 5.32 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.99 (bs, 2H)。

【実施例4】

【0052】

(2S)-1-(2-{[8-(5-ニトロピリジン-2-イル)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-エキソ-アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カ

10

20

30

40

50

ルボニトリル

一般式 (I) において、R は 5 - ニトロピリジン - 2 - イル基を意味し、B は式 (1) の基を意味し、Z は式 (B) の基を意味する。

【 0 0 5 3 】

(a) 8 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル - エキソ - カルバミン酸 t - ブチル

(一般式 (V) [式中、R 及び B は上記で与えられており、Y は t - ブトキシカルボニル基である])

4 7 6 m g (3 m m o l) の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン、6 7 9 m g (3 m m o l) の 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル - エキソ - カルバミン酸 t - ブチル及び 0 . 4 6 m L (3 . 1 m m o l) の 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エンを 2 5 m L の n - ペンタノールに溶解させ、1 時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を 4 0 m L のクロロホルムに溶解させ、4 x 4 0 m L の水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。固体残渣をジエチルエーテルを用いて摩砕して、黄色の結晶を得た。

収量：7 3 1 m g (7 0 %) ; M . p . : 2 1 2 ~ 2 1 4 ; ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 3 4 (s , 9 H) , 1 . 4 1 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 8 1 - 2 . 1 6 (m , 6 H) , 4 . 0 0 (m , 1 H) , 4 . 7 5 (b s , 2 H) , 6 . 6 3 (d , 1 H) , 6 . 8 2 (d , 1 H) , 8 . 2 1 (d d , 1 H) , 8 . 9 8 (d , 1 H) 。

【 0 0 5 4 】

(b) 8 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミン

(一般式 (I I) [式中、R 及び B はステップ 4 (a) で与えられている])

6 5 1 m g の 8 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル - エキソ - カルバミン酸 t - ブチル (1 . 8 7 m m o l) を 2 0 m L の 1 2 % のエタノール性塩酸に溶解させ、この溶液を 3 時間攪拌した。冷却しながら、形成した懸濁液に 9 0 m L の 1 N 水酸化ナトリウムを添加し、4 x 5 0 m L のジクロロメタンで抽出した。層を分離し、有機相を脱水し、蒸発させ、残渣を n - ヘキサンを用いて摩砕して、黄色の結晶を得た。収量は 4 2 6 m g (9 2 %) である。

M . p . : 1 7 5 ~ 1 7 8 ; ¹H - NMR (2 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 1 . 2 9 (t , 2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 9 8 (m , 6 H) , 3 . 1 7 (m , 1 H) , 4 . 6 4 (d d , 2 H) , 6 . 4 4 (d , 1 H) , 8 . 1 2 (d d , 1 H) , 8 . 9 5 (d , 1 H) 。

【 0 0 5 5 】

(c) (2 S) - 1 - (2 - { [8 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - エキソ - アミノ } アセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

実施例 2 (c) で記載したようにして、2 0 m L のアセトニトリル中の 4 5 0 m g (1 . 1 3 m m o l) の P B E M P の存在下、1 1 2 m g (0 . 4 5 m m o l) の 8 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミンを 1 0 3 m g (0 . 5 4 m m o l) の (2 S) - 1 - (2 - クロロアセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル (J . M e d . C h e m . 2 0 0 2 , 4 5 , 2 3 6 2) と反応させた。後処理及びクロマトグラフィー精製 (クロロホルム - メタノール 9 : 1) に付した後、生成物を酢酸エチルから結晶化させた。

7 5 m g (4 1 %) ; M p . : 1 7 7 ~ 1 7 9 ; ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1 . 3 4 (t , 2 H) , 1 . 8 8 (m , 3 H) , 1 . 9 3 - 2 . 0 1 (m , 6 H) , 2 . 1 1 (m , 2 H) , 3 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 5 5 (m , 1 H) , 4 . 5 0 (b , 1 H) , 4 . 7 1 (m , 1 H) , 4 . 9 2 (b , 1 H) , 6 . 8 1 (d , 1 H) , 8 . 2 0 (d d , 1 H) , 8 . 9 7 (d , 1 H) 。

10

20

30

40

50

【実施例 5】

【0056】

(4S) - 3 - (2 - { [8 - (ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボニトリル

一般式 (I) において、R はピリミジン - 2 - イル基を意味し、B は式 (1) の基を意味し、Z は式 (C) の基を意味する。

【0057】

(a) (4 S) - 4 - (アミノカルボニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 t - ブチル

(一般式 (V I I) [式中、Z は式 (C) の基を意味する])

15.8 g (73 mmol) の (4 S) - 3 - (t - ブトキシカルボニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボン酸 (Tetrahedron , 1994 , 50 , 13493) を 100 mL のジクロロメタンに溶解させ、この溶液に、8 mL (73 mmol) の 4 - メチルモルホリンを添加した。得られた混合物に、-15 で、7 mL (73 mmol) のクロロギ酸エチルを滴下して加え、この混合物を -15 で 1 時間攪拌した。次いで、30 mL の 25 % アンモニア水を滴下して加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、1 N の NaOH 溶液で洗浄し、次いで、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。ジエチルエーテル 9.10 g (58 %) を添加することにより、上記生成物が結晶化した。

M . p . : 95 ~ 96 ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 1.49 (s , 9 H) , 4.13 (m , 1 H) , 4.37 (m , 2 H) , 4.80 (d , 1 H) , 4.98 (d , 1 H) , 5.67 (bs , 1 H) , 6.58 (bs , 1 H) 。

【0058】

(b) (4 S) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩

(一般式 (V I I I) [式中、Z は式 (C) の基を意味する])

5.4 g (15.7 mmol) の (4 S) - 4 - (アミノカルボニル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 t - ブチルを 25 mL の 25 % のエタノール性塩化水素溶液に溶解させ、室温で 4 時間攪拌した。得られた懸濁液に、150 mL のジエチルエーテルを添加し、生じた白色の結晶質物質を濾過した。3.74 g (98 %) の上記生成物を得た。

M . p . : 155 ~ 158 ; ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 4.00 (m , 1 H) , 4.21 - 4.39 (m , 2 H) , 4.68 (d , 1 H) , 4.77 (d , 1 H) , 7.82 (s , 1 H) , 8.17 (s , 1 H) , 10.12 (br , 2 H) 。

【0059】

(c) (4 S) - 3 - (2 - クロロアセチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミド

(一般式 (I X) [式中、Z は式 (C) の基を意味する])

2.82 g (18 mmol) の (4 S) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩を 50 mL のジクロロメタンに懸濁させ、この懸濁液に、5.6 mL (40 mmol) のトリエチルアミンを添加した。得られた混合物に、-10 未満の温度で、20 mL のジクロロメタン中の 1.60 mL (20 mmol) の塩化クロロアセチルを滴下して加えた。2 時間攪拌した後、この懸濁液を 500 mL の酢酸エチルに注ぎ入れ、沈澱したトリエチルアミン塩酸塩を濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をジクロロメタンから結晶化させた。2.30 g (65 %) の上記生成物をベージュ色の結晶質形態で得た。

M . p . : 131 ~ 133 ; ¹H - NMR (DMSO - d₆) : 3.91 (m , 1 H) , 4.06 - 4.16 (m , 2 H) , 4.20 - 4.40 (m , 2 H) , 5.00 (q , 2 H) , 7.20 及び 7.45 (s , 2 × 1 H) 。

【0060】

(d) (4 S) - 3 - (2 - クロロアセチル) - 1 , 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボ

ニトリル

(一般式 (I I I) [式中、 Z は式 (C) の基を意味する])

2.12 g (11 mmol) の (4 S) - 3 - (2 - クロロアセチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミドを 200 mL のジクロロメタン及び 20 mL のアセトニトリルに溶解させた後、それに、 2.62 mL (28 mmol) のオキシ塩化リンを添加した。この混合物を 24 時間加熱した (出発物質が残留していた場合は、さらに還流した)。還流している間に、溶液が赤くなり、粘着性の固体物質が沈殿した。溶液をデカントし、 50 g の炭酸カリウムを添加した。1 時間攪拌した後、固体の塩を濾過し、溶液を蒸発させた。赤色の油状物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン - メタノール 9 : 1) で精製した。白色の結晶を集めて、ジエチルエーテルを用いて摩

10

砕した。
収量 : 1.1 g (53%) ; M. p. : 99 ~ 100 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.88 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 4.32 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.08 (q, 2H)。

【 0061 】

(e) (4 S) - 3 - (2 - { [8 - (ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボニトリル

245 mg (1.2 mmol) の 8 - (2 - ピリミジニル) - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミン及び 175 mg (1 mmol) の (4 S) - 3 - (2 - クロロアセチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボニトリル及び 0.42 mL (3 mmol) のトリエチルアミンを 20 mL の乾燥アセトニトリルに溶解させ、 70 で 4 時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を蒸発させて、黄色の濃厚な油状物を得た。これを、溶離剤としてジクロロメタン - メタノール (9 : 1) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、白色の固体生成物を得た。この生成物をジエチルエーテルから結晶化させた。

20

収量 : 248 mg (73%) ; M. p. : 122 ~ 125 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.60 (td, 2H), 1.72 - 1.92 (m, 4H), 2.07 (t, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.55 (b, 1H), 4.80 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 6.52 (t, 1H), 8.32 (dd, 2H)。

30

【 実施例 6 】

【 0062 】

(2 S) - 1 - (2 - { [8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザピシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル二塩酸塩

一般式 (I) において、 R は 5 - シアノピリジン - 2 - イル基を意味し、 B は式 (1) の基を意味し、 Z は式 (D) の基を意味する。

【 0063 】

(a) (2 S) - 2 - (アミノカルボニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 t - ブチル

40

(一般式 (V I I) [式中、 Z は式 (D) の基を意味する])

4.04 g (18.9 mmol) の (2 S) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (J. Org. Chem. 1994, 59, 5192) を 60 mL のジクロロメタンに溶解させた溶液に、 2.9 mL (21 mmol) のトリエチルアミンを添加した。 - 5 で、 9 mL のジクロロメタン中の塩化ピバロイル (2.4 mL, 20 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を - 5 で 1 時間攪拌した。次いで、 9.5 mL の 25% アンモニア水を添加し、混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を 3×100 mL の水で洗浄した。水相を合し、 7×50 mL のジクロロメタンで抽出した。有機層を合し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。油状生成物をゆっくりと結晶化させた。 3.09 g

50

(77%)の上記生成物が得られた。

M.p.: 127 ~ 133 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.36 (s, 9H), 4.07 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.99 (br, 1H), 7.38 (br, 1H)。

【0064】

(b) (2S) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド塩酸塩
(一般式(VIII)) [式中、Zは式(D)の基を意味する]

6.27 g (29.5 mmol)の(2S) - 2 - (アミノカルボニル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - カルボン酸 t - ブチルを170 mLの25%のエタノール性塩化水素溶液に溶解させ、室温で6.5時間攪拌した。得られた懸濁液に、ジエチルエーテル(300 mL)を添加した。生じた白色の結晶質物質を濾過した。2.98 g (70%)の上記生成物が得られた。

10

M.p.: 181 ~ 184 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 4.00 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (br, 1H), 10.87 (br, 1H)。

【0065】

(c) (2S) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド
(一般式(IX)) [式中、Zは式(D)の基を意味する]

0.44 g (3 mmol)の(2S) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド塩酸塩を20 mLのジクロロメタンに溶解させた溶液に、-5 未満の温度で、4.1 mL (29.3 mmol)のトリエチルアミンを添加した。この混合物に、0.66 g (6.5 mmol)の塩化クロロアセチルを10 mLのジクロロメタンに溶解させた溶液を滴下して加えた。-5 で30分間及び室温で3時間攪拌した後、懸濁液を蒸発させた。残渣を50 mLの酢酸エチルに懸濁させ、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を溶離剤としてのジクロロメタン - メタノール(40:1 10:1)におけるクロマトグラフィーに付した。0.26 g (46%)の上記生成物を無色の油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 4.32 (m, 2H), 4.37 (q, 2H), 4.85 (m, 主成分)及び5.12 (m, 少量成分) (1H), 5.83 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.01 (br, 主成分)及び7.33 (br, 少量成分) (1H), 7.38 (br, 主成分)及び7.69 (br, 少量成分) (1H)。

30

【0066】

(d) (2S) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - カルボニトリル
(一般式(III)) [式中、Zは式(D)の基を意味する]

0.25 g (1.32 mmol)の(2S) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミドを8 mLのアセトニトリル及び0.15 mLのジメチル - ホルムアミドに溶解させた溶液に、-5 で、2 mLのアセトニトリル中の0.13 mL (1.45 mmol)のオキシ塩化リンを滴下して加えた。この混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、50 mLのジクロロメタンで希釈し、水及び水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、脱水し、蒸発させた。残渣を、溶離剤としてのジクロロメタン - メタノール(100:1)におけるクロマトグラフィーにより精製した。

40

収量: 84 mg (37%)の無色の油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 4.08 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 5.40及び5.60 (m, 1H), 5.86 (m, 少量成分)及び5.92 (m, 主成分) (1H), 6.15 (m, 主成分)及び6.24 (m, 少量成分) (1H)。

【0067】

(e) (2S) - 1 - (2 - { [8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) - 2, 5 - ジヒド

50

ロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル二塩酸塩

0.25 g (1.1 mmol) の 8 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミン及び 0.16 mL (1.2 mmol) のトリエチルアミンを 10 mL のアセトニトリルに溶解させた溶液に、0.17 g (1 mmol) の (2S) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリルを添加し、得られた反応混合物を 70 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。残渣を 50 mL のジクロロメタンに溶解させ、次いで、水で洗浄し、脱水し、蒸発させた。残渣を、溶離剤として CH₂Cl₂ - MeOH (10 : 1) 混合物を使用するクロマトグラフィーで精製した。エタノール性塩化水素溶液を用いて酸性化し、ジエチルエーテルを用いて沈澱させた後、標題化合物を白色の結晶の形態で得た

10

174 mg (39%), mp: 305 - 9 °C ; ¹H - NMR (DMSO - d₆): 1.76 (m, 4H), 1.99 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.71 (br, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.00 (br, 2H)。

【実施例 7】

【0068】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - { [8 - (ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル二塩酸塩

20

一般式 (I) において、R はピリミジン - 2 - イル基を意味し、B は式 (1) の基を意味し、Z は式 (E) の基を意味する。

【0069】

(a) (2S, 4R) - 2 - (アミノカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル

(一般式 (VII) [式中、Z は式 (E) の基を意味する])

36.32 g (157 mmol) の (2S, 4R) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (Aldrich) を 450 mL のテトラヒドロフランに溶解させ、この溶液に、24 mL (172 mmol) のトリエチルアミンを添加した。得られた混合物に、-10 °C で、16.3 mL (172 mmol) のクロロギ酸エチルを滴下して加え、-10 °C で 1 時間攪拌した。温度を -5 °C 未満に維持しながら、110 mL の 25% アンモニア水を滴下して加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、270 mL の飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ入れた。分液させた後、水層を 2 × 50 mL のテトラヒドロフランで抽出した。有機溶液を合し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。ジエチルエーテルを添加することで、21.19 g (59%) の上記生成物が結晶化した。

30

M.p.: 130 ~ 132 °C ; (MH⁺) = 231。

【0070】

(b) (2S, 4R) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニトリル

40

(一般式 (III) [式中、Z は式 (E) の基を意味する])

(2S, 4R) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニトリル

7.82 g (34 mmol) の (2S, 4R) - 2 - (アミノカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルを 80 mL のピリジンに溶解させ、この溶液に、-20 °C で、12 mL (84 mmol) の無水トリフルオロ酢酸を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 1 日間攪拌した。数滴の水を添加して余分な無水物を加水分解した。この混合物に 200 mL の酢酸エチルを添加し、10% の水性塩化水素で洗浄し (pH 3 ~ 5 になるまで)、50 mL の 2 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、及び、50

50

mLのブラインで洗浄した。得られた有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて、油状物を得た。

収量：5.35 g (74%) ; $(MH^+) = 213$, $(MH^+)_2 = 426$ 。

【0071】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニトリル 4 - メチルベンゼンスルホネート

6.40 g (30 mmol) の (2S, 4R) - 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボニトリルを100 mLのアセトニトリルに溶解させ、この溶液に、8.56 g (45 mmol) の4 - メチルベンゼンスルホン酸一水和物を添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、減圧下に蒸発させた。生じた褐色の油状物に、500 mLのジエチルエーテルを添加した。10分間攪拌し、冷蔵庫内に一晩維持した。生じた白色の結晶質物質を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。6.31 g (73%) の上記生成物が得られた。

M. p. : 110 ~ 113 。

【0072】

(2S, 4R) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニトリル

6.31 g (22 mmol) の (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニトリル 4 - メチルベンゼンスルホネートを37 mLのジクロロメタンに懸濁させ、それに、4.1 mL (48 mmol) のトリエチルアミンを添加した。得られた混合物の温度を -10 未満に維持しながら、それに、28 mLのジクロロメタン中の2.1 mL (26 mmol) の塩化クロロアセチルを滴下して加えた。2時間攪拌した後、この懸濁液を450 mLの酢酸エチル中に注ぎ入れ、沈澱物を濾過し、濾液を蒸発させ、溶離剤としてジクロロメタン中のメタノールの直線勾配 (0 20% v/v) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。3.51 g (84%) の上記生成物を無色の油状物の形態で得た。

$(MH^+) = 189$ 。

【0073】

(c) (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - { [8 - (ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

204 mg (1 mmol) の8 - (2 - ピリミジニル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル - エキソ - アミン、189 mg (1 mmol) の (2S, 4R) - 1 - (2 - クロロアセチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボニトリル及び0.25 mL (1.8 mmol) のトリエチルアミンを15 mLの乾燥アセトニトリルに溶解させ、70 で5時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。減圧下にアセトニトリルを除去し、残渣を、15 mLのジクロロメタン及び15 mLのブライン中に溶解させた。分液させた後、水層をジクロロメタンで洗浄した。有機溶液を合して脱水し、蒸発させた。形成された褐色の油状物を、溶離剤としてジクロロメタン中のメタノールの直線勾配 (0 20% v/v) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。蒸発させて得られた生成物をn - ヘキサンで処理した。

収量：133 mg (38%) ; M. p. : 165 ~ 167 ; $(MH^+) = 357$;

1H - NMR (DMSO - d_6) : 1.35 (td, 2H), 1.6 - 2.0 (m, 7H), 2.20 (dd, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.3 - 3.6 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.61 - 4.67 (m, 3H), 5.30 (d, 1H), 6.60 (t, 1H), 8.34 (m, 2H)。

【実施例8】

【0074】

(2S) - 4 - オキソ - 1 - (2 - { [8 - (ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) ピロリジン - 2 - カ

10

20

30

40

50

ルボニトリル二塩酸塩

一般式 (I) において、R はピリミジン - 2 - イル基を意味し、B は式 (1) の基を意味し、Z は式 (F) の基を意味する。

【 0 0 7 5 】

357 mg (1 mmol) の (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - { [8 - (ピリミジン - 2 - イル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - イル] エキソ - アミノ } アセチル) ピロリジン - 2 - カルボニトリルを 20 mL のアセトンに溶解させた。この溶液を攪拌しながら、それに、0 未満の温度で、1.25 mL のジヨーンズ試薬の 8 N 溶液を滴下して加えた。得られた混合物を同じ温度で 16 時間攪拌した。溶液をデカントし、粘着性の黒色の固体を 2 x 5 mL のアセトンで洗浄した。アセトン溶液を合し、それに、pH が 10 になるまで、飽和炭酸カリウム溶液を添加した。アセトンを除去し、残渣を 3 x 20 mL の酢酸エチルで抽出した。抽出物を合し、15 mL のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。得られた褐色の油状物を、溶離剤としてジクロロメタン中のメタノールの直線勾配 (0 50 % v / v) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。蒸発させて得られた生成物は、黄色の油状物であった。

10

収量 : 77 mg (22 %) ; (M H ⁺) = 355。

【 0 0 7 6 】

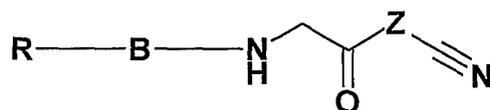
実施例 1 ~ 実施例 8 に関して概略を述べた手順に従い、表 1 に挙げてある化合物を遊離塩基又は塩として調製した。

【 0 0 7 7 】

20

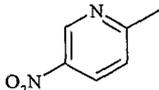
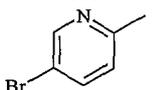
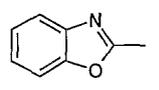
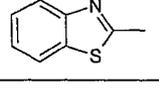
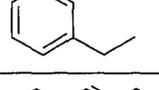
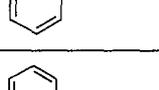
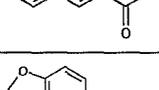
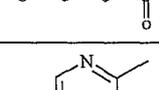
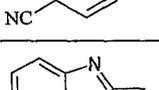
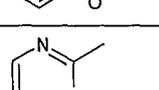
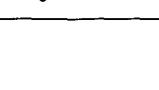
【表 3】

表 1.



(I)

Fig. 1

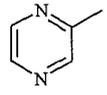
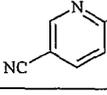
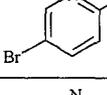
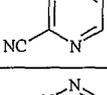
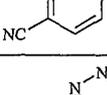
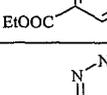
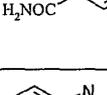
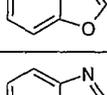
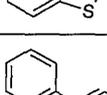
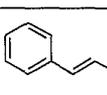
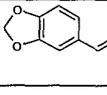
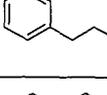
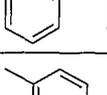
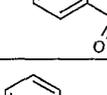
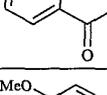
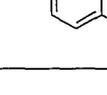
実施例	R	B (表)	Z (表)	融点、組成、物理的形状
9.		(1)	(A)	190-191 °C, 二塩酸塩、黄色の結晶
10.		(1)	(A)	156-158 °C, 黄色の結晶
11.		(1)	(A)	122-123°C, バター色の結晶
12.		(1)	(A)	262-265°C, 二塩酸塩、白色の結晶
13.		(1)	(A)	芳香族プロトン: 7.27-7.42(m, 5H), 黄色の油状物
14.		(1)	(A)	130-134°C, 二塩酸塩、白色の結晶
15.		(1)	(A)	87-89°C, 白色の結晶
16.		(1)	(A)	87-90°C, 白色の結晶
17.		(2)	(A)	163-166°C, 白色の結晶
18.		(3)	(A)	103-105°C, 塩酸塩、白色の結晶
19.		(4)	(A)	240-241°C, 二塩酸塩、白色の結晶

10

20

30

40

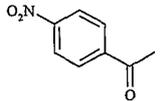
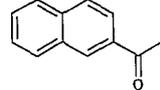
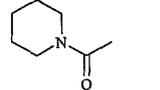
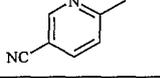
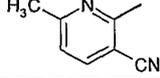
20.		(1)	(B)	172-174°C, 二塩酸塩、淡黄色の結晶
21.		(1)	(B)	220-223°C, 二塩酸塩、白色の結晶
22.		(1)	(B)	65-66°C, 白色の結晶
23.		(1)	(B)	96-97°C, 白色の結晶
24.		(1)	(B)	105-107°C, 淡黄色の結晶
25.		(1)	(B)	164-170°C, 塩酸塩、ベージュ色の結晶
26.		(1)	(B)	塩酸塩、非晶質 ベージュ色の固体
27.		(1)	(B)	333-335°C, 二塩酸塩、白色の結晶
28.		(1)	(B)	266-269°C, 二塩酸塩、白色の結晶
29.		(1)	(B)	88-90°C, 白色の結晶
30.		(1)	(B)	60-63°C, 白色の結晶
31.		(1)	(B)	83-86°C, 白色の結晶
33.		(1)	(B)	77-80°C, 二塩酸塩、白色の結晶
33.		(1)	(B)	151-153°C, 白色の結晶
34.		(1)	(B)	46-49°C, 白色の結晶
35.		(1)	(B)	65-67°C, 白色の結晶
36.		(1)	(B)	52-55°C, 白色の結晶

10

20

30

40

37.		(1)	(B)	86-89°C, 白色の結晶
38.		(1)	(B)	70-75°C, 白色の結晶
39.		(1)	(B)	102-104°C, 白色の結晶
40.		(2)	(B)	141-143°C, 白色の結晶
41.		(1)	(C)	174-176°C, 白色の結晶、二塩酸塩

10

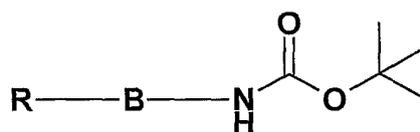
【 0 0 7 8 】

実施例(1a)、実施例(2a)、実施例(3a)及び実施例(4a)に関して概略を述べた手順に従い、表2に挙げてある化合物(V)を調製した。

【 0 0 7 9 】

【表 4】

表 2.



(V)

Fig. 5

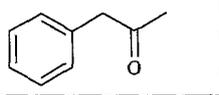
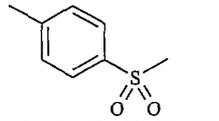
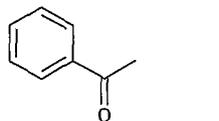
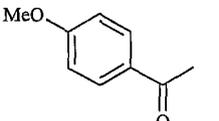
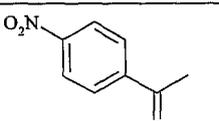
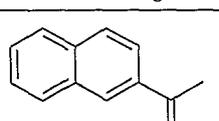
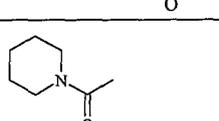
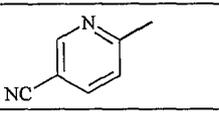
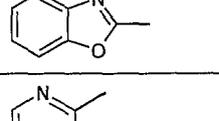
実施例	R	B (式)	特性 (M.p., LC/MS または ¹ H-NMR [DMSO-d ₆]による芳香族プロトン)
2.1.		(1)	6.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)
2.2.		(1)	2.37 (s, 3H), 6.65 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)
2.3.		(1)	[MH] ⁺ = 330
2.4.		(1)	227-230°C
2.5.		(1)	163-165°C
2.6.		(1)	7.16 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)
2.7.		(1)	177-179°C
2.8.		(1)	127-130°C
2.9.		(1)	153-156°C
2.10.		(1)	166-169°C
2.11.		(1)	153-155°C

10

20

30

40

2.12.		(1)	139-141°C
2.13.		(1)	195-198°C
2.14.		(1)	143-145°C
2.15.		(1)	125-128°C
2.16.		(1)	143-146°C
2.17.		(1)	92-96°C
2.18.		(1)	149-151°C
2.19.		(2)	154-156°C
2.20.		(3)	6,99 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.36 (d, 1H)
2.21.		(4)	6.50 (t, 1H), 8.33 (m, 2H)

10

20

30

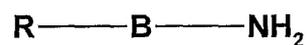
【 0 0 8 0 】

実施例(1b)、実施例(2b)、実施例(3b)及び実施例(4b)に関して概略を述べた手順に従い、表3に挙げてある化合物(II)を調製した。

【 0 0 8 1 】

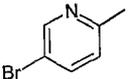
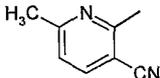
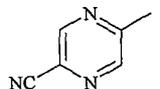
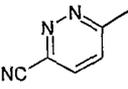
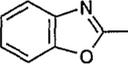
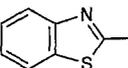
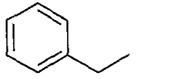
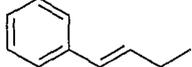
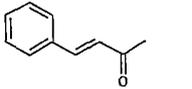
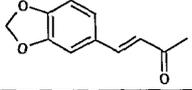
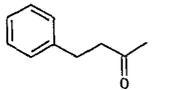
【表 5】

表 3.



(II)

Fig. 2

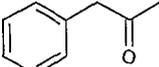
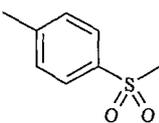
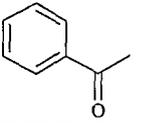
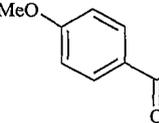
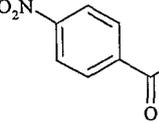
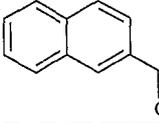
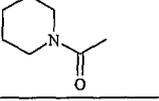
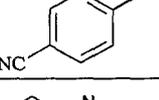
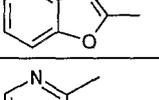
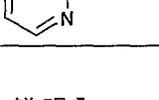
実施例	R	B (式)	特性 (M.p.または $^1\text{H-NMR}$ [DMSO- d_6]) による 芳香族プロトン
3.1.		(1)	6.40 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.14 (s, 1H)
3.2.		(1)	2.35 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)
3.3.		(1)	115-117°C
3.4.		(1)	120-123°C
3.5.		(1)	127-129°C
3.6.		(1)	126-127°C
3.7.		(1)	7.20-7.35 (m, 1H)
3.8.		(1)	109-112°C
3.9.		(1)	107-109°C
3.10.		(1)	90-93°C
3.11.		(1)	7.16-7.33 (m, 1H)

10

20

30

40

3.12.		(1)	88-90 °C
3.13.		(1)	107-109 °C
3.14.		(1)	73-75 °C
3.15.		(1)	7.43 (dd, 2H), 6.87 (dd, 2H), 3.93 (s, 3H)
3.16.		(1)	97-100 °C
3.17.		(1)	[M] ⁺ = 280
3.18.		(1)	[M] ⁺ = 237
3.19.		(2)	6.49 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H)
3.20.		(3)	7.00 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)
3.21.		(4)	6.50 (t, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.31 (d, 1H)

10

20

30

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1】一般式(I)の化合物を示す図である。

【図2】一般式(II)の化合物を示す図である。

【図3】一般式(III)の化合物を示す図である。

【図4】一般式(IV)の化合物を示す図である。

【図5】一般式(V)の化合物を示す図である。

【図6】一般式(VI)の化合物を示す図である。

【図7】一般式(VII)の化合物を示す図である。

【図8】一般式(VIII)の化合物を示す図である。

【図9】一般式(IX)の化合物を示す図である。

【図10】一般式(X)の化合物を示す図である。

【図11】式(1)を示す図である。

【図12】式(2)を示す図である。

【図13】式(3)を示す図である。

【図14】式(4)を示す図である。

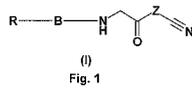
【図15】式(A)を示す図である。

40

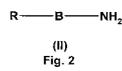
50

- 【図16】式(B)を示す図である。
 【図17】式(C)を示す図である。
 【図18】式(D)を示す図である。
 【図19】式(E)を示す図である。
 【図20】式(F)を示す図である。

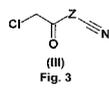
【図1】



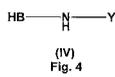
【図2】



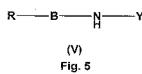
【図3】



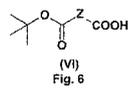
【図4】



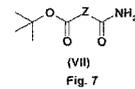
【図5】



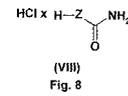
【図6】



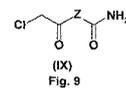
【図7】



【図8】



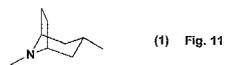
【図9】



【図10】



【図11】



【図12】



【 13 】



(3) Fig. 13

【 20 】



(F) Fig. 20

【 14 】



(4) Fig. 14

【 15 】



(A) Fig. 15

【 16 】



(B) Fig. 16

【 17 】



(C) Fig. 17

【 18 】



(D) Fig. 18

【 19 】



(E) Fig. 19

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 アラーニ, ペーター
ハンガリー国、ハー - 1 0 2 6 ・ ブダペシュト、ピンボー・ウツツア・ 2 1 6 / 2 2 6
- (72)発明者 バラージュ, ラースロー
ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、マダチュ・ウツツア・ 1 5
- (72)発明者 バータ, イムレ
ハンガリー国、ハー - 1 0 2 7 ・ ブダペシュト、フランケル・レオー・ウツツア・ 7
- (72)発明者 バートリ, シヤーンドル
ハンガリー国、ハー - 1 2 1 4 ・ ブダペシュト、ラコーツイ・エフ・ウツツア・ 2 6 8 / アー
- (72)発明者 ボロンカイ, イーバ
ハンガリー国、ハー - 1 1 6 2 ・ ブダペシュト、チバカーザ・ウツツア・ 4 2
- (72)発明者 カプイ, ソルターン
ハンガリー国、ハー - 1 1 1 5 ・ ブダペシュト、エテール・ウツツア・ 5 6 / アー
- (72)発明者 スーザン, エディト
ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、ハルギータ・ウツツア・ 2 1
- (72)発明者 サボー, テイボール
ハンガリー国、ハー - 1 1 2 3 ・ ブダペシュト、アルコターシュ・ウツツア・ 2 5
- (72)発明者 テー・ナジイ, ラヨス
ハンガリー国、ハー - 1 0 7 8 ・ ブダペシュト、イシュトバーン・ウツツア・ 4 7
- (72)発明者 ウルバーン - サボー, カタリン
ハンガリー国、ハー - 1 1 3 1 ・ ブダペシュト、セント・ラースロウ・ウツツア・ 1 5 8
- (72)発明者 バルガ, マールトン
ハンガリー国、ハー - 2 1 2 0 ・ ドウナケシ、バラートサーグ・ウツツア・ 9

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 9 6 2 9 5 (W O , A 1)
特表 2 0 0 0 - 5 1 1 5 5 9 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 0 3 4 5 9 4 (W O , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 5 5 1 0 5 (W O , A 1)
特開昭 5 5 - 0 9 2 3 8 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D451/00-461/00

C07D401/00-421/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)