

(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2009-525970

(P2009-525970A)

(43) 公表日 平成21年7月16日(2009.7.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 233/50 (2006.01)	C O 7 D 233/50	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-552815 (P2008-552815)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月2日 (2007.2.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月30日 (2008.7.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/051017
 (87) 国際公開番号 W02007/090793
 (87) 国際公開日 平成19年8月16日 (2007.8.16)
 (31) 優先権主張番号 60/765,166
 (32) 優先日 平成18年2月6日 (2006.2.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 398034032
 ニコックス エス エイ
 フランス、06560 ソフィア アンテ
 イポリス-ヴァルボンヌ、ルート デ
 ラインス-ビービー313 1681 タ
 イッソウニエレ エイチビー4
 Taissonnieres HB4, 1
 681 route des Dolin
 es-BP313, 06560 Soph
 ia Antipolis-Valbon
 ne, France

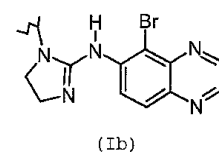
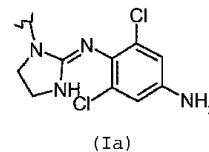
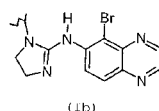
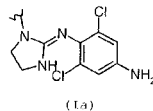
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしてのアブラクロニジンおよびブリモドニジンのニトロ
 オキシ含有誘導体

(57) 【要約】

式(I) : A-X₁-Y-ONO₂ (I)

(式中、Aは(Ia)または(Ib))



から選択される)

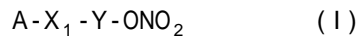
の $\alpha 2$ -アドレナリン受容体アゴニストのニトロオキシ誘
 導体は、改善された薬理活性および高められた忍容性を
 有する。それらは、眼科疾患、特に高眼圧および緑内障
 の治療に用いられ得る。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

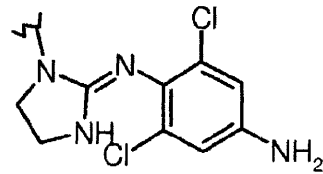
式(1)：



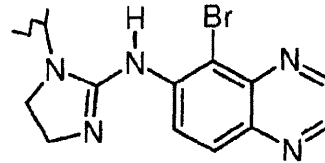
[式中、

Aは、

【化 1】



(Ia)



(Ib)

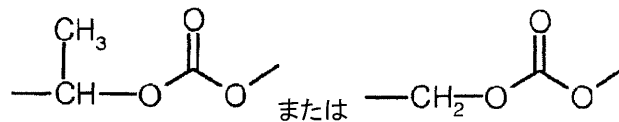
10

から選択され、

 X_1 は次の意味：

-C(O)-、-C(O)O-

【化 2】



20

を有し、

Yは次の意味：

a)

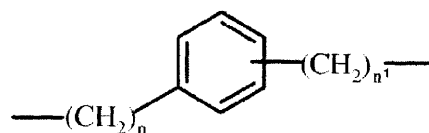
- ハロゲン原子、ヒドロキシ、-ONO₂またはT₀（ここで、T₀は-OC(O)(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂または-O(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂である）からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレン、好ましくはC₁-C₁₀アルキレン；

30

- 環が側鎖T（ここで、Tは1～10の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである）で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環内に5～7の炭素原子を有するシクロアルキレン；

b)

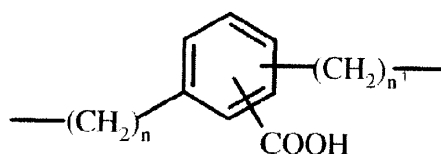
【化 3】



40

c)

【化 4】

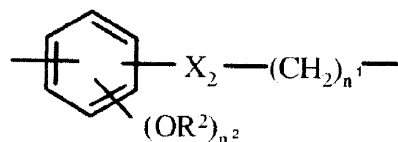


（ここで、nは0～20の整数であり、n¹は1～20の整数である）；

d)

50

【化 5】

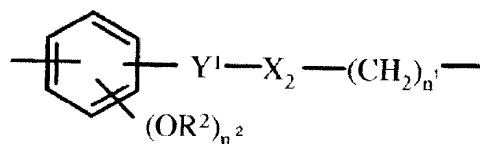


(ここで、 n^1 は上記で定義されたとおりであり、 n^2 は0～2の整数であり； $X_2 = -OCO-$ または $-COO-$ であり、 R^2 は水素原子または CH_3 である)；

e)

【化 6】

10

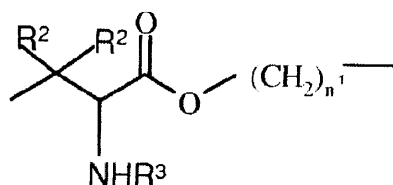


(ここで、 n^1 、 n^2 、 R^2 および X_2 は上記で定義されたとおりであり； Y^1 は $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-(CH_2)_{n^2}-$ である)；

f)

【化 7】

20



(ここで、 n^1 および R^2 は上記で定義されたとおりであり、 R^3 はHまたは $-COCH_3$ である)；
但し、Yがb)～f)で挙げられた2価の基から選択されるとき、 $-ONO_2$ 基は $-(CH_2)_{n^1}$ 基に結合している；

g)

【化 8】

30

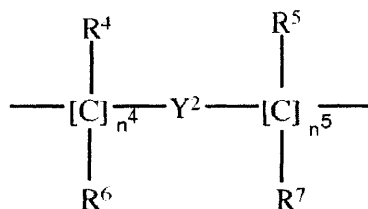


(ここで、 X_3 は酸素原子または硫黄原子であり、 n^3 は1～6の整数であり、 R^2 は上記で定義されたとおりである)；

h)

【化 9】

40



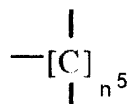
(ここで、 n^4 は0～10の整数であり、

n^5 は1～10の整数であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、H、または直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1 - C_4 アルキルであり、 $-ONO_2$ 基は

50

【化 1 0】



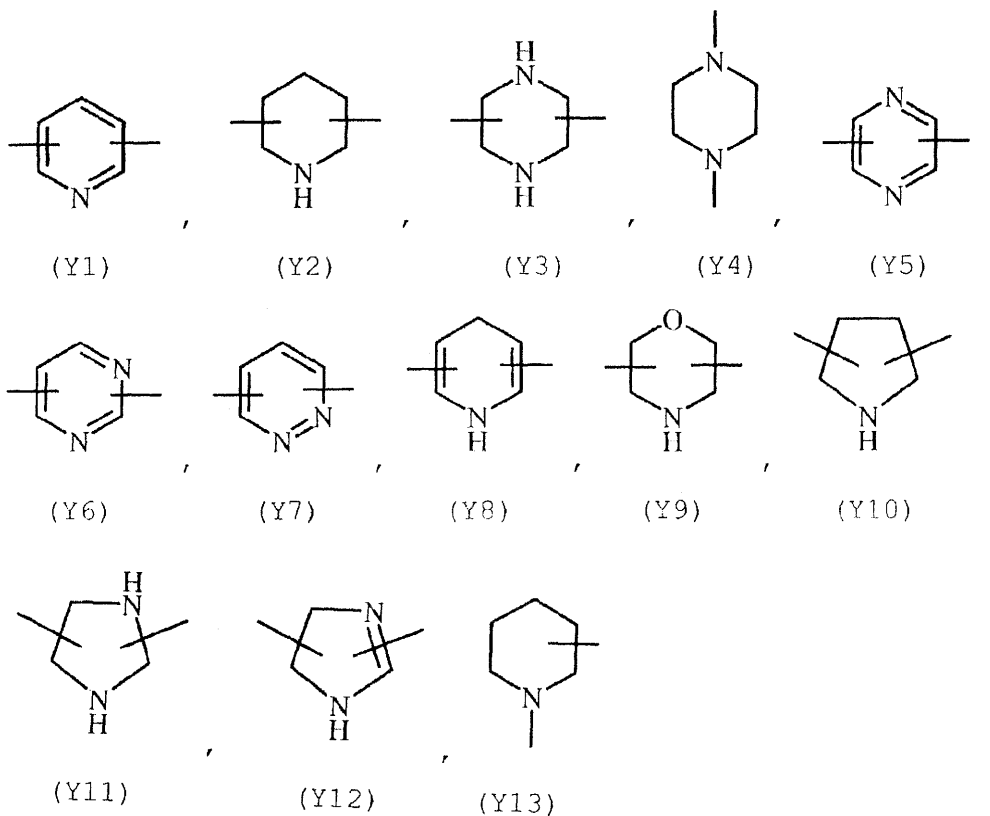
(ここで、 n^5 は上記で定義されたとおりである)

に結合しており、

Y^2 は、窒素、酸素、硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和もしくは芳香族の、5員または6員の複素環であり、次の：

【化 1 1】

10



20

30

から選択される)

を有する2価の基である]

の化合物、および医薬的に許容されるその塩または立体異性体。

【請求項 2】

X_1 が-C(O)-または-C(O)O-であり、

Yが次の意味：

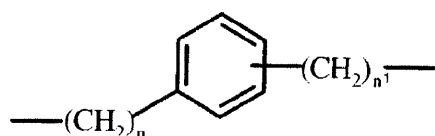
a)

- 直鎖状または分枝鎖状の C_1 - C_{20} アルキレン；

40

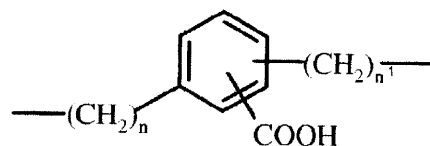
b)

【化 1 2】



c)

【化 1 3】



(ここで、 n は0～20の整数であり、 n^1 は1～20の整数である) ;
g)

【化 1 4】

10

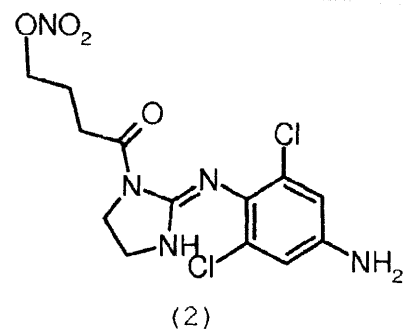
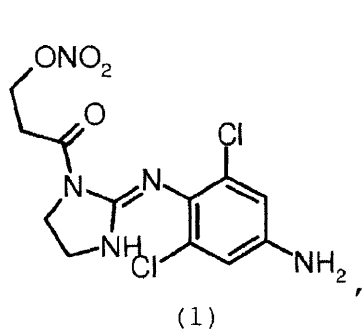


(ここで、 X_3 は酸素原子または硫黄原子であり、 n^3 は1～6の整数であり、 R^2 は水素原子である)
を有する2価の基である、請求項1に記載の化合物。

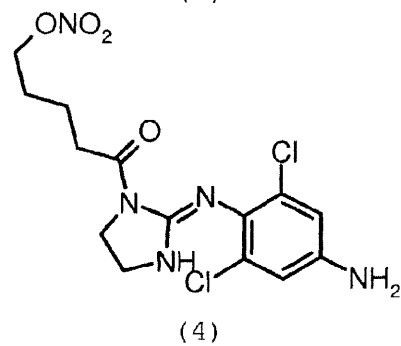
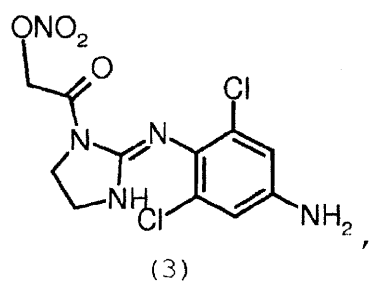
【請求項 3】

20

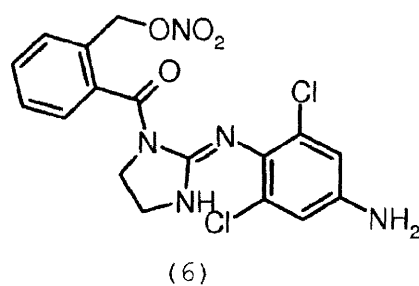
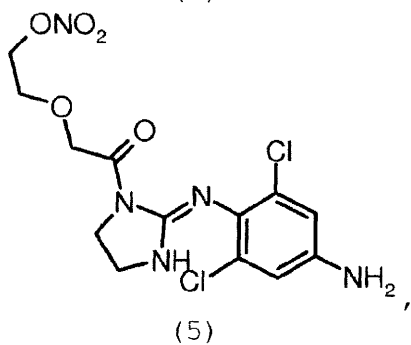
【化 1 5 - 1】



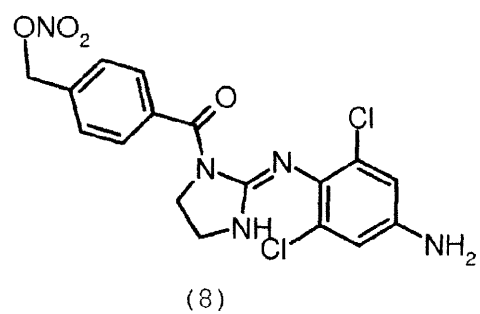
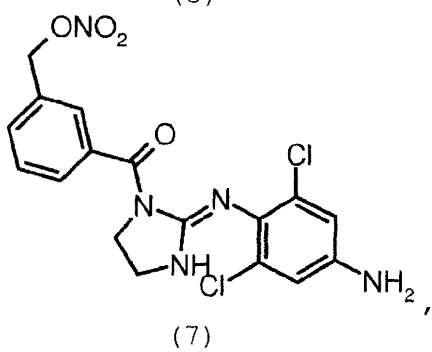
10



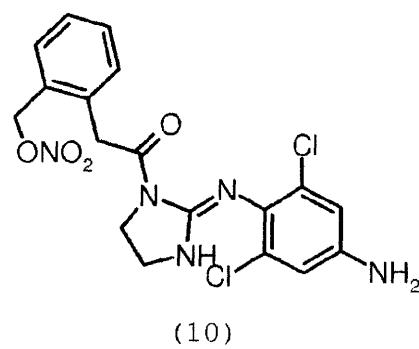
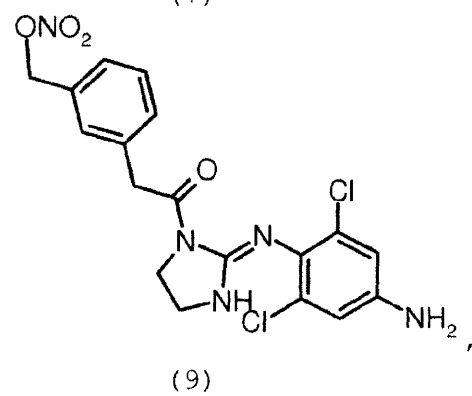
20



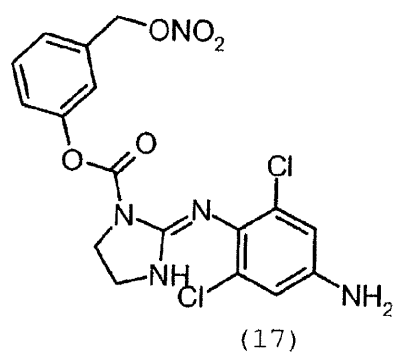
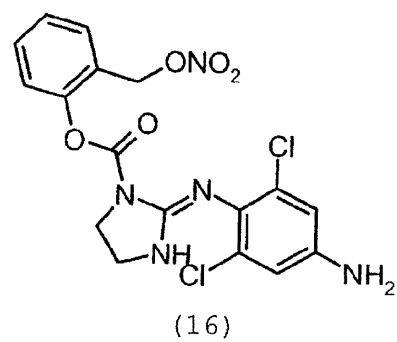
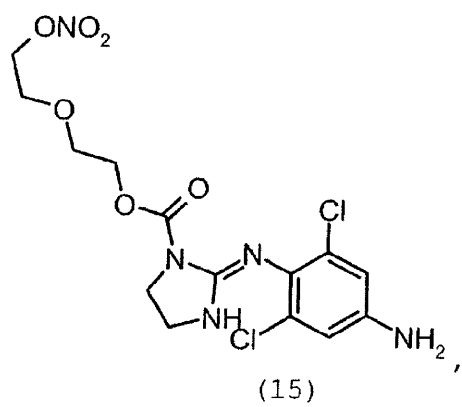
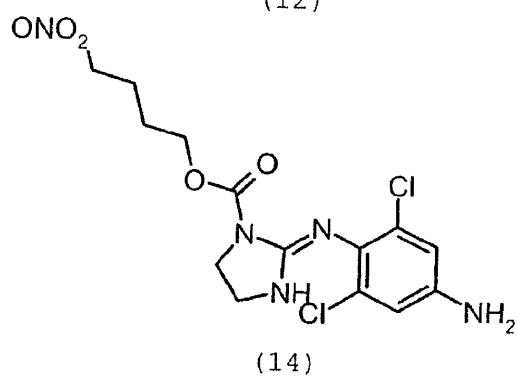
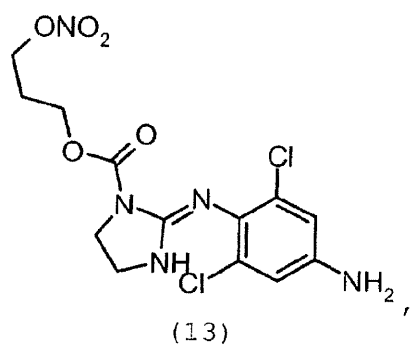
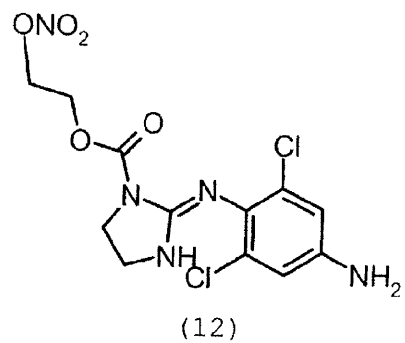
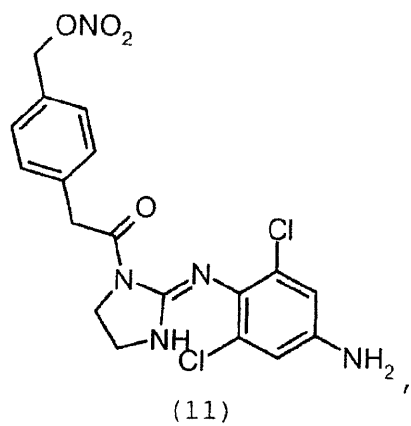
30



40



【化 1 5 - 2】



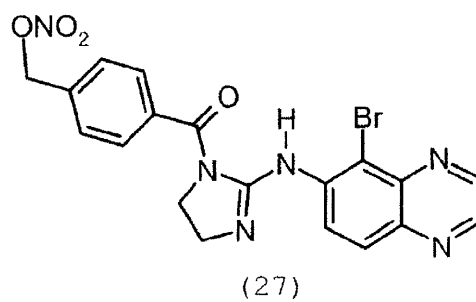
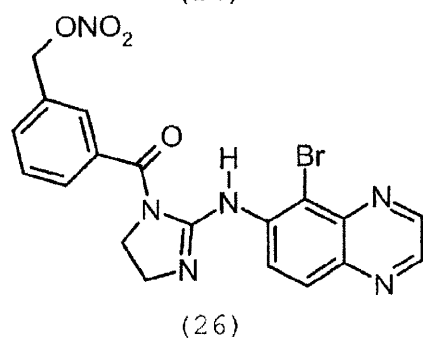
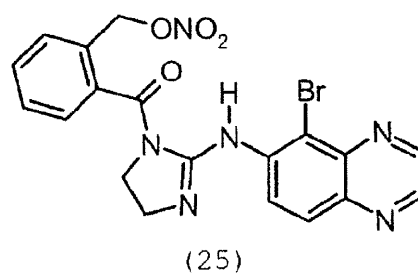
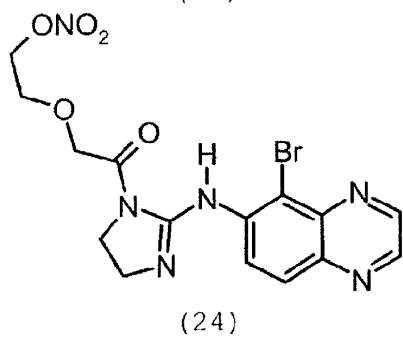
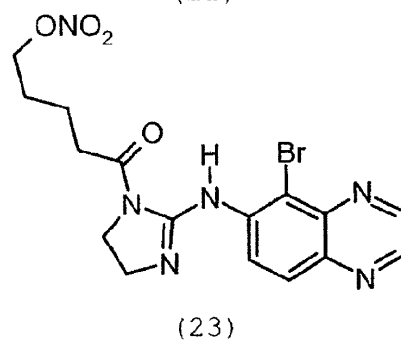
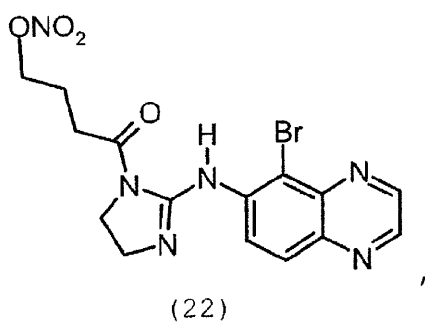
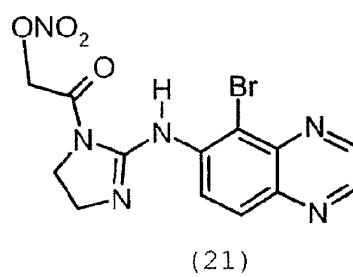
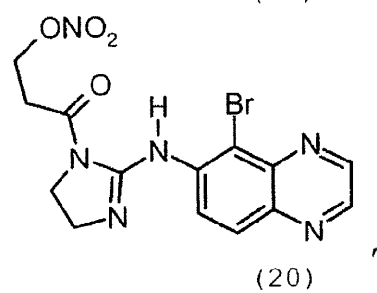
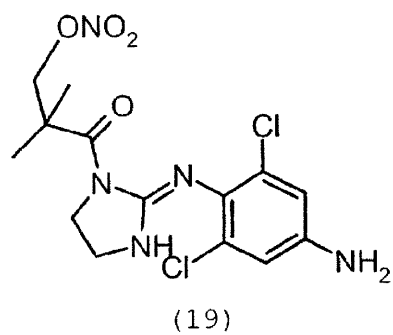
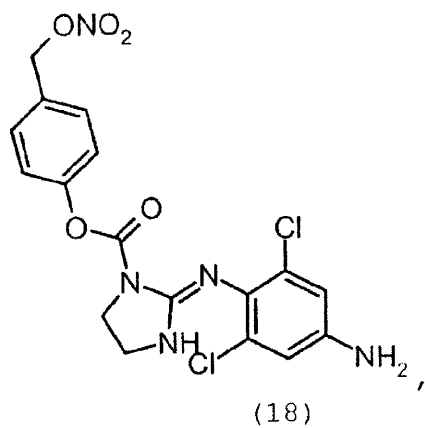
10

20

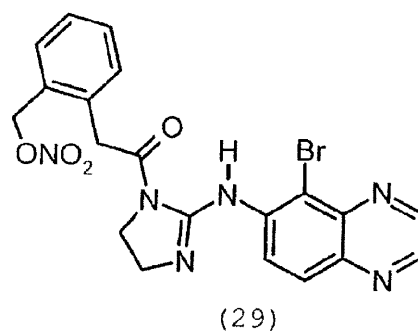
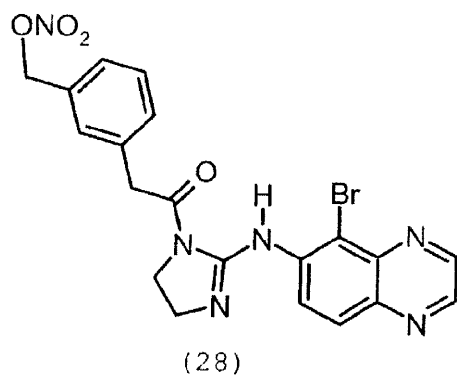
30

40

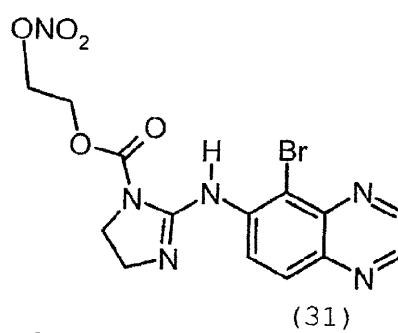
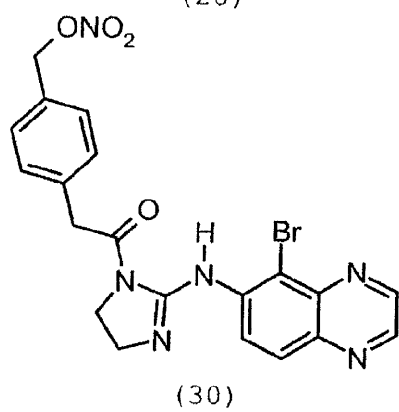
【化 15 - 3】



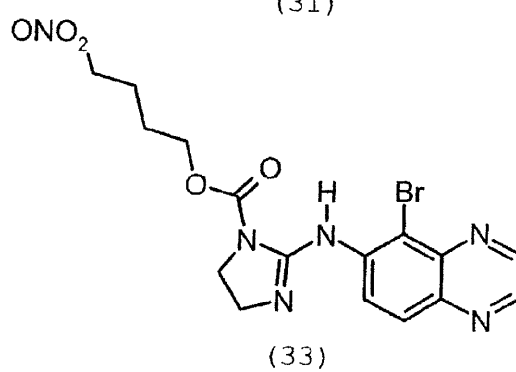
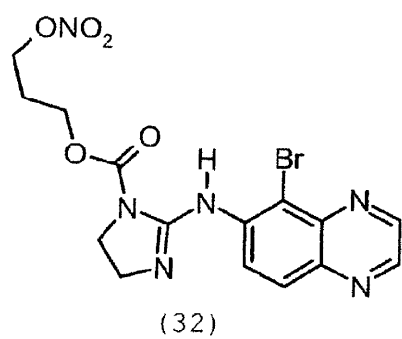
【化 1 5 - 4】



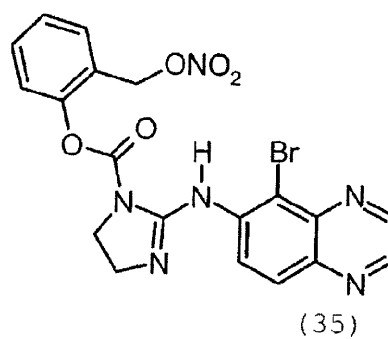
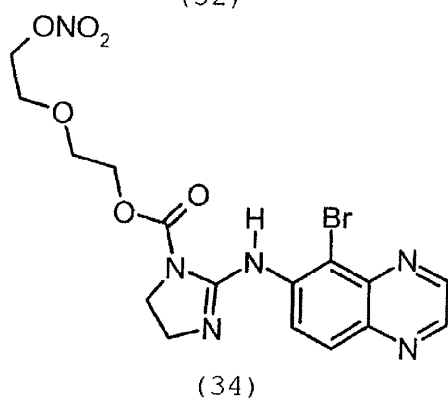
10



20

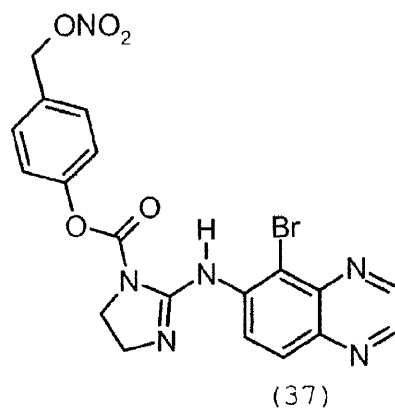
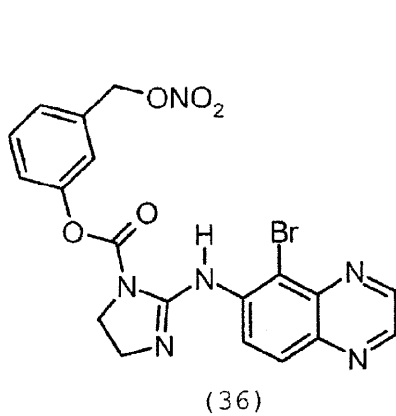


30

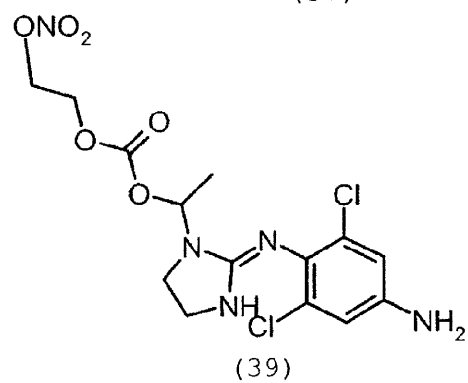
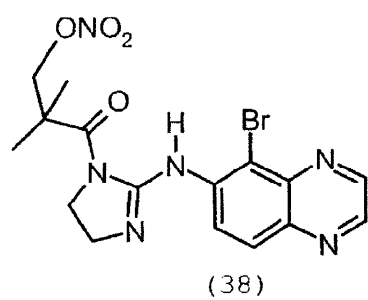


40

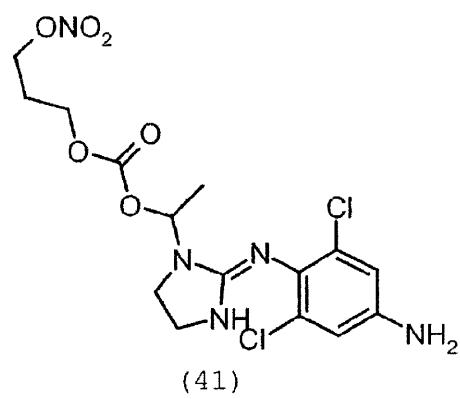
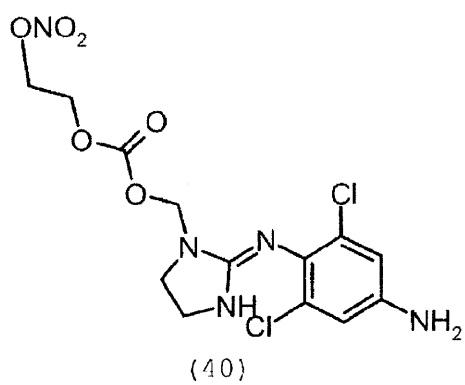
【化 1 5 - 5】



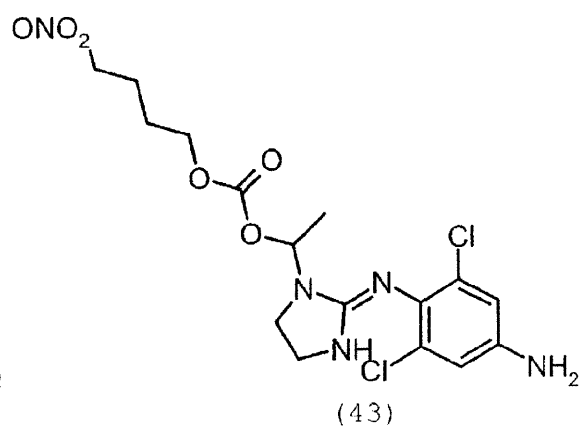
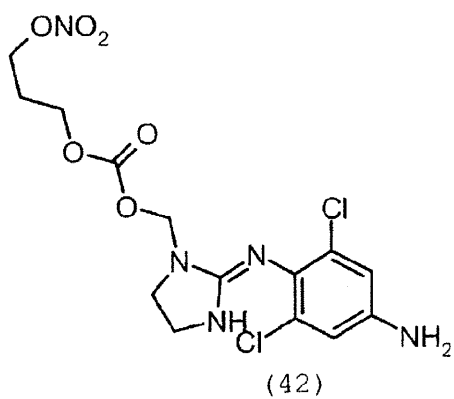
10



20

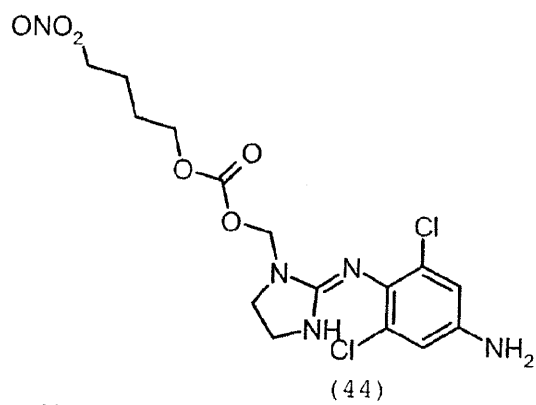


30

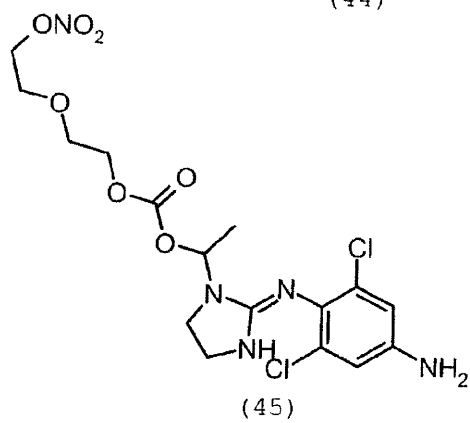


40

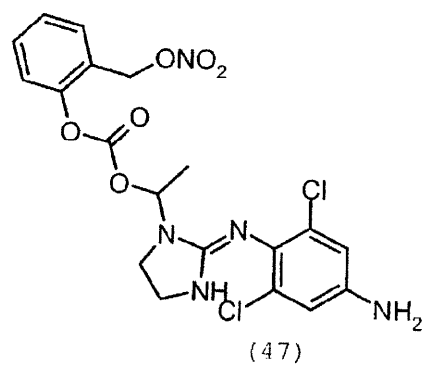
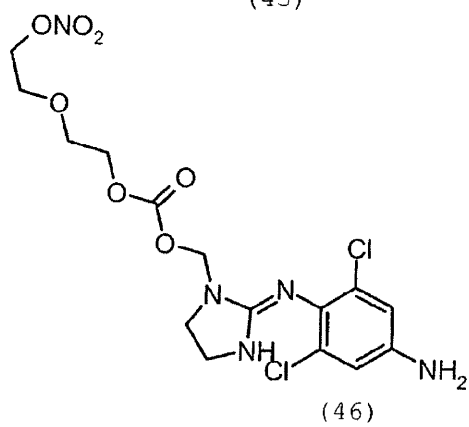
【化 1 5 - 6】



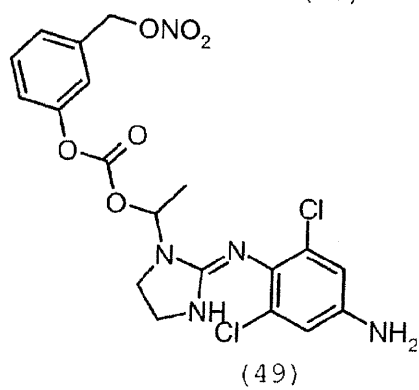
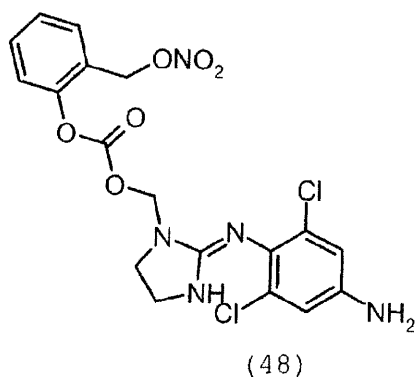
10



20

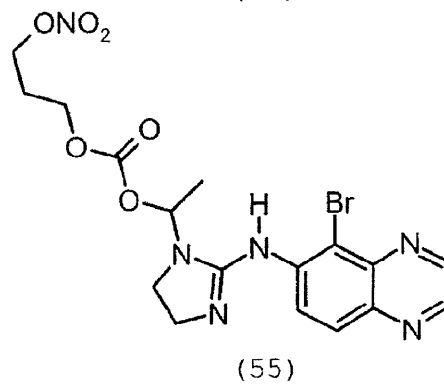
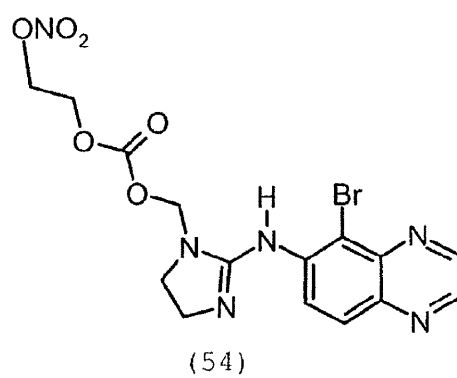
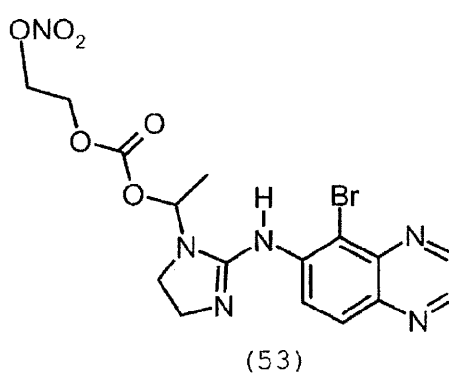
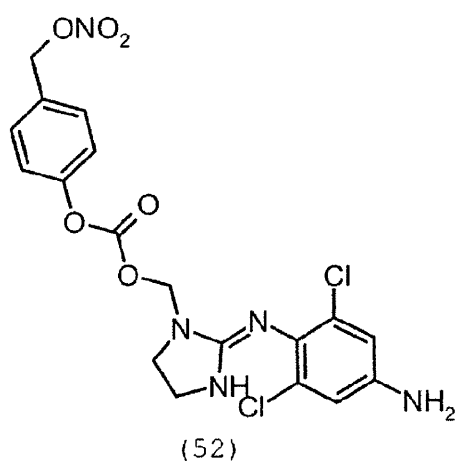
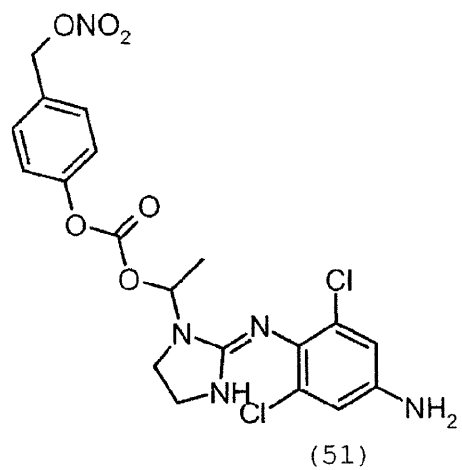
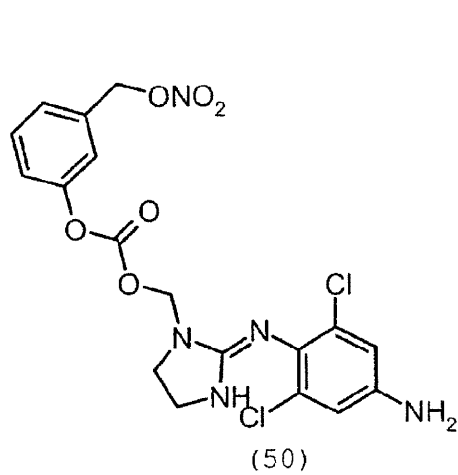


30



40

【化 1 5 - 7】

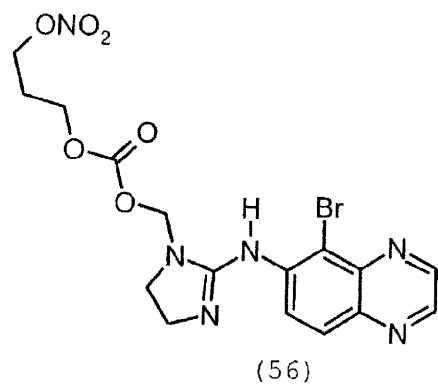


10

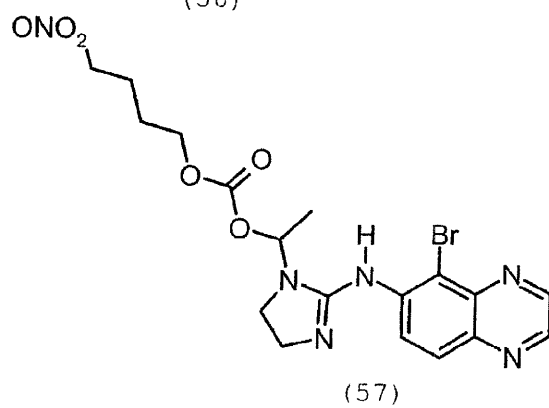
20

30

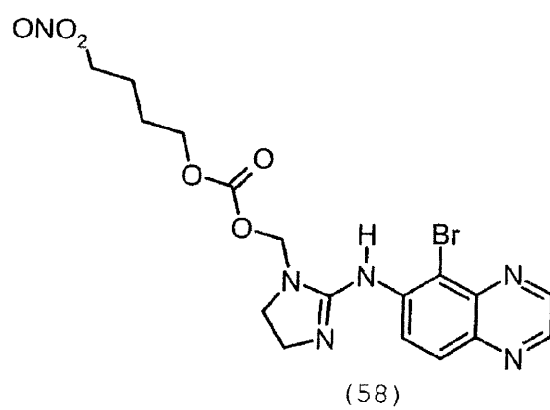
【化 1 5 - 8】



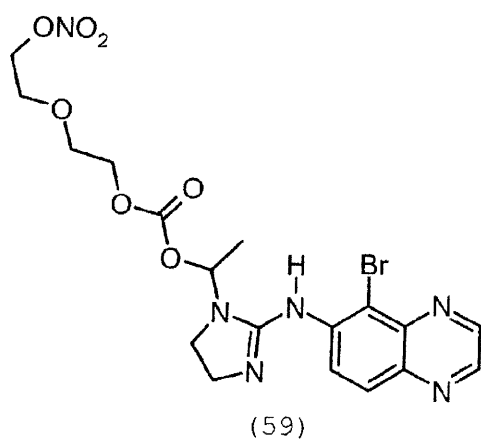
10



20

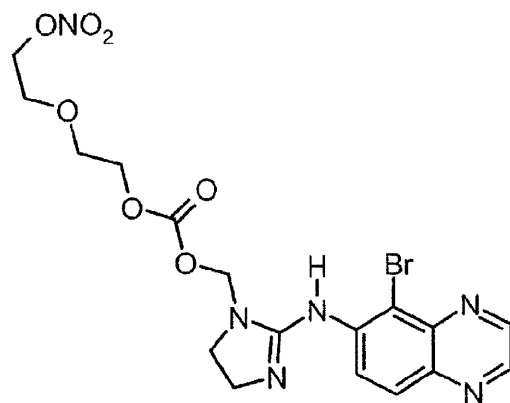


30

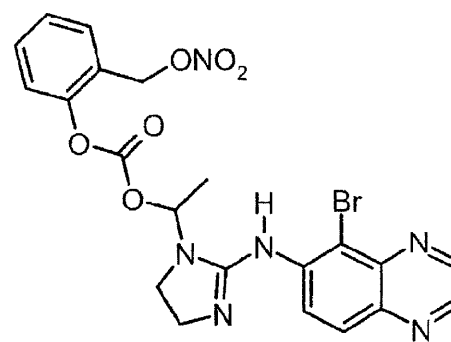


40

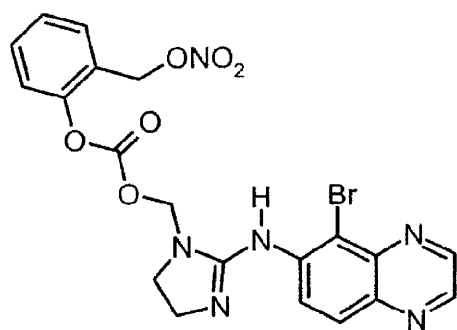
【化 15 - 9】



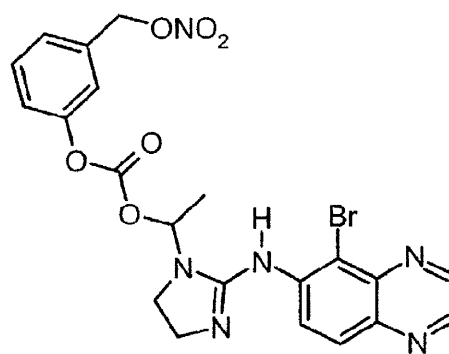
(60)



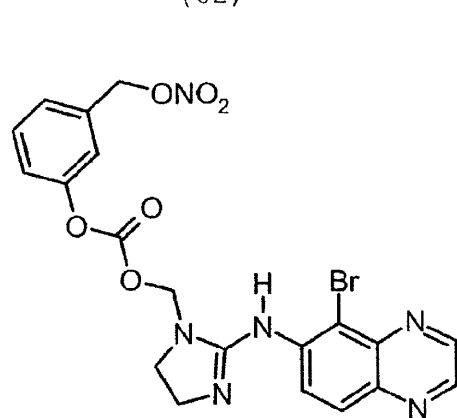
(61)



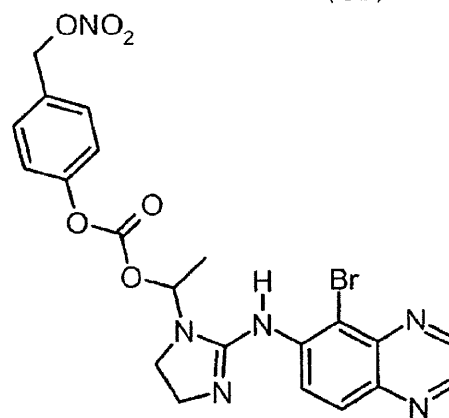
(62)



(63)



(64)



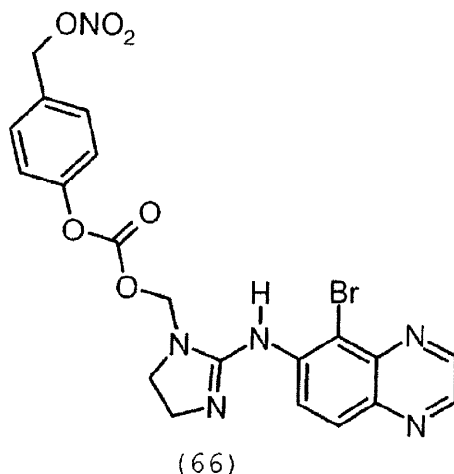
(65)

10

20

30

【化 1 5 - 1 0】



10

から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

医薬として使用するための、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

眼疾患の治療用医薬を製造するための、請求項1～3のいずれかに記載の化合物の使用。

20

【請求項 6】

高眼圧および緑内障の治療用医薬を製造するための、請求項1～3のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 7】

医薬的に許容される担体、ならびに請求項1～3のいずれかで定義された一般式(1)の化合物および/またはその塩もしくは立体異性体の医薬的有效量を含む医薬組成物。

【請求項 8】

局所投与に適した形態にある、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

眼疾患の治療のための、請求項7または8に記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

一般式(1)の化合物が、眼科的に許容される媒体の溶液、懸濁液またはエマルジョンとして投与される、請求項7～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項1で定義された式(1)の化合物と、(i) 遮断薬もしくは(ii)炭酸脱水酵素阻害薬またはそれらのニトロオキシ誘導体との混合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストのニトロオキシ誘導体および眼疾患の治療、特に高眼圧および緑内障の治療のためのそれらの使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

緑内障は、40歳を超えた全人口の約2%に発生し、急速な視力損失に進行する前の何年もの間、無症候性である。

緑内障は、主として、開放隅角、閉塞隅角、または先天性として分類され、さらに、1次性および2次性として分類される。緑内障は種々の薬理学的および外科的アプローチで治療される。緑内障が眼高血圧に関連する場合、薬理学的治療は、アドレナリン作動性アゴニスト（エピネフリン、デベペフリン、アブラクロニジン）、コリン作動性アゴニスト（ピロカルピン）、遮断薬（ベタキソロール、レボブノロール、チモロール）、炭酸脱

50

水酵素阻害剤（アセタゾールアミド、クロルジラミド）または、最近では、プロスタグランジン類縁物質（ラタノプロスト、ビマトプロスト）および β -アドレナリン作動性アゴニスト（プリモニジン、アブラクロニジン）を含む。これらの薬理学的アプローチは、毛様体による房水の産生を阻害するか、小柱網を横切る房水流出を容易にするかのどちらかにより、IOPを正常血圧状態に戻すのに役立つ。特に、プリモニジンおよびアブラクロニジンのような β -アドレナリン作動性アゴニストは、房水の産生を減少することならびにブドウ膜強膜の流出を高めることによりIOPを制御する。

【 0 0 0 3 】

β_2 -アドレナリン受容体アゴニストは、単独治療および 遮断薬に対する付加的治療の両方で、眼高血圧および視神経障害の治療にも用いられる。それらは、急性の圧力上昇（すなわち、アルゴンレーザー線維柱帯形成術、白内障外科手術、硝子体切除、周辺虹彩切除、囊切開の前および後の圧力上昇）の予防的処置にも用いられる。これらの活性は、主に、眼の β_2 -アドレナリン受容体の活性化により、そのような活性化は、房水の産生の減少およびブドウ膜強膜の流出の増加をもたらす。（Curr Opin Ophthalmol 1997, 8(2); 42-49）

【 0 0 0 4 】

β_2 -アドレナリン受容体アゴニストを含む点眼剤は、全身に吸収され、全身性低血圧、心拍数減少、口渇、眼瞼後退、結膜白化、充血、ほてり(burning)、ブドウ膜炎、タキフィラキシー、後部分(posterior segment)血管収縮、局所アレルギー様症候群、瞳孔直径増加、鬱、不安、倦怠感、悪心を含む副作用を生じ得ることが知られている。（Hoyng and van Beek, Drugs, 59: 411-434 (2000), Surv Ophthalmol 1996, 41 Suppl 1: S19-26）

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

上記のように、緑内障を治療するために用いられる薬剤は、副作用を引き起こし得る。したがって、眼疾患および特に緑内障の治療において、安全でかつ効果的な選択的 β_2 -アドレナリン受容体アゴニストに対する必要性がある。

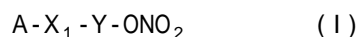
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

式(I)の β_2 -アドレナリン受容体アゴニストのニトロオキシ誘導体は、薬理活性および高められた忍容性に関して、元の化合物と比較して、著しく改善された全体的なプロファイルを有することが、驚くべきことに見出された。

【 0 0 0 7 】

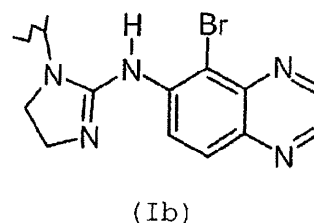
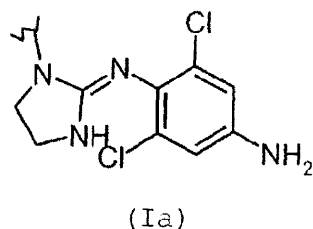
本発明の目的は、一般式(I)：



[式中、

Aは、

【 化 1 】



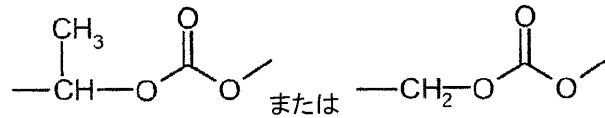
から選択され、

【 0 0 0 8 】

X_1 は次の意味：

-C(O)-、-C(O)O-

【化 2】



を有し、

【 0 0 0 9 】

Yは次の意味：

a)

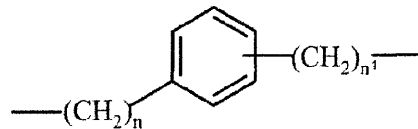
- ハロゲン原子、ヒドロキシ、-ONO₂またはT₀（ここで、T₀は-OC(O)(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂または-O(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂である）からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖状または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレン、好ましくはC₁-C₁₀アルキレン；

- 環が側鎖T（ここで、Tは1～10の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキルである）で任意に置換されていてもよい、シクロアルキレン環内に5～7の炭素原子を有するシクロアルキレン；

【 0 0 1 0 】

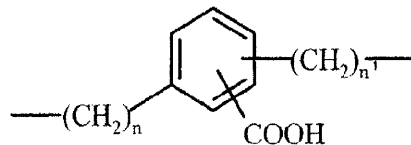
b)

【化 3】



c)

【化 4】

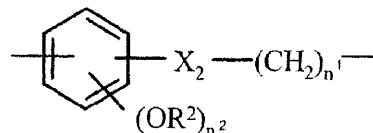


（ここで、nは0～20の整数であり、好ましくはnは1～10であり、n¹は1～20の整数であり、好ましくはn¹は1～10である）；

【 0 0 1 1 】

d)

【化 5】



（ここで、n¹は上記で定義されたとおりであり、n²は0～2の整数であり；X₂ = -OCO-または-COO-であり、R²は水素原子またはCH₃である）；

【 0 0 1 2 】

e)

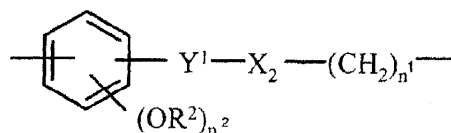
10

20

30

40

【化 6】



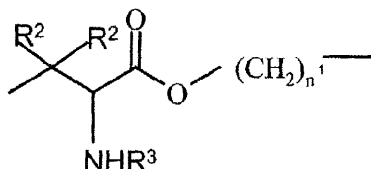
(ここで、 n^1 、 n^2 、 R^2 および X_2 は上記で定義されたとおりであり；
 Y^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ である)；

【0013】

f)

10

【化 7】



(ここで、 n^1 および R^2 は上記で定義されたとおりであり、 R^3 はHまたは $-\text{COCH}_3$ である)；
 但し、Yがb)～f)で挙げられた2価の基から選択されるとき、 $-\text{ONO}_2$ 基は $-(\text{CH}_2)_{n^1}$ 基に結合している；

20

【0014】

g)

【化 8】



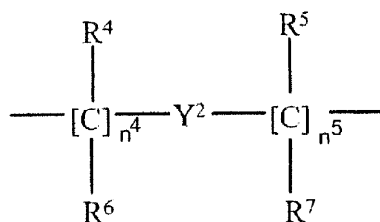
(ここで、 X_3 は酸素原子または硫黄原子であり、好ましくは X_3 は酸素原子であり、 n^3 は1～6、好ましくは1～4の整数であり、 R^2 は上記で定義されたとおりである)；

30

【0015】

h)

【化 9】



40

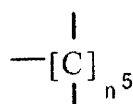
(ここで、 n^4 は0～10の整数であり、
 n^5 は1～10の整数であり、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、H、または直鎖状もしくは分枝鎖状の C_1 - C_4 アルキルであり、好ましくは R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 はHであり、

【0016】

-ONO₂基は

【化 10】



50

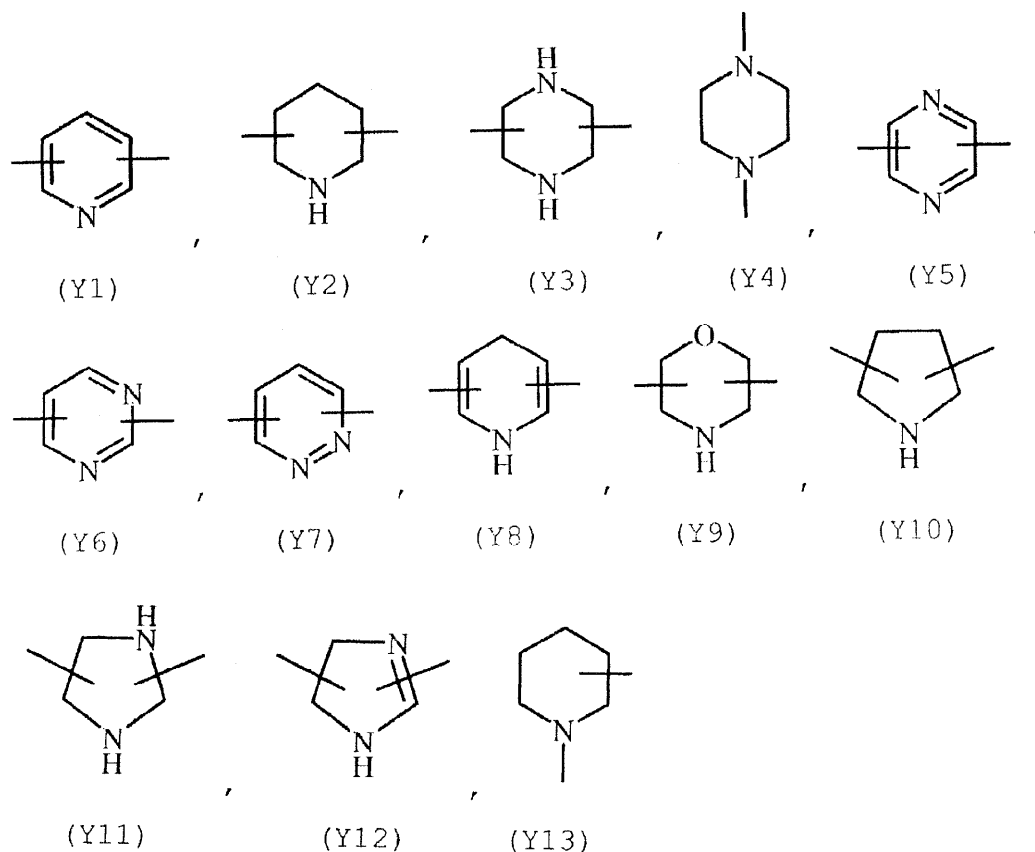
(ここで、 n^5 は上記で定義されたとおりである)

に結合しており、

【0017】

Y^2 は、窒素、酸素、硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和もしくは芳香族の、5員または6員の複素環であり、次の：

【化11】



10

20

30

40

50

から選択される)

を有する2価の基である]

の₂-アドレナリン受容体アゴニストのニトロオキシ誘導体、および医薬的に許容されるその塩または立体異性体である。

【0018】

本明細書で用いられる「 C_1 - C_{20} アルキレン」の語は、分枝鎖状または直鎖状の C_1 - C_{20} 、好ましくはメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、ペンチレン、 n -ヘキシレンなどのような1~10の炭素原子を有する炭化水素を意味する。

【0019】

本明細書で用いられる「 C_1 - C_{10} アルキル」の語は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチルなどを含む、1~10の炭素原子を含む、分枝鎖状または直鎖状のアルキル基を意味する。

【0020】

本明細書で用いられる「シクロアルキレン」の語は、直鎖状または分枝鎖状の(C_1 - C_{10})アルキル、好ましくは CH_3 のような側鎖で任意に置換されていてもよい、非限定的にシクロペンチレン、シクロヘキシレンを含む、5~7の炭素原子を有する環を意味する。

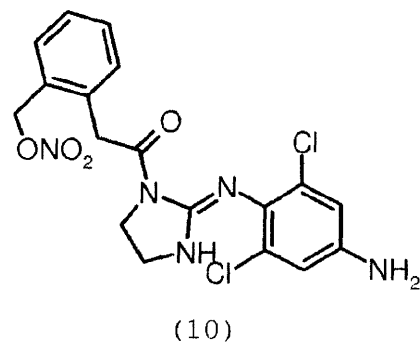
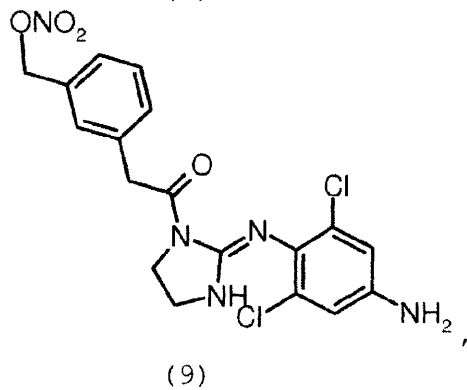
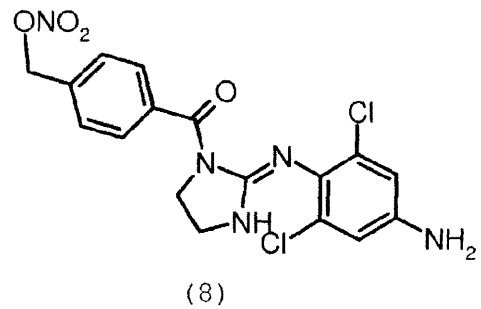
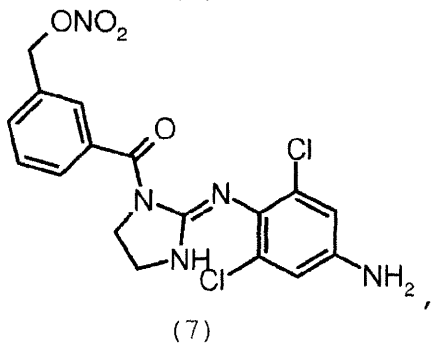
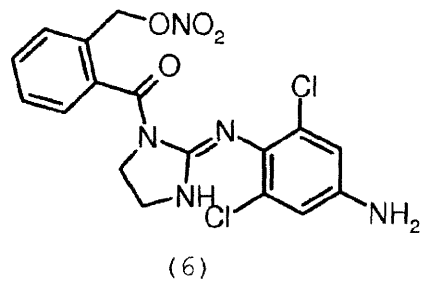
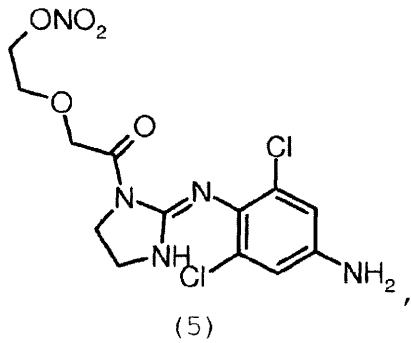
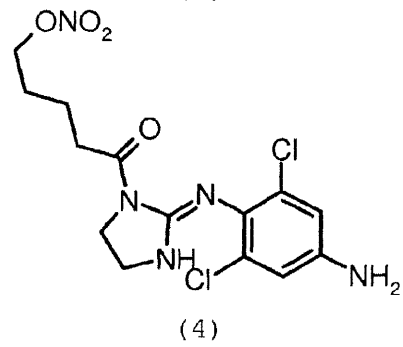
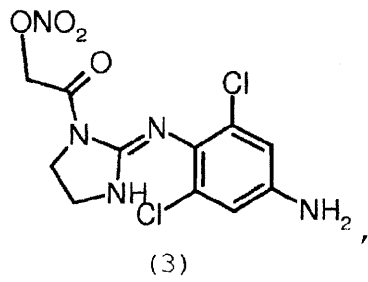
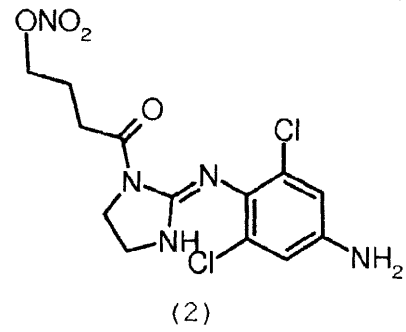
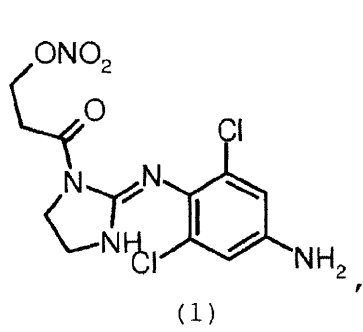
【0021】

本明細書で用いられる「複素環式」の語は、例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロリジン、モルホリン、イミダゾールなどのような、窒素、酸素、硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む、飽和、不飽和もしくは芳香族の、5員または6員の環を意味する。

【 0 0 2 2 】

式(1)の好ましいニトロオキシ誘導体は以下のとおりである：

【 化 1 2 - 1 】



【 0 0 2 3 】

10

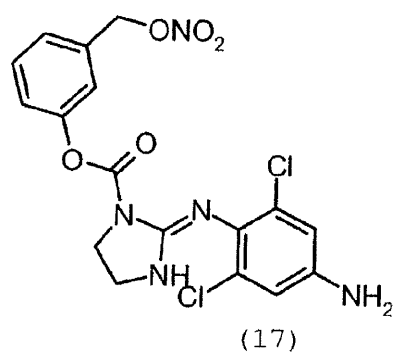
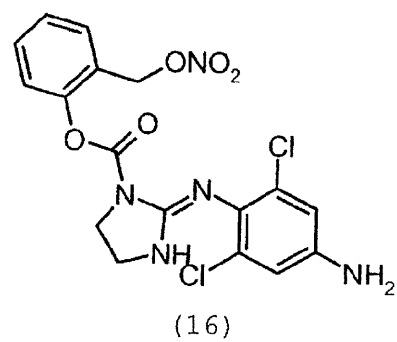
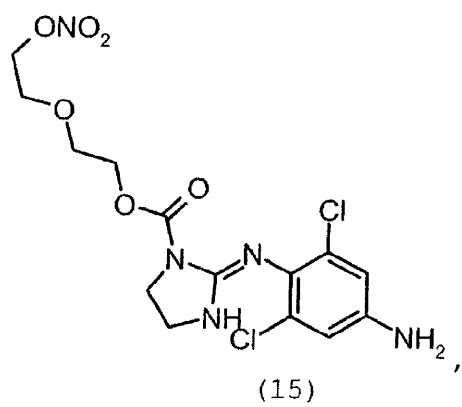
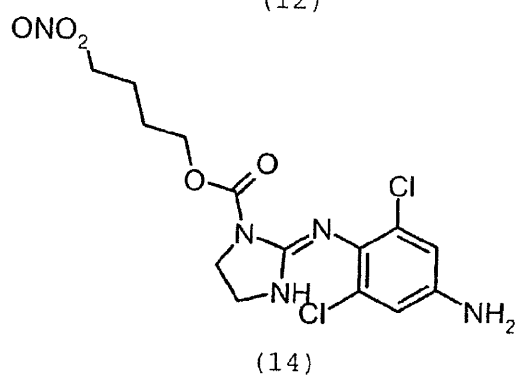
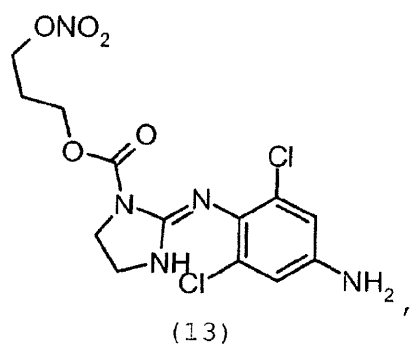
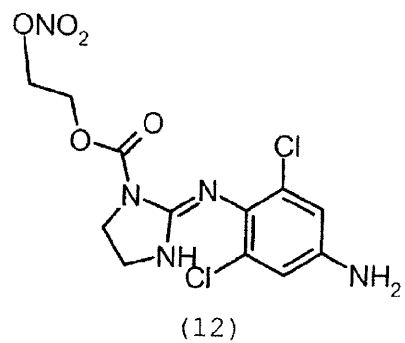
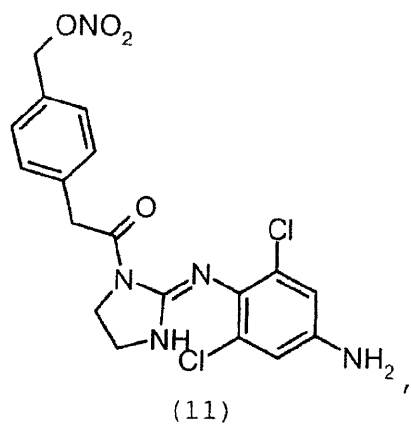
20

30

40

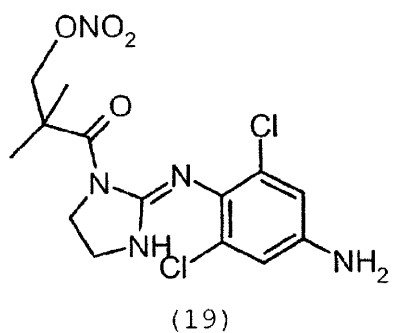
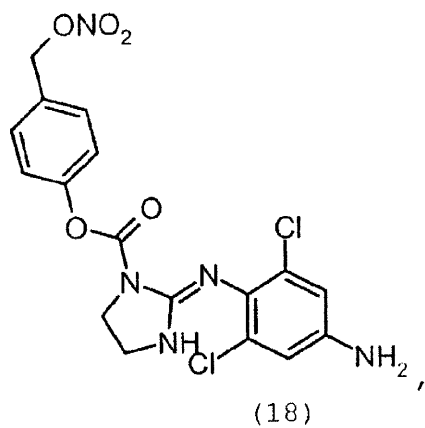
50

【化 1 2 - 2】

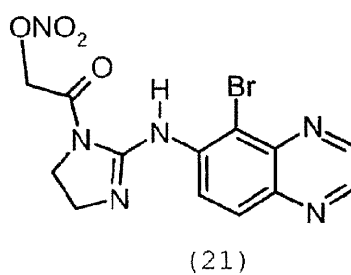
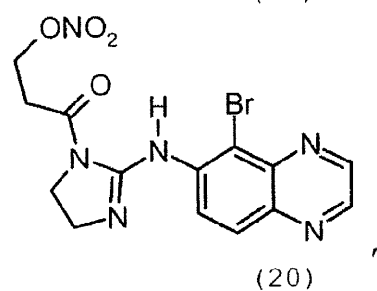


【 0 0 2 4 】

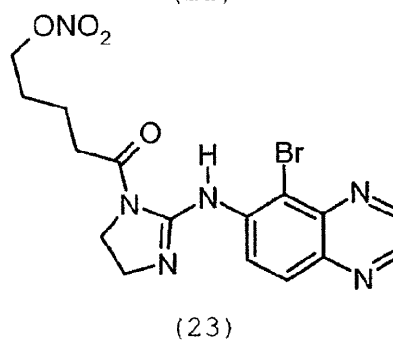
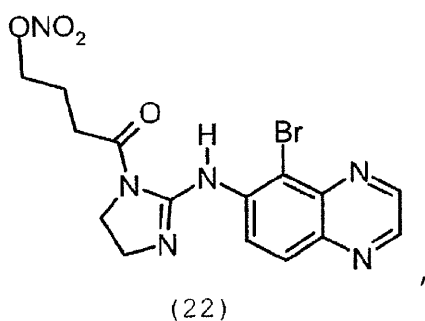
【化 1 2 - 3】



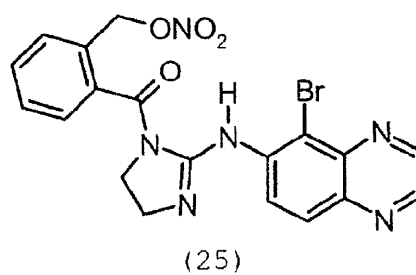
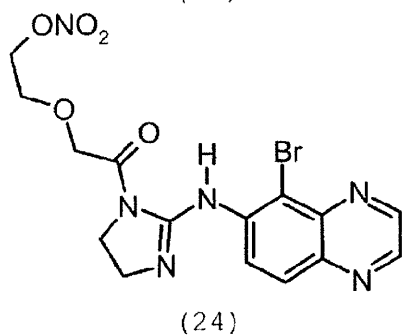
10



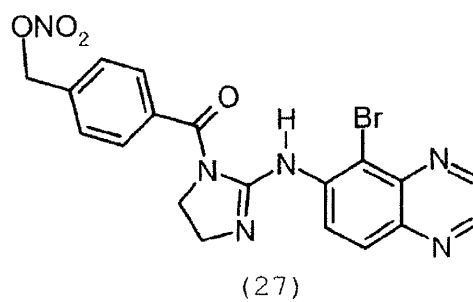
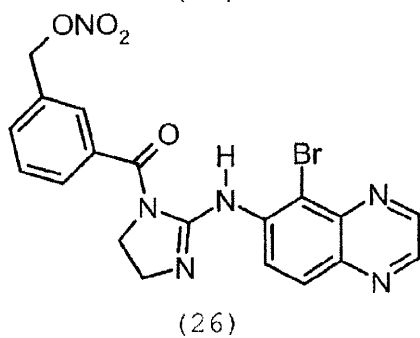
20



30

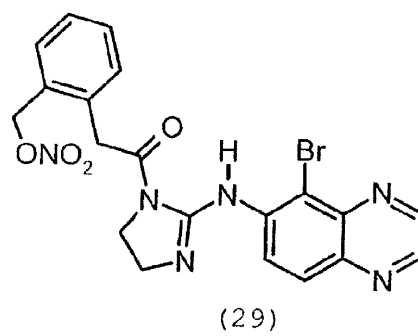
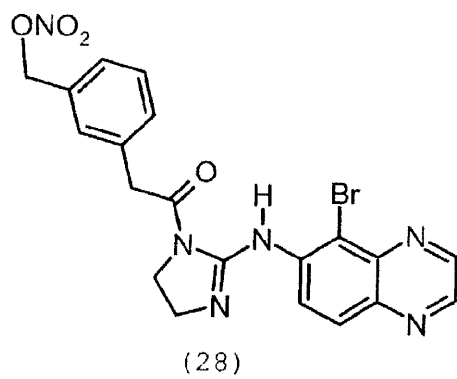


40

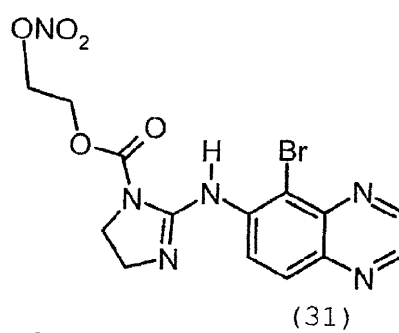
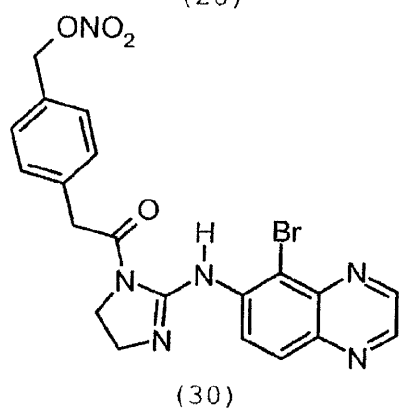


【 0 0 2 5】

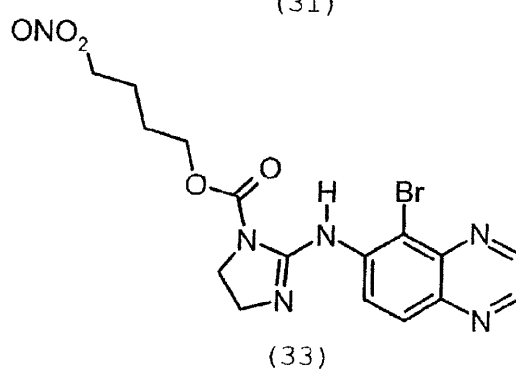
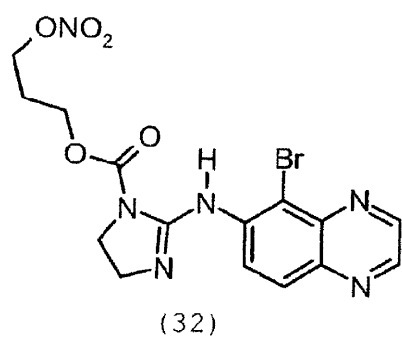
【化 1 2 - 4】



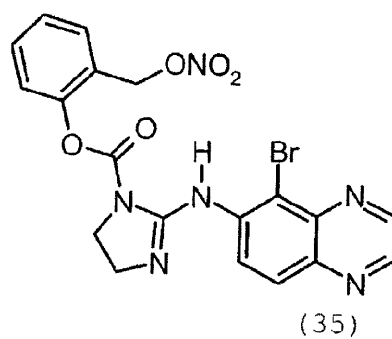
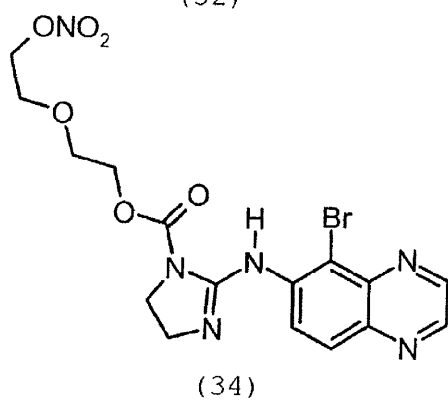
10



20



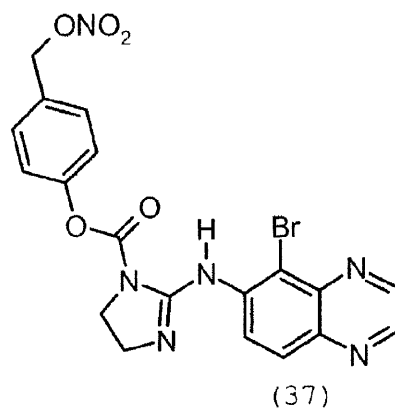
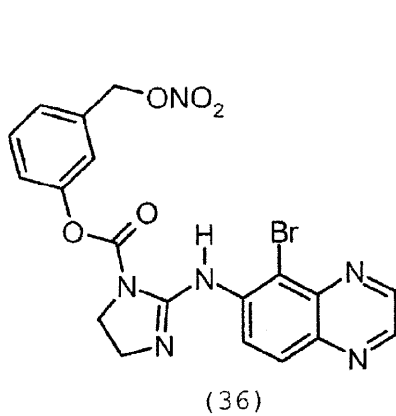
30



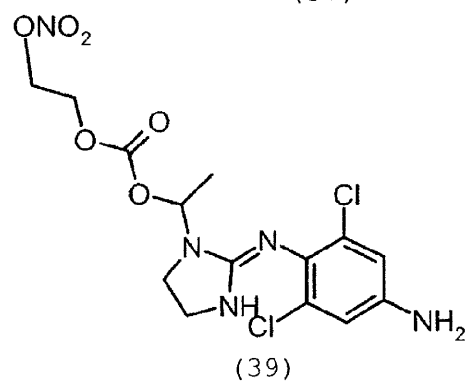
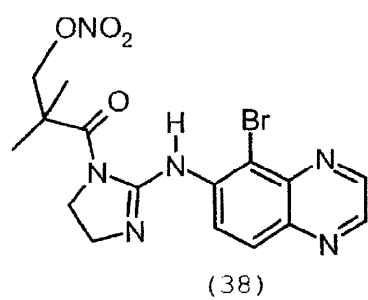
40

【 0 0 2 6 】

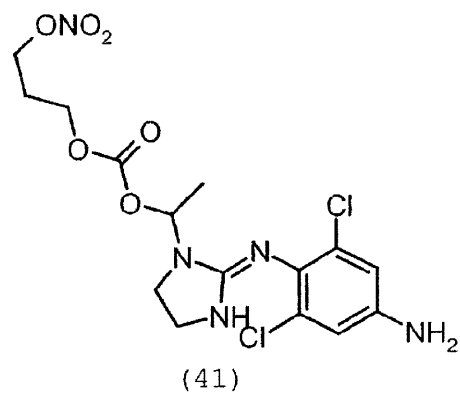
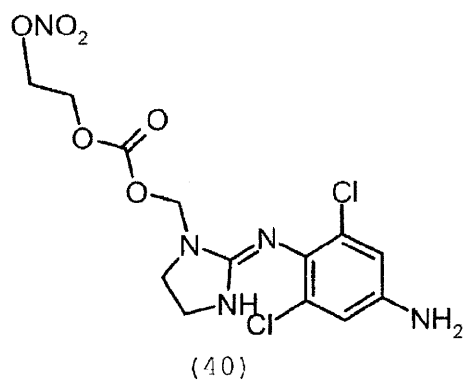
【化 1 2 - 5】



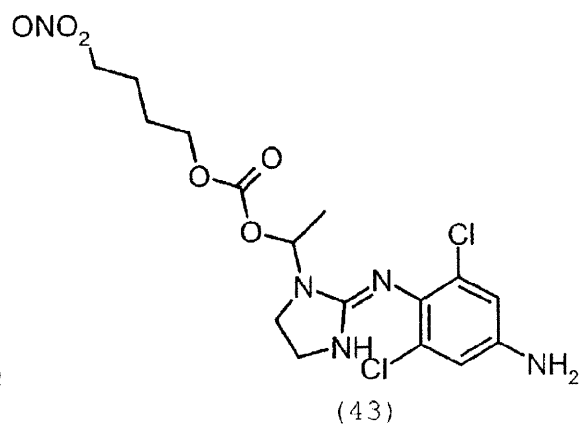
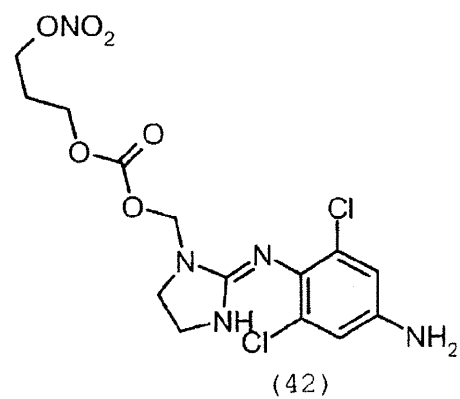
10



20



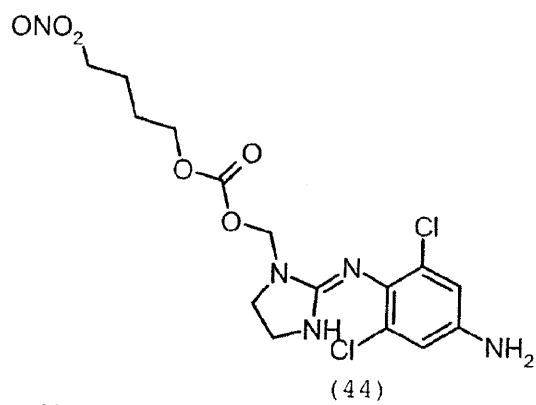
30



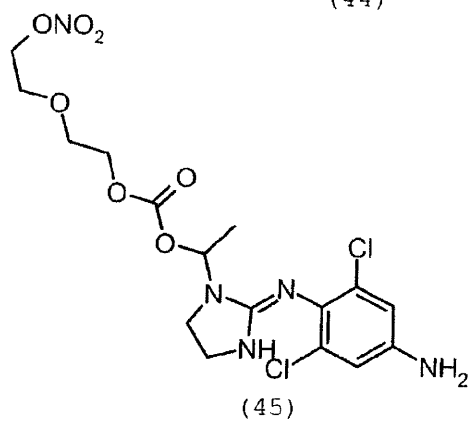
40

【 0 0 2 7 】

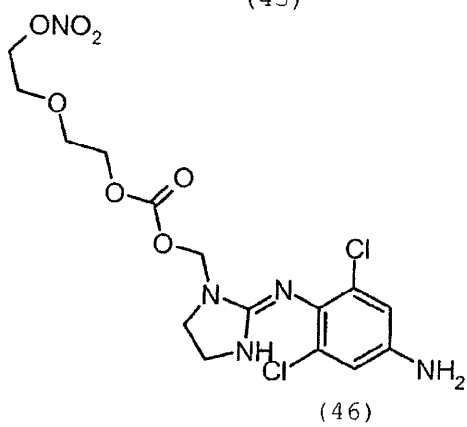
【化 1 2 - 6】



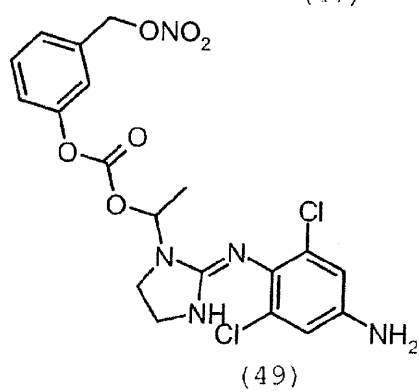
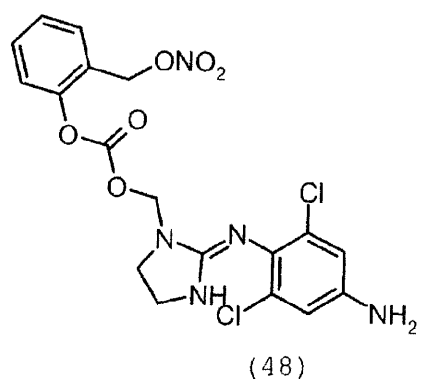
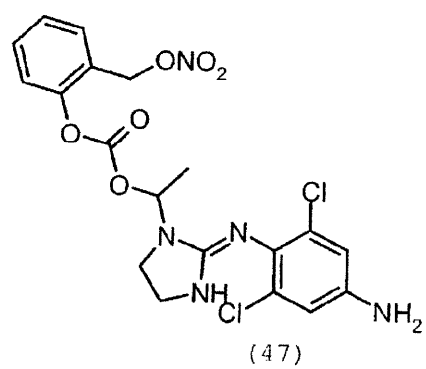
10



20



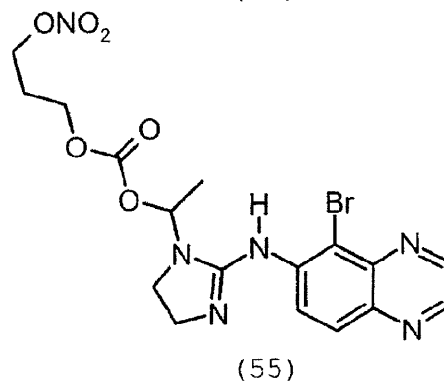
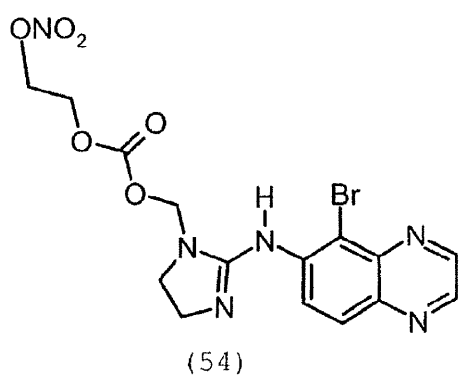
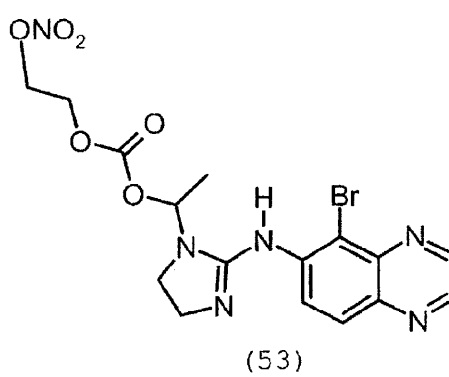
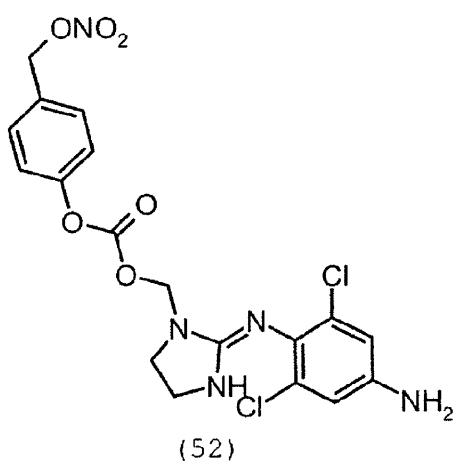
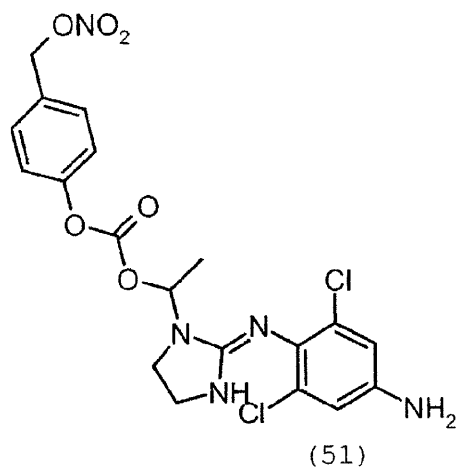
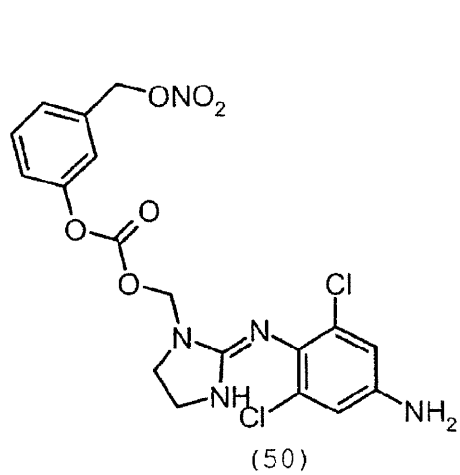
30



40

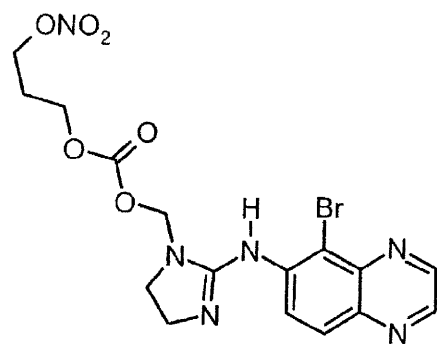
【 0 0 2 8 】

【化 1 2 - 7】



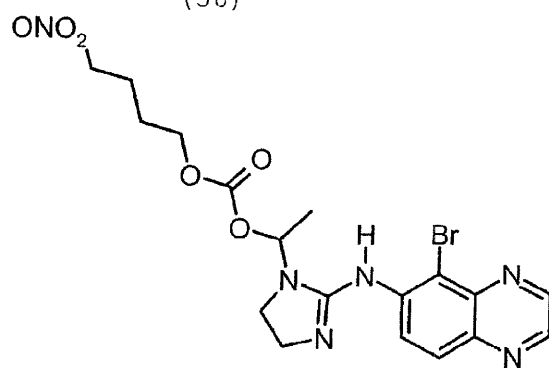
【 0 0 2 9 】

【化 1 2 - 8】



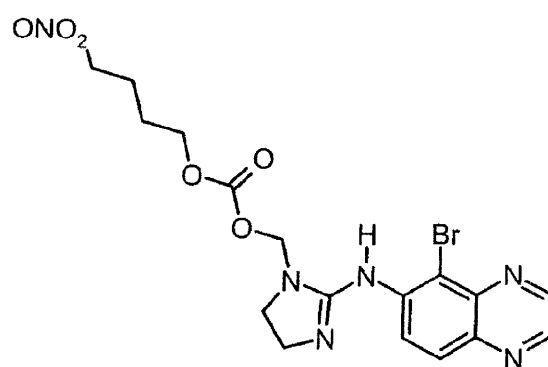
(56)

10



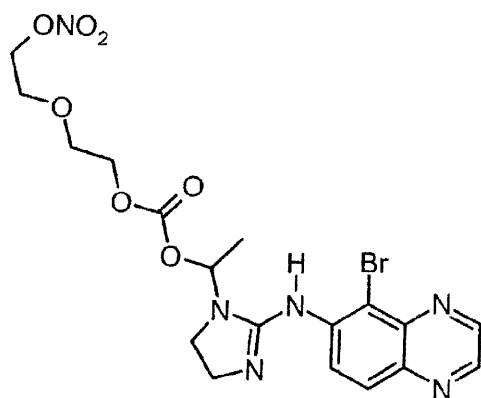
(57)

20



(58)

30

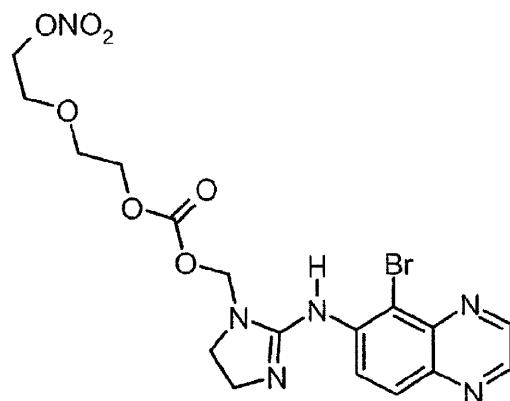


(59)

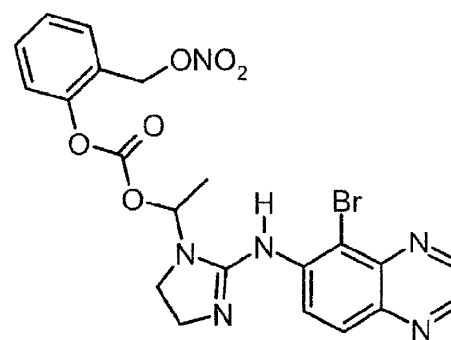
40

【 0 0 3 0 】

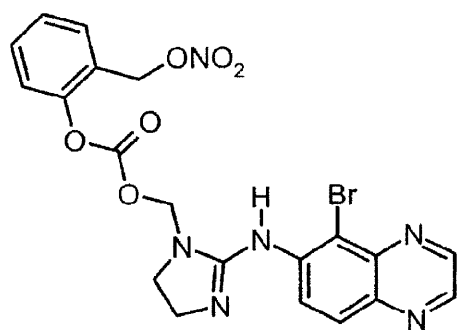
【化 1 2 - 9】



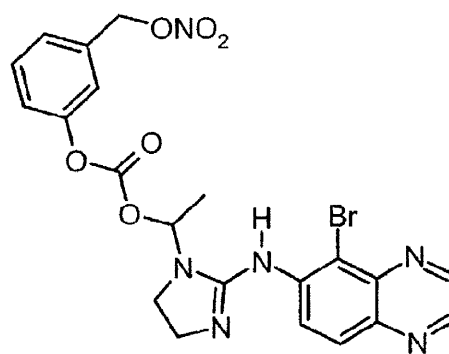
(60)



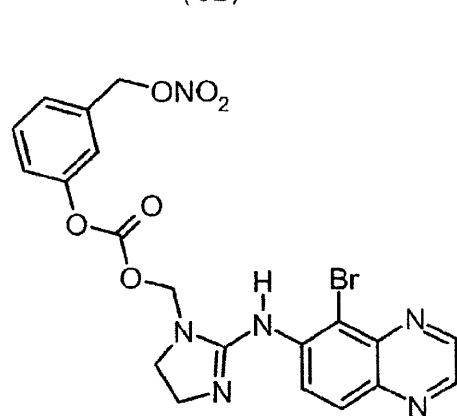
(61)



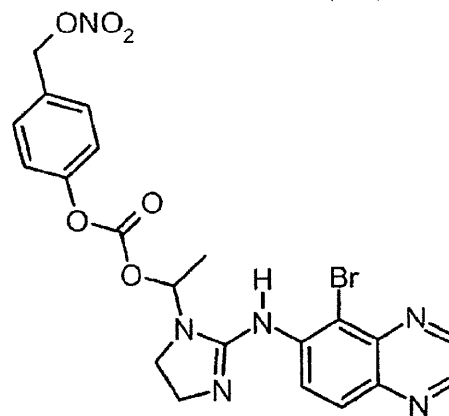
(62)



(63)



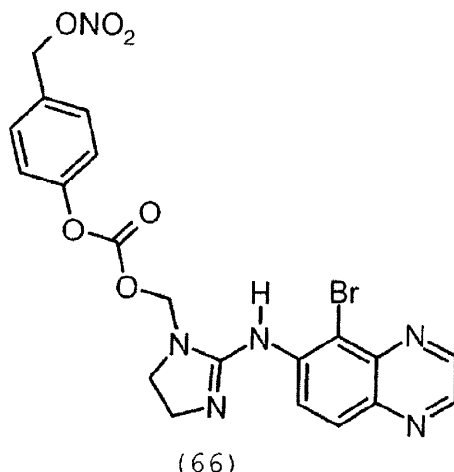
(64)



(65)

【 0 0 3 1 】

【化 1 2 - 1 0】



10

【 0 0 3 2】

本発明のもう1つの目的は、医薬の分野で通常用いられる無毒性の佐剤および／または担体と一緒に、本発明の式(1)の化合物を少なくとも1つ含む医薬組成物である。

好ましい投与経路は局所である。

20

【 0 0 3 3】

本発明の化合物は、眼科的に許容される媒体中の溶液、懸濁液またはエマルジョン(分散液)として投与され得る。本明細書で用いられる「眼科的に許容される媒体」の語は、本化合物と非反応性で患者への投与に適したあらゆる物質または物質の組み合わせを意味する。

患者の眼への局所適用に適した水性媒体が好ましい。

【 0 0 3 4】

本発明の眼科組成物中に用いるのに望ましいその他の成分は、抗菌剤、保存剤、助溶剤、界面活性剤および粘性構築剤(viscosity building agent)である。

【 0 0 3 5】

本発明は、緑内障または高眼圧症を治療する方法にも関し、該方法は、眼圧を減少し、減少されたレベルに眼圧を維持するために、効果的に眼内圧を減少させる組成物の量を眼と接触することにある。

30

【 0 0 3 6】

本発明の化合物の用量は、標準的な臨床方法によって決定され得る。そして、それは、Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 58th Ed., 2004; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman, J. G. Hardman, L. e. Limbird, Tenth Ed.に報告されているように、対応する無誘導の市販化合物に対して記載されている量と同じ範囲かまたはそれより少ない。

治療は、約30 μ lに相当する組成物の1滴が、1日当り患者の眼に約数回、例えば1~3回投与される状態で有利に行われ得る。

40

【 0 0 3 7】

本発明の化合物は、別々にまたは組み合わせでのいずれかで、緑内障または高眼圧症の治療に役立つその他の公知の医薬と一緒に用いられ得ることがさらに考えられる。例えば、本発明の化合物は、(i)チモロール、ベタキソロール、レボブノロールなどのような遮断薬(U.S.特許番号4,952,581を参照);(ii)プリンゾールアミドのような炭酸脱水酵素阻害剤と組み合わせられ得る。

上で報告された化合物のニトロオキシ誘導体、例えば、U.S.特許番号6,242,432に記載されたような遮断薬のニトロオキシ誘導体との組み合わせも考えられる。

【 0 0 3 8】

本発明の化合物は、次のように合成され得る。

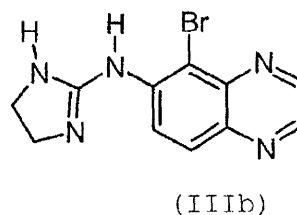
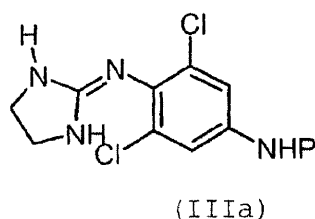
50

A) 一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は-C(O)-であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

【0039】

1A) 式(IIIa)または(IIIb)：

【化13】



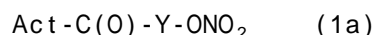
10

(式中、

PはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を

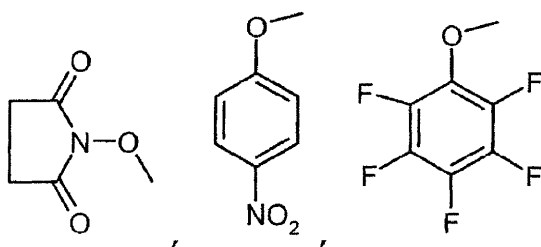
【0040】

式(1a)：



(式中、Yは上記で定義されたとおりであり、Actは、

【化14】



20

のようなペプチド化学で用いられるカルボン酸活性化基である)

30

の化合物と反応させること、

【0041】

1A.a) T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているように、ジオキサン中のHClまたはトルフルオロ酢酸のような強酸の存在下、得られた化合物の保護基を除去すること、および得られた一般式(I)の化合物を医薬的に許容されるその塩に任意に変換することを含む方法により得ることができる。

【0042】

式(IIIa)または(IIIb) (ここで、Pは上記で定義されたとおりである)の化合物の、式(1a) (ここで、Yは上記で定義されたとおりであり、Actは上記で定義されたようにペプチド化学で用いられるカルボン酸活性化基である)の化合物との反応は、DMF、THF、アセトンもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基の存在下；あるいはDMF、 CH_2Cl_2 のような溶媒中、DMAPおよび $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ もしくは $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ のようなルイス酸の存在下に行なわれ得る。

40

【0043】

1A.b) アプラクロニジンとして知られている、式(IIIa) (ここで、Pは水素原子である)の化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 4,517,199に記載されているようにして合成され得る。プリモニジンとして知られている、式IIIBの化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 3,890,319に記載されている方法に従って合成され得る。

50

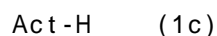
【 0 0 4 4 】

1A.c) 式(1a) (ここで、Actは、上記で定義されたとおり、ペプチド化学で用いられるカルボン酸活性化基である)の化合物は、文献中でよく知られているように、DCC、EDAC.HClのような縮合剤を用いる通常のエステル化反応により、酸(1b)



(ここで、Yは上記で定義されたとおりである)

を商業的に入手可能な化合物(1c)



(ここで、Actは上記で定義されたとおりである)

と反応させることにより得られる。

10

【 0 0 4 5 】

1A.d) 上記で定義された式(1b)の化合物は、式(1d)



の商業的に入手可能な酸を、窒素下、暗所で、20 ~ 80 の温度範囲で、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン(THF)のような適当な有機溶媒中、 AgNO_3 と反応させることにより得られる。あるいは、 AgNO_3 との反応は、アセトニトリルまたはTHFのような溶媒中、70 ~ 180 の範囲の温度で、短時間(1 ~ 60分間)、マイクロウェーブ照射下で行われ得る。

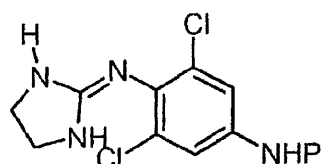
【 0 0 4 6 】

2A) あるいは、一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は-C(O)-であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

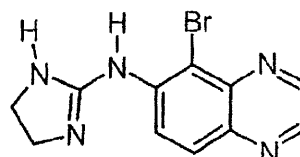
20

2A.a) 式(IIIa)または(IIIb)

【 化 1 5 】



(IIIa)



(IIIb)

(式中、

30

PはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を

【 0 0 4 7 】

式(1a'):



(式中、Yは上記で定義されたとおりである)

の化合物と反応させ、次いで、1A.a)に記載されているように、得られた化合物の保護基を除去すること、および得られた一般式(I)の化合物を医薬的に許容される塩に任意に変換すること

40

を含む方法により得ることができる。

【 0 0 4 8 】

式(IIIa)または(IIIb) (ここで、Pは上記で定義されたとおりである)の化合物の式(1a') (ここで、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物との反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)のような縮合剤とN,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)のような触媒、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP)とN-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルアミンのような有機塩基の存在下で行なわれる。反応は、N,N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ポリハロゲン化脂肪族炭化水素のような乾燥不活性有機溶

50

媒中、-20 ~ 40 の温度で行われる。反応は、30分~36時間の範囲の時間内で完了する。

【0049】

2A.b) 上記で定義された式(1a')の化合物は、式(1d)



の商業的に入手可能な酸を、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン(THF)のような適当な有機溶媒中、窒素下、暗所で、20 ~ 80 の温度範囲で、 AgNO_3 と反応させることによって得られる。あるいは、 AgNO_3 との反応は、アセトニトリルまたはTHFのような溶媒中、70~180 の範囲の温度で、短時間(1~60分間)、マイクロウェーブ照射下で行われ得る。

10

【0050】

2A.c) アブラクロニジンとして知られている、式(IIIa)(ここで、Pは水素原子である)の化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 4,517,199に記載されているようにして合成され得る。プリモニジンとして知られている、式IIIBの化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 3,890,319に記載されている方法に従って合成され得る。

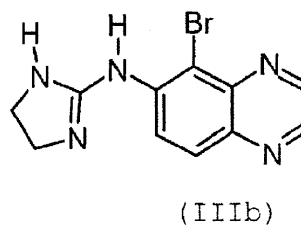
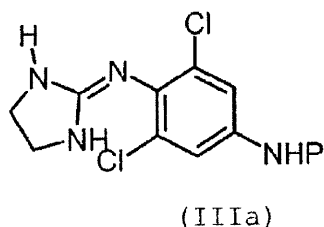
【0051】

3A) 一般式(I)(ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は-C(O)-であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

3A.a) 式(IIIa)または(IIIb)

【化16】

20



(式中、

PはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を

30

【0052】

式(1a''):



(式中、Yは上記で定義されたとおりであり、Halは塩素原子または臭素原子である)の化合物と反応させること:

【0053】

3A.b) 得られた化合物の保護基を、1A.a)に記載されているように除去し、得られた一般式(I)の化合物を医薬的に許容されるその塩に任意に変換することを含む方法により得ることができる。

40

【0054】

式(IIIa)または(IIIb)(ここで、Pは上記で定義されたとおりである)の化合物と式(1a'')(ここで、YおよびHalは上記で定義されたとおりである)の化合物との反応は、DMF、THF、アセトンもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基の存在下;あるいはDMF、 CH_2Cl_2 のような溶媒中、DMAPおよび $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ もしくは $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ のようなルイス酸の存在下に行なわれる。

【0055】

3A.c) アブラクロニジンとして知られている、式(IIIa)(ここで、Pは水素原子である)の化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 4,517,199に記載されているようにして

50

合成され得る。プリモニジンとして知られている、式IIIBの化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 3,890,319に記載されている方法に従って合成され得る。

【0056】

3A.d) 式(1a'') (ここで、Halは上記で定義されたとおりである)の化合物は、酸(1b)



(ここで、Yは上記で定義されたとおりである)

を、トルエン、クロロホルム、DMFのような不活性な溶媒中、20 ~ 40 の温度範囲で、チオニルまたはオキサリルクロライド、P^{III}またはP^Vのハライドと反応させることにより得られる。

【0057】

3A.e) 上記で定義された式(1b)の化合物は、式(1d)



の商業的に入手可能な酸を、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン(THF)のような適当な有機溶媒中、窒素下、暗所で、20 ~ 80 の温度範囲で、AgNO₃と反応させることによって得られる。あるいは、AgNO₃との反応は、アセトニトリルまたはTHFのような溶媒中、70 ~ 180 の範囲の温度で、短時間(1 ~ 60分間)、マイクロウェーブ照射下で行われ得る。

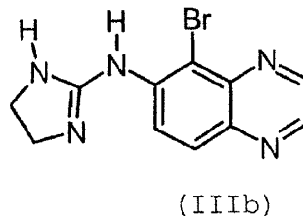
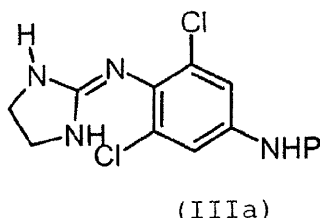
【0058】

B) 一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、X₁は-C(O)O-であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

【0059】

1B) 式(IIIa)または(IIIb) :

【化17】

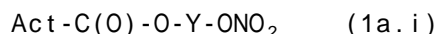


(式中、

PlはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を

【0060】

式(1a.i) :



(式中、ActおよびYは上記で定義されたとおりである)

の化合物と、DMF、THF、アセトンもしくはCH₂Cl₂のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系H₂O/Et₂O中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基/DMAPの存在下 ; あるいはDMF、CH₂Cl₂のような溶媒中、DMAPおよびSc(OTf)₃もしくはBi(OTf)₃のようなルイス酸の存在下に反応させること ;

【0061】

次いで、1A.a)に記載されたようにして、得られた化合物の保護基を除去すること ; ならびに式(I)の得られた化合物を医薬的に許容される塩に任意に変換することを含む方法により得ることができる。

【0062】

1B.a) 上記で定義された式(1a.i)の化合物は、式(1e)



の化合物を、式(1f)

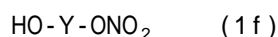
10

20

30

40

50



(式中、Yは上記で定義されたとおりである)

と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基の存在下に反応させることにより得られる。

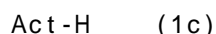
【0063】

1B.b) 式(1f)の化合物は、式 HO-Y-Hal (1f') (式中、YおよびHalは上記で定義されたとおりである)の商業的に入手可能な化合物を、窒素下、暗所、20 ~ 80 の温度範囲で、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン(THF)のような適当な有機溶媒中、 AgNO_3 と反応させることにより得られる。あるいは、 AgNO_3 との反応は、アセトニトリルまたはTHFのような溶媒中、100 ~ 180 の範囲の温度で、約1 ~ 60分の範囲の時間、マイクロウェーブ照射下で行われ得る。

式(1f')の化合物は、商業的に入手可能であるか、または文献でよく知られた方法により得ることができる。

【0064】

1B.c) 上記で定義された式(1e)の化合物は、式(1c)



(式中、Actは上記で定義されたとおりである)

をホスゲンおよびトリホスゲンのような誘導体と、DMF、THFまたは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲で、無機または有機塩基の存在下に反応させることにより得られる。

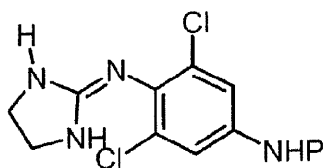
【0065】

C) 一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

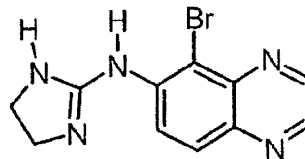
【0066】

1C) 式(IIIa)または(IIIb) :

【化18】



(IIIa)



(IIIb)

(式中、

PはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を

【0067】

式(1a.ii) :



(式中、Halはハロゲン原子であり、好ましくはClであり、Yは上記で定義されたとおりである)

の化合物と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基/DMAPの存在下 ; あるいはDMF、 CH_2Cl_2 のような溶媒中、DMAPおよび $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ もしくは $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ のようなルイス酸の存在下に反応させること ;

【0068】

次いで、1A.a)に記載されたようにして、得られた化合物の保護基を除去すること ; ならびに式(I)の得られた化合物を医薬的に許容される塩に任意に変換すること

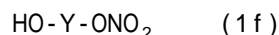
を含む方法により得ることができる。

【0069】

1C.a) アブラクロニジンとして知られている、式(IIIa) (ここで、Pは水素原子である) の化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 4,517,199に記載されているようにして合成され得る。プリモニジンとして知られている、式IIIBの化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 3,890,319に記載されている方法に従って合成され得る。

【0070】

1C.b) 上記で定義された式(1a.ii)の化合物は、式(1f)



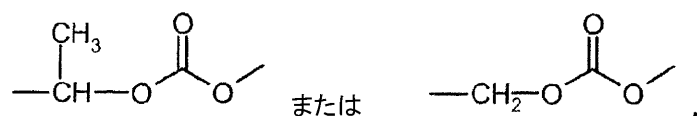
の化合物をホスゲンおよびトリホスゲンのようなその誘導体と、DMF、THFまたは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲で、無機または有機塩基の存在下に反応させることにより得られる。

1C.c) 式(1f)の化合物は、1B.b)に記載されているようにして得られる。

【0071】

D) 一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は

【化19】



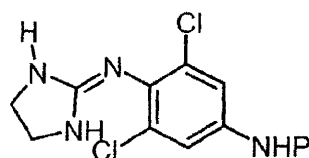
であり、Yは上記で定義されたとおりである)

の化合物は、

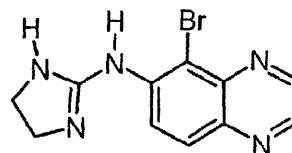
【0072】

1D) 式(IIIa)または(IIIb)

【化20】



(IIIa)



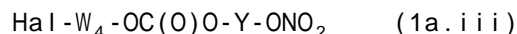
(IIIb)

(式中、

PlはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を

【0073】

式(1a.iii):

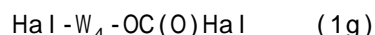


(式中、Halはハロゲン原子であり、 W_4 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ である)の化合物と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基/DMAPの存在下に反応させること;

次いで、1A.a)に記載されたようにして、得られた化合物の保護基を除去することを含む方法により得ることができる。

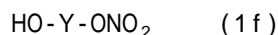
【0074】

1D.a) 式(1a.iii)の化合物は、式(1g)



(式中、Halおよび W_4 は上記で定義されたとおりである)

の商業的に入手可能なハロアルキルハロカーボネートを、式(1f)



(式中、Yは上記で定義されたとおりである)

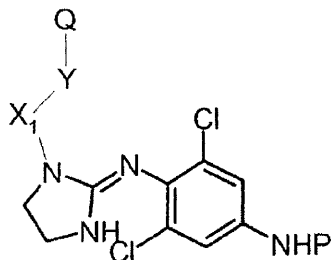
の化合物と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性または無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲で、無機または有機塩基の存在下に反応させることにより得られる。
1D.b) 式(1f)の化合物は、1B.b)で記載されたようにして得られる。

【0075】

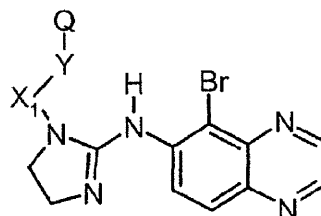
E) 一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

1E.a) 式(IIIa')または(IIIb')

【化21】



(IIIa')



(IIIb')

(式中、Qは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシル、トシルから選択される)

の化合物を、硝酸銀、硝酸リチウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、硝酸マグネシウム、硝酸カルシウム、硝酸鉄、硝酸亜鉛またはテトラアルキルアンモニウム(ここで、アルキルは C_1 - C_{10} アルキルである)のようなナイトレート(nitrate)源と、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、DMFのような適当な有機溶媒中で反応させること(該反応は暗所、室温~溶媒の沸点の温度範囲で行なわれる。好ましいナイトレート源は硝酸銀である。): 次いで

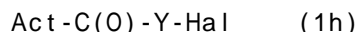
【0076】

1E.b) 当分野で知られた方法で保護基を除去し、一般式(I)の得られた化合物を医薬的に許容される塩に任意に変換すること

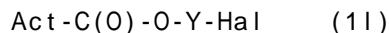
を含む方法によって得ることができる。

【0077】

1E.c) 上記で定義された式(IIIa')または(IIIb')の化合物は、式(IIIa)および(IIIb) (ここで、Pは上記で定義されたとおりである)の化合物を、式(1h)



の化合物または式(1l)

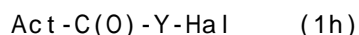


(式中、Halはハロゲン原子であり、Act、Yは上記で定義されたとおりである)

の化合物と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基/DMAPの存在下、あるいはDMF、 CH_2Cl_2 のような溶媒中、DMAPおよび $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ もしくは $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ のようなルイス酸の存在下に反応させることにより得られる。

【0078】

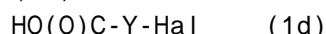
1E.d) 上記で定義された式(1h)



の化合物は、文献でよく知られたDCC、EDAC.HClのような縮合剤を用いる慣用のエステル化反応により、商業的に入手可能な(1c)



を、式(1d)



の商業的に入手可能な化合物と反応させることにより得られる。

10

20

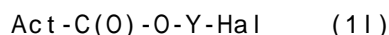
30

40

50

【 0 0 7 9 】

上記で定義された式(1l)



の化合物は、商業的に入手可能であるか、または1B.c)で記載されたようにして得られる式(1e)



を、式(1f')



の化合物と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$ 中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基の存在下に反応させることにより得られる。

10

【 0 0 8 0 】

1E.e) アプラクロニジンとして知られている、式(IIIa) (ここで、Pは水素原子である)の化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 4,517,199に記載されているようにして合成され得る。プリモニジンとして知られている、式IIIBの化合物は商業的に入手可能であるか、またはUS 3,890,319に記載されている方法に従って合成され得る。

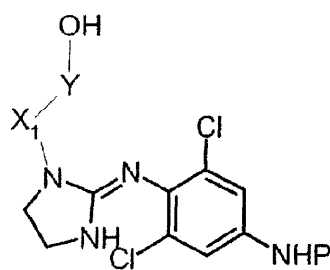
【 0 0 8 1 】

F) あるいは、一般式(I) (ここで、Aは基(1a)または(1b)であり、 X_1 は-C(O)-または-C(O)O-であり、Yは上記で定義されたとおりである)の化合物は、

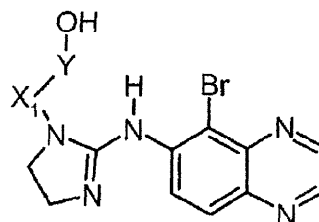
1F.a) 式(IIIa'')または(IIIb'')

20

【 化 2 2 】



(IIIa'')



(IIIb'')

30

【 0 0 8 2 】

(式中、

PはH、またはt-ブトキシカルボニルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980に記載されているようなアミノ保護基である)の化合物を、DMF、THFまたは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、-60 ~ 65 の温度範囲で、トリフル酸無水物(triflic anhydride)/テトラアルキルアンモニウムナイトレート塩と反応させること;

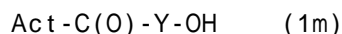
【 0 0 8 3 】

1F.b) 当分野で公知の方法を用いて保護基を除去すること; および式(I)の化合物を医薬的に許容される塩に任意に変換することを含む方法により得ることができる。

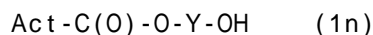
40

【 0 0 8 4 】

1F.c) 式(IIIa'')または(IIIb'')の化合物は、式(IIIa)または(IIIb) (ここで、Pは上記で定義されたとおりである)の化合物を、式(1m)



の化合物、または式(1n)



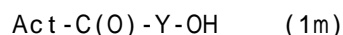
の化合物(式中、ActおよびYは上記で定義されたとおりである)と、DMF、THFもしくは CH_2Cl_2 のような非プロトン性極性/無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系 H_2

50

O/Et₂O中、20 ~ 40 で、無機もしくは有機塩基 / DMAPの存在下 ; あるいはDMF、CH₂Cl₂のような溶媒中、DMAPおよびSc(OTf)₃もしくはBi(OTf)₃のようなルイス酸の存在下に反応させることにより得られる。

【 0 0 8 5 】

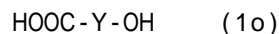
1F.d) 式(1m)



の化合物は、文献でよく知られているDCC、EDAC.HClのような縮合剤を用いる慣用のエステル化反応により、商業的に入手可能な(1c)



を、式(1o)



の商業的に入手可能な化合物と反応させることにより得られる。

【 0 0 8 6 】

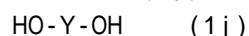
式(1n)



の化合物は、商業的に入手可能であるか、または1B.c)で記載されたようにして得られる式(1e)



の化合物を、式(1j)



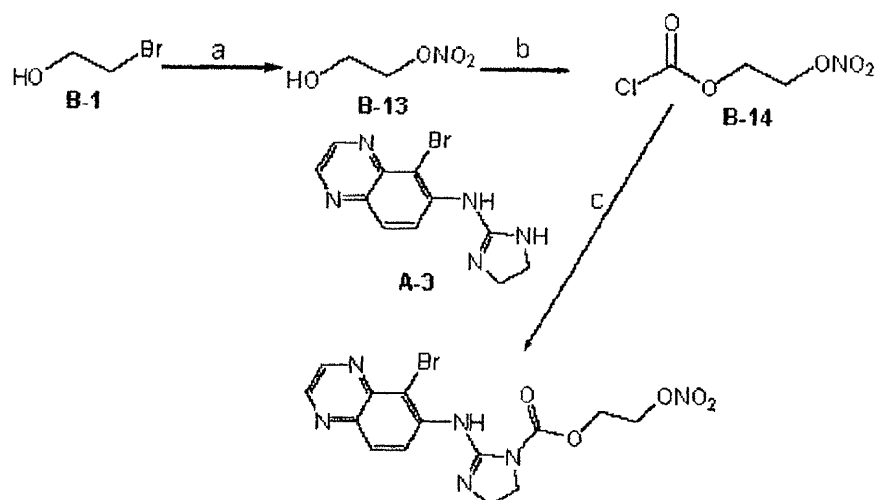
の化合物と、DMF、THFもしくはCH₂Cl₂のような非プロトン性極性 / 無極性溶媒中、0 ~ 65 の温度範囲か、または2相系H₂O/Et₂O中、20 ~ 40 の温度範囲で、無機もしくは有機塩基の存在下に反応させることにより得られる。

【 実施例 】

【 0 0 8 7 】

【 化 2 3 】

実施例1のスキーム



【 0 0 8 8 】

試薬と条件 : a) AgNO₃, CH₃CN, r.r., 24時間 ; b) トリホスゲン, Et₃N, ベンゼン, 0 ~ 20 , 12時間 ; c) Et₃N, DMF, 40時間 .

略語 :

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DCM = メチレンクロライド

Et₂O = ジエチルエーテル

Et₃N = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

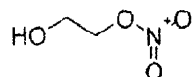
【 0 0 8 9 】

実施例1

2-[5-ブromo-キノキサリン-6-イルイミノ]-イミダゾリジン-1-カルボン酸 2-ニトロオキシ-エチルエステル

2-ニトロオキシ-エタノール(B-13)

【 化 2 4 】



10

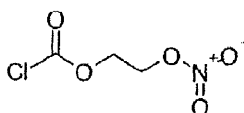
【 0 0 9 0 】

乾燥CH₃CN(5.0 mL)中の2-ブromo-エタノール(2.5 g, 20 mmol)の溶液に、乾燥CH₃CN(20 mL)中のAgNO₃(4.08 g, 24 mmol)の溶液を滴下した。溶液を暗所、室温で24時間撹拌した。反応混合物を濾過し、集められた固体をCH₃CNで洗浄した。濾液を真空下に濃縮し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を真空下に蒸発し、Ziakas, G.N. et al, Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 6485-6492およびWO 2004/031372に報告されているものと同様のNMRを有する、淡黄色の油状物(1.07 g)として化合物B-13を得た。この粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に用いた。

【 0 0 9 1 】

2-ニトロオキシエチル クロロホルメート(B-14)

【 化 2 5 】



20

【 0 0 9 2 】

化合物B-13(1.07 g, 10 mmol)を、ベンゼン(10 mL)中のトリホスゲン(1.485 g, 5 mmol)の冷溶液に加えた。混合物を0℃で20分間以上撹拌した。反応混合物に、ベンゼン(5 mL)中のEt₃N(1.01 g, 10 mmol)の溶液を滴下した。溶液を室温に温め、一晚撹拌した。乾燥窒素気流を通すバブリングにより過剰のホスゲンを除去した。反応混合物を蒸発し、残渣をEt₂O中に溶解し、塩を除くために濾過した。集められた固体をEt₂Oで洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発し、淡黄色油状物(1.75 g)として化合物B-14を得た。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に用いた。

30

【 0 0 9 3 】

2-[5-ブromo-キノキサリン-6-イルイミノ]-イミダゾリジン-1-カルボン酸 2-ニトロオキシ-エチルエステル

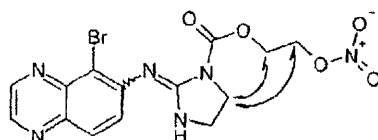
DMF(8.0 mL)中のA-3(120 mg, 0.411 mmol)の溶液に、Et₃N(166 mg, 1.243 mmol)を加え、続いてEt₂O(0.5 mL)中のB-14(140 mg, 0.822 mmol)の溶液を滴下した。溶液を65℃で4時間、次いで室温で40時間撹拌した。混合物を真空下に蒸発し、CH₂Cl₂に溶解した。粗生成物を分取(preparative)TLC(DCM/石油エーテル/EtOAc = 2:2:0.5で溶出)で精製し、白色固体(59 mg, 収率34%)として化合物Bを得た。アシル化が、環の間の環外窒素ではなく、環上で起こったかどうかを決定するため、Kosasayama, A.; et al Chem, Pharm. Bull. Jpn. 1979, 831-840に類縁化合物で報告されているように、2D ROSSY ¹HNMR実験は、以下に示したように、環とエトキシの水素の相互作用を示した。このことは、代わりの位置異性体の可能性を完全に除外しないが、実験的に見られる相互作用を観測するためには、分子力学計算は、より高いエネルギーの立体配座が選ばなければならないことを示している。

40

【 0 0 9 4 】

50

【化 2 6】



【 0 0 9 5】

HPLC：純度98.3%．カラム：Luna 5 μ C18 (2)；保持時間：8.440分；移動相：メタノール：0.01%TFA水溶液 = 25：75，波長：254 nm.

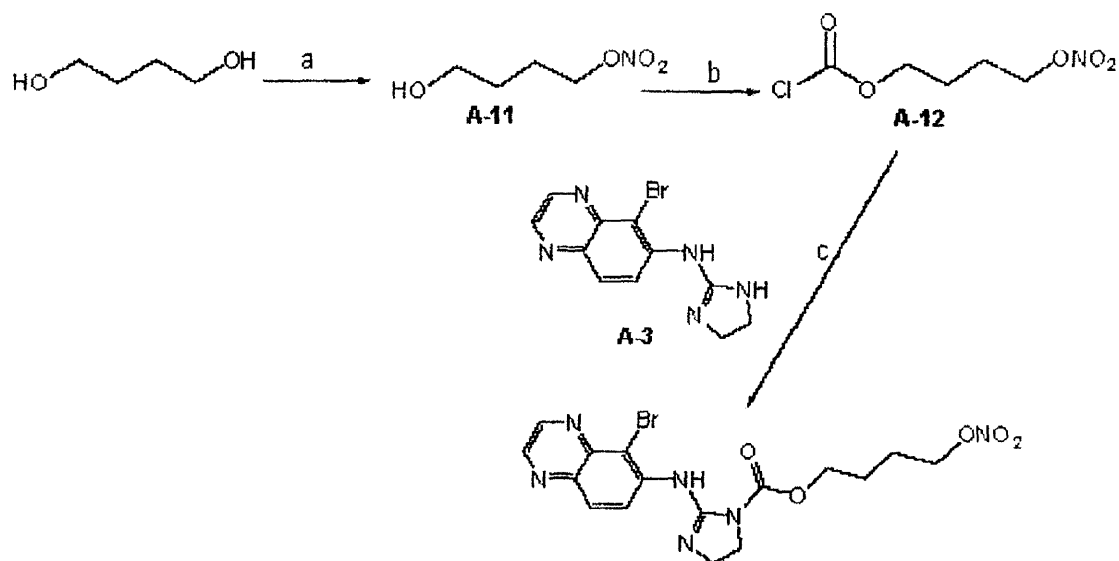
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)： 3.97 (m, 4H, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NCO}$), 4.60 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, COOCH_2), 4.81 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, CH_2ONO_2), 8.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.77 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{)$, 8.91 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{)$, 9.28 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, Ar-H), 10.35 (s, 1H, $-\text{NH}-$).

MS ($\text{M}+\text{Na}^+$)：447.2

【 0 0 9 6】

【化 2 7】

実施例2のスキーム



試薬および条件：a) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, DCC, CH_3CN , r.t.; b) トリホスゲン, Et_3N , ベンゼン, 0～20℃, 12時間; c) Et_3N , DMF, 64時間.

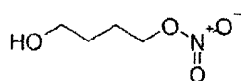
【 0 0 9 7】

実施例2

2-[5-ブロモ-キノキサリン-6-イルイミノ]-イミダゾリジン-1-カルボン酸 4-ニトロオキシ-ブチルエステル

4-ニトロオキシ-ブタノール(A-11)

【化 2 8】



【 0 0 9 8】

Environ. Sci. Technol. 2000, 34, 1197-1203からの製造法に従って、硝酸亜鉛6水和物(15 g)およびアセトニトリル(125 mL)の混合物に1,4-ブタンジオール(20 mmol)、続いてN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(10.3 g, 20 mmol)を加えた。反応混合物を氷-水浴で冷却し、次いで温め、室温で一晩撹拌した。白色の沈殿を濾別し、濾液を真空下に

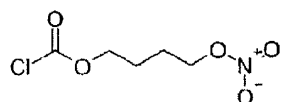
蒸発し、黄色の油状物(8.5 g)として化合物A-11を得た。粗生成物は、さらに精製することなく次の工程に用いられたが、引例に報告されたNMRデータと一致した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.69 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.85 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.69 (t, 2H, $\text{J}=6.0$ Hz, CH_2OH), 4.50 (t, 2H, $\text{J}=6.0$ Hz, CH_2ONO_2).

【 0 0 9 9 】

4-ニトロオキシブチル クロロホルメート (A-12)

【 化 2 9 】



10

【 0 1 0 0 】

アルコールA-11(0.7 g)をベンゼン(5 mL)中のトリホスゲン(0.77 g)の冷溶液に加えた。混合物を20分間以上、0 で撹拌した。ベンゼン(5 mL)中の Et_3N (0.53 g)の溶液を反応混合物に滴下した。混合物を室温に温め、一晚撹拌した。過剰なホスゲンを乾燥窒素気流を通すバブリングにより除去した。次いで、反応混合物を蒸発し、残渣を Et_2O に溶解し、塩を除くために濾過した。集められた固体を Et_2O で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発し、淡黄色の油状物(0.5 g)として化合物A-12を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【 0 1 0 1 】

20

2-[5-ブromo-キノキサリン-6-イルイミノ]-イミダゾリジン-1-カルボン酸 4-ニトロオキシ-ブチルエステル

DMF(7.0 mL)中のA-3(96 mg)の溶液に、 Et_3N (133 mg)を加え、続いて Et_2O (0.5 mL)中のA-12(260 mg)の溶液を滴下した。溶液を65 で4時間、室温で64時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。粗生成物を分取TLC (DCM/石油エーテル/ EtOAc = 2 : 2 : 0.5で溶出)で生成し、白色の固体(30 mg, 収率20%)として化合物Aを得た。この生成物の位置化学は、実施例1と類似と見なされた。

【 0 1 0 2 】

HPLC: 純度95.6% . カラム: Luna 5 μ C18 (2); 保持時間: 2.576分; 移動相: メタノール: 0.01%TFA水溶液 = 48 : 52, 波長: 254 nm.

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.90-1.93 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.90-3.99 (m, 4H, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NCO}$), 4.37 (s, 2H, COOCH_2), 4.56 (t, 2H, $\text{J}=6.0$ Hz, CH_2ONO_2), 8.09 (d, $\text{J}=9.2$ Hz, 1H, Ar-H), 8.78 (d, $\text{J}=2.0$ Hz, 1H, $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{N}$), 8.92 (d, $\text{J}=2.0$ Hz, 1H, $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{N}$), 9.31 (d, $\text{J}=9.2$ Hz, 1H, Ar-H), 10.49 (s, 1H, $-\text{NH}-$).

MS: 453 .

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/051017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/50 C07D239/76 A61K31/41 A61K31/495 A61P9/00 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI 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.
Y	WO 97/01339 A (ALLERGAN INC [US]) 16 January 1997 (1997-01-16) page 2; claim 14	1-11
Y	US 4 517 199 A1 (YORK JR BILLIE M [US]) 14 May 1985 (1985-05-14) col. 17, 1st structural formula; col. 1	1-11
Y	WO 2005/053685 A (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; BENEDINI FRANCESCA [IT]; ONGINI) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-11
Y	WO 2005/054218 A (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; BENEDINI FRANCESCA [IT]; ONGINI) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-11
<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 14 March 2007		Date of mailing of the international search report 22/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/051017

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9701339	A	16-01-1997	AT 322267 T 15-04-2006
			AU 715742 B2 10-02-2000
			AU 6386496 A 30-01-1997
			BR 9609219 A 17-02-1999
			CA 2225626 A1 16-01-1997
			CN 1197391 A 28-10-1998
			DE 69636012 T2 09-11-2006
			DK 0835110 T3 14-08-2006
			EP 0835110 A1 15-04-1998
			ES 2262157 T3 16-11-2006
			JP 2001503370 T 13-03-2001
			JP 2006241138 A 14-09-2006
			PT 835110 T 31-08-2006
			US 6194415 B1 27-02-2001
			US 5856329 A 05-01-1999
US 4517199	A1	NONE	
WO 2005053685	A	16-06-2005	AR 047732 A1 15-02-2006
			AU 2004294297 A1 16-06-2005
			BR PI0416584 A 30-01-2007
			CA 2548129 A1 16-06-2005
			CN 1886132 A 27-12-2006
			KR 20060120677 A 27-11-2006
WO 2005054218	A	16-06-2005	AR 047264 A1 11-01-2006
			AU 2004295105 A1 16-06-2005
			BR PI0417182 A 06-03-2007
			CA 2548127 A1 16-06-2005
			CN 1906182 A 31-01-2007
			KR 20060120164 A 24-11-2006

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 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 307020420
 ファイザー , インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨーク州 , ニューヨーク , イースト 4 2 エヌディー ストリート 2 3 5

(74)代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎

(72)発明者 ベネディニ , フランチェスカ
 イタリア、アイ - 2 0 0 9 7 サン ドナト ミラネーゼ (ミラノ)、ヴィア スピランベルト 1 6

(72)発明者 インパーニャティエッロ , フランチェスコ
 イタリア、アイ - 2 0 1 2 7 ミラノ、ヴィア ヴェニーニ 6 4

(72)発明者 ピオンディ , ステファノ
 イタリア、アイ - 3 7 0 5 7 サン ジョヴァンニ ルパトロ (ヴェローナ)、ヴィア フォスコロ 3 5

(72)発明者 オンジニ , エンニオ
 イタリア、アイ - 2 0 0 9 0 セグラテ (ミラノ)、レジデンツァ カンボ、ヴィア フラテッリセルヴィ (番地なし)

(72)発明者 チョン , ウェスリー クワン ムン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 2 0 2 4、エンシニタス、クールングリーン ウェイ 2 1 0 5

Fターム(参考) 4C063 BB09 CC34 DD23 EE01
 4C084 AA23 MA02 NA05 ZA331 ZC202 ZC751
 4C086 BC38 BC51 GA07 GA16 MA02 MA04 MA58 ZA33 ZC20 ZC75