

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-506466

(P2011-506466A)

(43) 公表日 平成23年3月3日 (2011. 3. 3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 1 1 3	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/444 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4375	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 125 頁) 最終頁に続く		

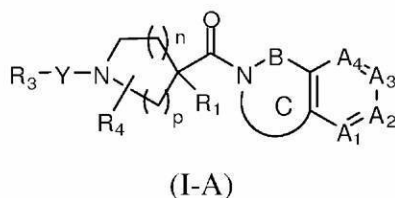
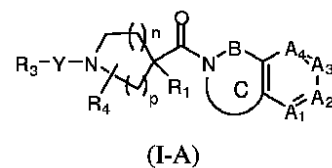
(21) 出願番号	特願2010-538152 (P2010-538152)	(71) 出願人	505380692
(86) (22) 出願日	平成20年12月11日 (2008. 12. 11)		株式会社サイトパスファインダー
(85) 翻訳文提出日	平成22年7月27日 (2010. 7. 27)		東京都中央区日本橋室町1丁目8番10号
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/086388	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02009/076512		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成21年6月18日 (2009. 6. 18)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	61/012, 819		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成19年12月11日 (2007. 12. 11)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/036, 675	(72) 発明者	ベンジーブ, エフラット
(32) 優先日	平成20年3月14日 (2008. 3. 14)		イスラエル国 ラマト ガン, ハイエ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ットジラ ストリート 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルボキサミド化合物ならびにケモカイン受容体アゴニストとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

単球の集積、リンパ球の集積または白血球の集積に関連する疾患を治療するか、または予防するための医薬組成物を含むケモカイン受容体アンタゴニスト、特にケモカイン CCR2 受容体のアンタゴニストとして作用する式 (I-A) の化合物およびそれらの使用が、本明細書に記載されている。本発明は、ケモカイン受容体調節剤、例えばアンタゴニスト、ならびに医療薬としてのそれらの使用を提供する。本発明はさらに、炎症および他の障害、特に、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、狼瘡、移植片対宿主病および/または移植拒絶反応など、リンパ球または単球の集積に関連した障害の治療のための新規化合物、ならびに医療的方法を提供する。

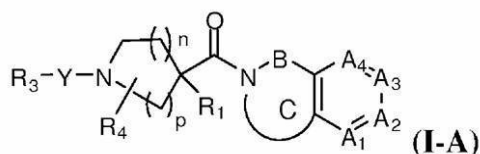


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I - A :

【化 1】



10

の化合物または薬学的に許容できるその塩であって、式中：

R_1 が、水素；アルキル、アルコキシアルキル、アルコキシフェニル、アルキルチオアルキル、アルキルアミノ、 $-SO_2$ （アルキル）、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらの各々は、1つ、2つまたは3つの R_5 置換基で任意に置換されているか；または R_1 は、任意に置換された ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - R_{1a} であり、式中 R_{1a} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、それらの各々は、1つ、2つまたは3つの R_5 置換基で任意に置換されており；

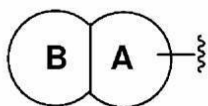
20

Y が、直接結合であるか、または CO 、 SO_2 、 $-N(H)CO-$ 、 $-N(H)SO_2$ 、 $C(=NH)$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim 4$ アルケニレン、 $C_2 \sim 4$ アルキニレン、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリーレン、 $-(C(O))$ アルキレン、 $-N(H)C(O)$ アルキレン、または $-O-$ アルキレンであり；それらの各々は、1つ、2つまたは3つの R_5 置換基で任意に置換されていてもよく；

R_3 は、水素；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $-N(R_6)(R_7)$ であり；それらの各々は、1つ、2つまたは3つの R_5 置換基で任意に置換されているか；または R_3 は、少なくとも1個の窒素原子を含有する、任意に置換された縮合芳香族または部分的芳香族の二環式環または三環式環である

30

【化 2】



であり；

R_4 が、水素；ハロ；酸素または硫黄により任意に割り込まれた $C_1 \sim 8$ アルキル、アルケニル、またはアルキニル；シクロアルキル；アルコキシ；アリールアルコキシ；またはヘテロアリールアルコキシであり；

40

存在する場合の R_5 は、各出現に関して独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-$ アリール、 $-N(H)$ アルキル、 $-N(H)SO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)$ アルキル、 $-SO_2N(H)$ アルキル、 $-SO_2N$ (アルキル) $C(O)$ アルキル、または $-C(O)N(H)SO_2$ アルキルを表し；

R_6 が、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

50

R_7 が、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

n が、0、1、2、または3であり；

p が、1または2であり；

A_1 、 A_2 、 A_3 、または A_4 のうちの少なくとも2つが $C - R_5$ であるという条件で、 A_1 、 A_2 、 A_3 、および A_4 が、独立してNまたは $C - R_5$ であり；

【化3】



10

が、O、S、SO、SO₂、N-H、N-アルキル、およびN-COアルキルからなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含有する、任意に置換された5員環、6員環、または7員環の単環式環または二環式環であり、式中Bは、 $C_1 \sim C_2$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニレンであり、前記環は、1つまたは2つのハロ基、メチル基、またはエチル基で任意に置換されているか、またはジェミナルに置換されてシクロプロピル環を形成している、化合物。

【請求項2】

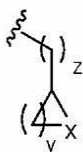
R_1 が、水素；アルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ-CHF₂、アルコキシ-CH₂F、アルコキシ-CF₃、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または($C_1 \sim C_6$ アルキレン)- R_{1a} であり；式中 R_{1a} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、それらの各々は独立して、1つ、2つまたは3つの R_5 置換基で任意に置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

20

【請求項3】

R_1 が、

【化4】



30

であり、式中

z は、1、2、または3であり；

y は、1、2、3または4であり；

x は、O、NH、CH₂、CF₂、またはN($C_1 \sim 8$ アルキル)である請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

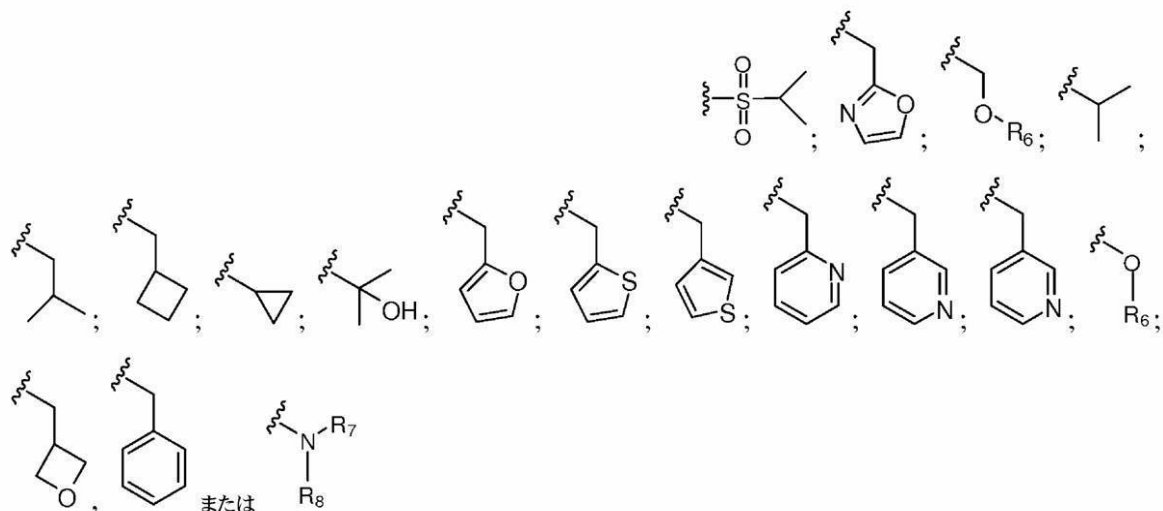
R_1 が、-CH₂-O-CH₃、CH₂-O-CF₃、CH₂-O-CHF₂、CH₂-O-CH₂F、-CH₂-O-CH₂-CH₃、-CH₂-O-CH-(CH₃)₂、または-CH₂-CNである請求項1に記載の化合物。

40

【請求項5】

R_1 が、メチル；

【化 5】



10

であり、式中 R_7 および R_8 は、それらが結合している窒素と一緒に任意に置換された 3 員環、4 員環、5 員環、または 6 員環を形成することができ、それらのいずれもが炭素上で 1 つ、2 つまたは 3 つの R_5 で任意に置換されていてもよいが、または

20

各出現に関して R_6 が独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを表し；

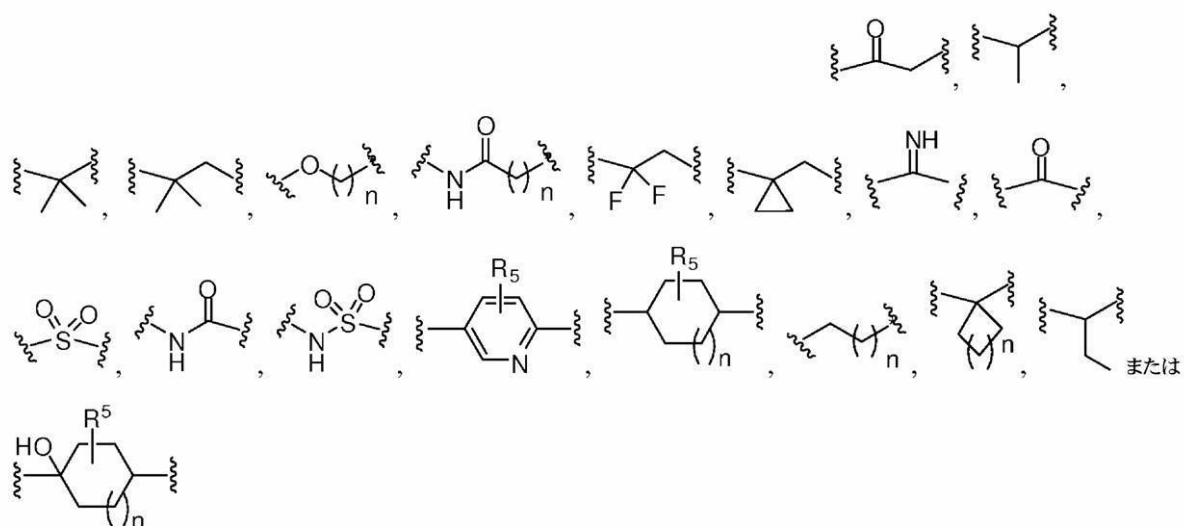
各出現に関して R_7 が独立して、水素または C_{1-3} アルキルを表し；

R_8 が、アルキル基、脂環式基、芳香族基、複素環式基、またはヘテロ芳香族基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

Y が、 CH_2 、

【化 6】



30

40

であり；式中 n が、0、1、または 2 である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

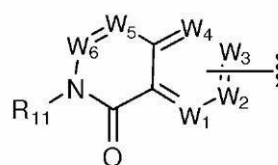
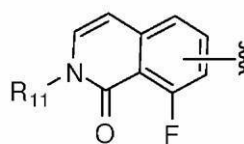
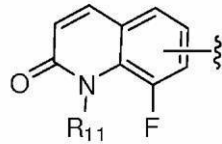
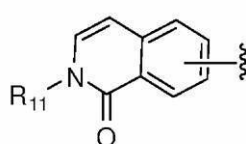
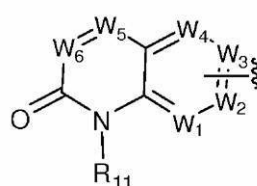
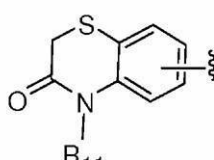
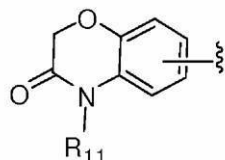
【請求項 7】

【化 7】



が、

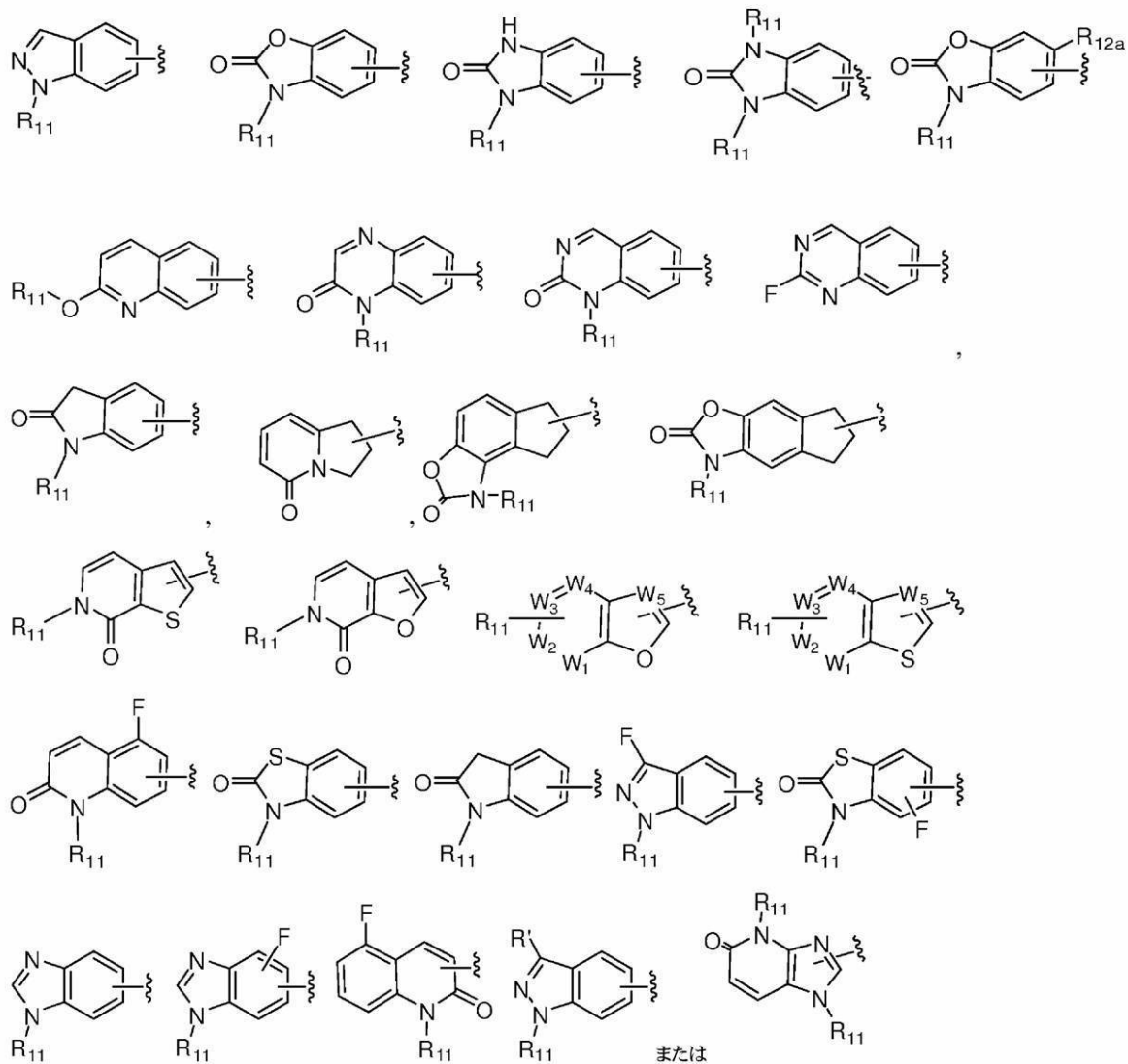
【化 8】



10

20

【化 9】



により表され、式中

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 または W_5 が、独立して C、N、C=O、C-OH、C-OR₁₀ または C-R₁₀ であり；

R_{10} が、水素、C₁～6 アルキル、C₁～5 アルキルチオ、C₁～5 アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン置換 C₁～6 アルキル、またはハロゲン置換 C₁～5 アルコキシであり；

各出現に関して R_{11} が独立して、水素であるか、または C₁～6 アルキル、(C₁～6 アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、C₁～3 アルコキシ、-CO₂H、-CO₂C₁～3 アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、-CF₃、-O-CF₃、-O-CH₂F、または O-CHF₂ で任意に置換されていてもよく；

R_{12a} が、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

R' が、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルである請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_3 が、

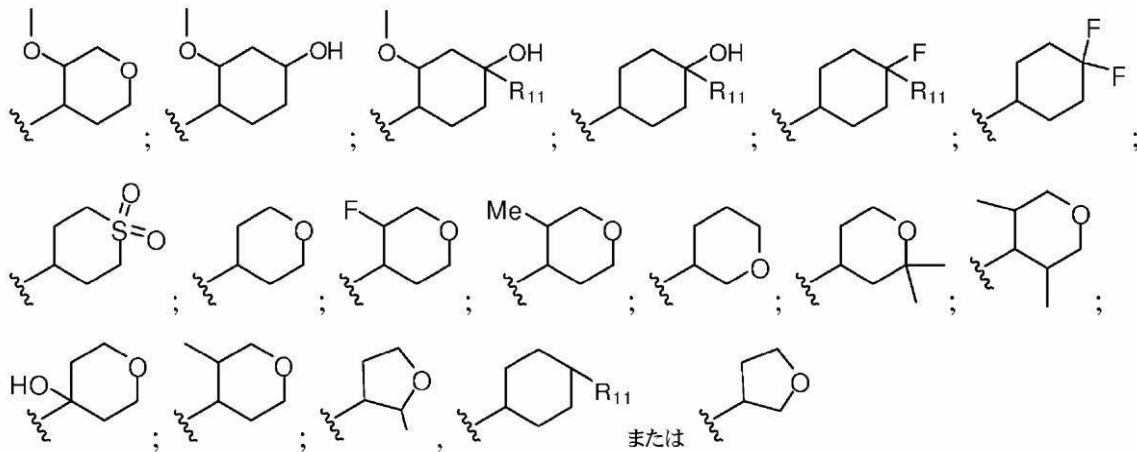
10

20

30

40

【化 1 0】



10

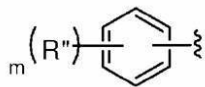
であり、式中 R_{11} が、水素であるか、または $C_{1 \sim 6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、($C_{1 \sim 6}$ アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1 \sim 3}$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、または $O-CHF_2$ で任意に置換されていてもよい請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R_3 が、

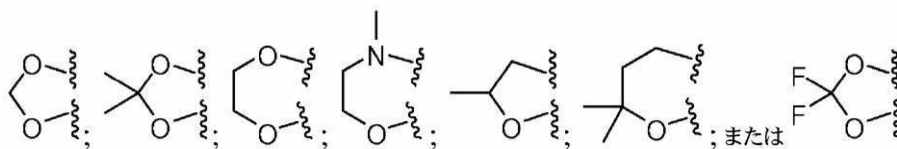
【化 1 1】



30

であり、式中 m が、1、2、または3であり；各出現に関して R'' が独立して、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル- $S(O)_2-NH-$ 、 $-CO_2H$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル- $C(O)-NH-$ 、アルキル- SO_2NHCO- 、アリール、ハロ置換アリール、またはヘテロアリールを表すか；または隣接炭素に結合した2つの R'' が一緒になって

【化 1 2】



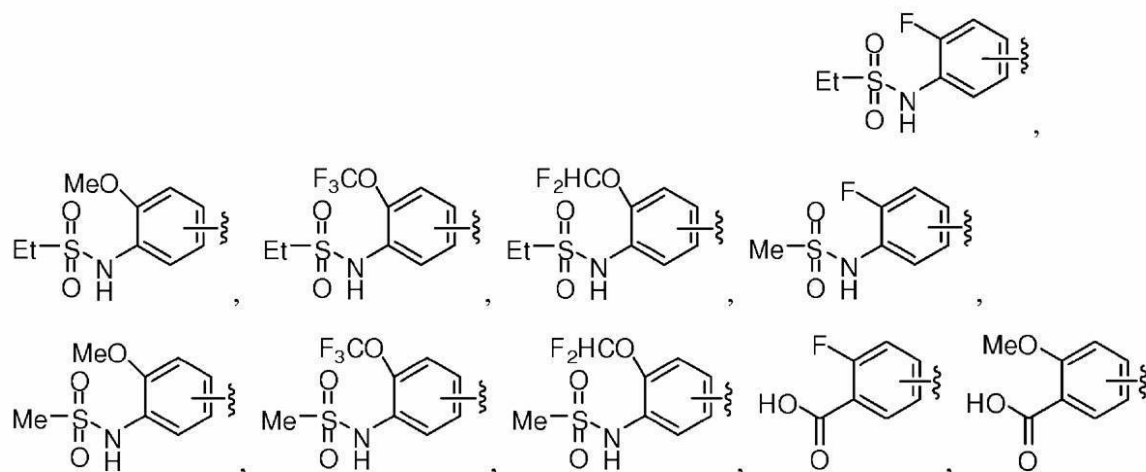
40

を形成する請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0】

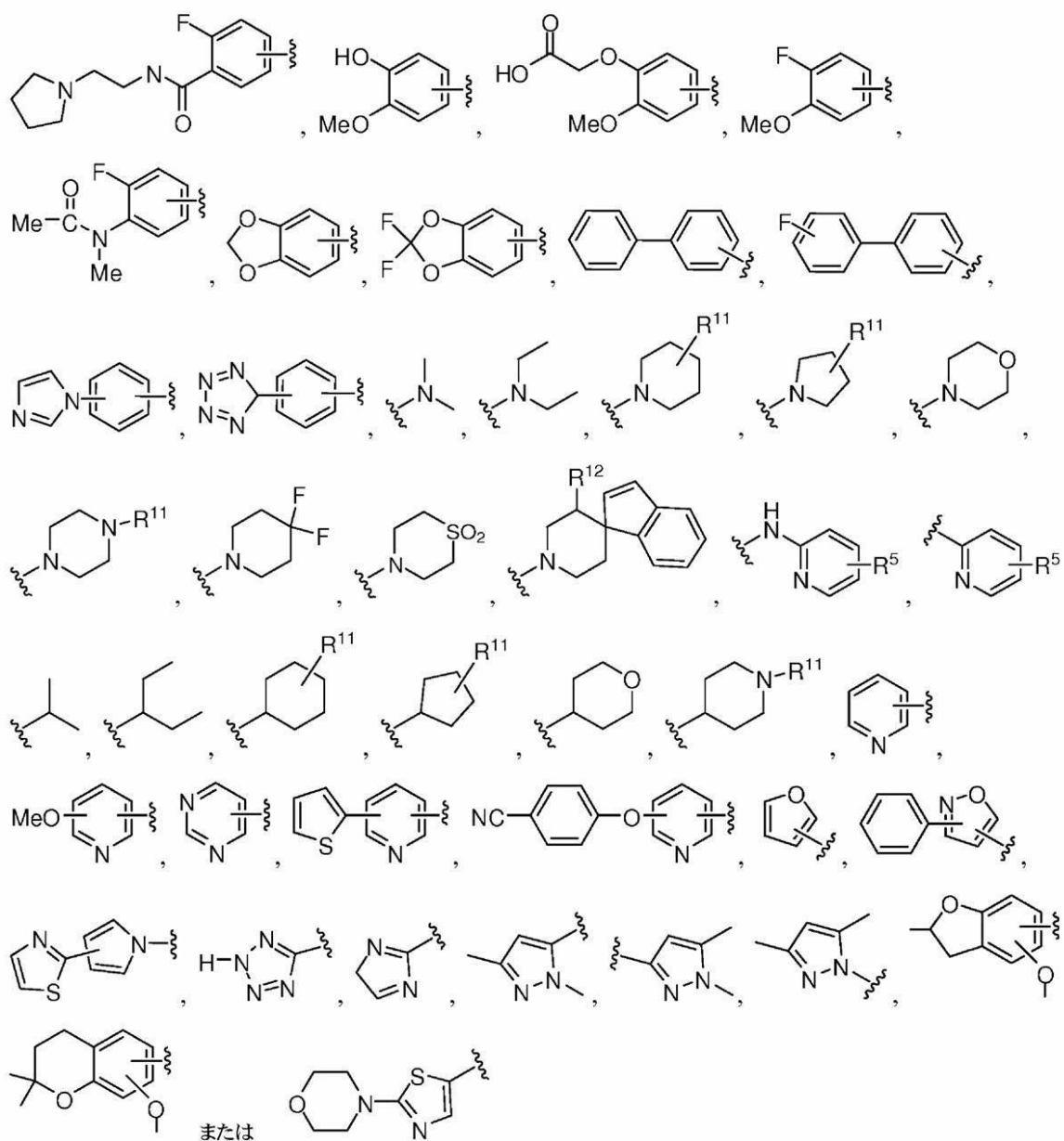
R_3 が、

【化 1 3】



10

【化 1 4】



20

30

40

50

【化 1 5】

10

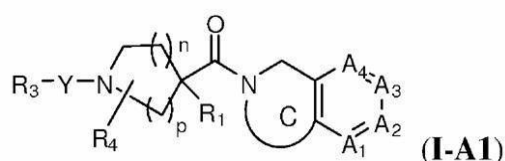


30

式 I - A 1 :

【化 1 6】

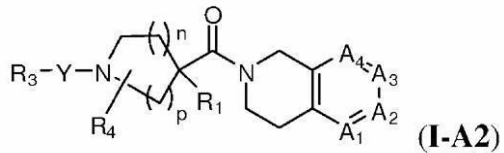
40



式 I - A 2 :

50

【化 1 7】



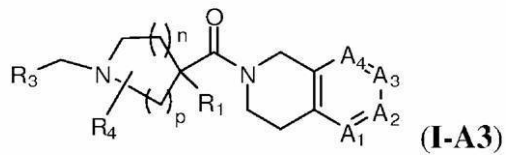
の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 I - A 3 :

10

【化 1 8】



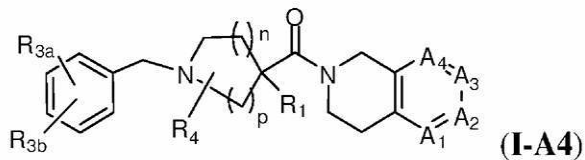
の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

20

式 I - A 4 :

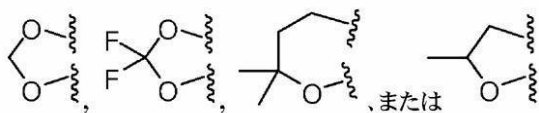
【化 1 9】



の化合物であり、式中 R_{3a} および R_{3b} が、各々独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、シアノ、または $-CF_3$ であるか；または R_{3a} と R_{3b} とが一緒になって

30

【化 2 0】



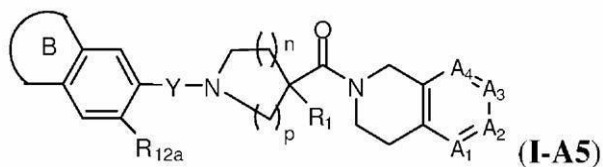
を形成する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

40

式 I - A 5 :

【化 2 1】



の化合物であり、式中

50

【化 2 2】



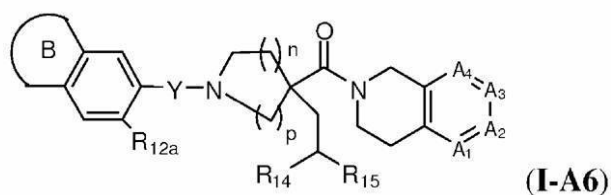
が、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-3}$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $O-CHF_2$ 、 $-N(H)$ アルキル、 $-N(H)SO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)$ アルキル、および $-SO_2N(H)$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは 2 つの基で任意に置換されていてもよい芳香族環または部分的芳香族環であり； R_{12a} が、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 7】

式 I - A 6 :

【化 2 3】



20

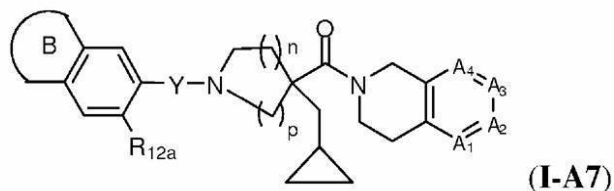
の化合物であり、式中 R_{14} および R_{15} が、各々独立して任意に置換されたアルキルであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、O、S、NH、および N - アルキルからなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を任意に含有する 3 員環、4 員環、5 員環、または 6 員環を形成し、その環が、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意に置換されており； R_{12a} が、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

式 I - A 7 :

【化 2 4】



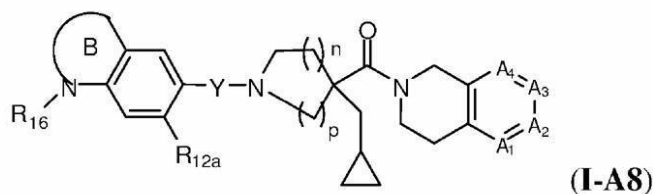
40

の化合物であり、式中 R_{12a} が、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

式 I - A 8 :

【化 2 5】



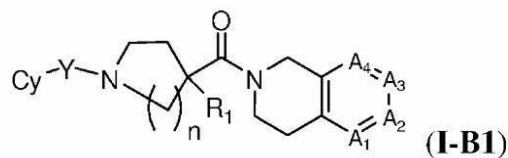
の化合物であり、式中 R_{16} が、Hであるか、またはアルキル、シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$ アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、または $O-CHF_2$ により任意に置換されていてもよく； R_{12a} が、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

式 I - B 1 :

【化 2 6】



20

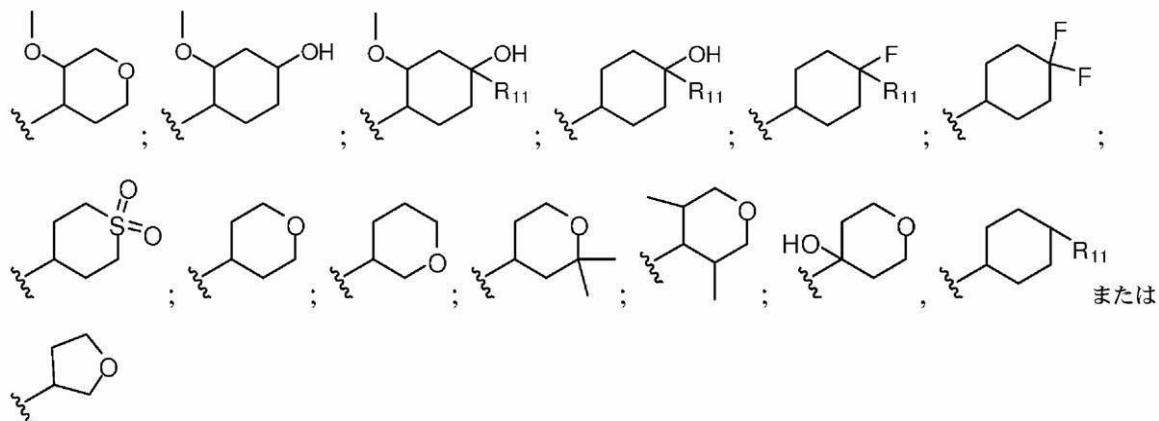
の化合物であり、式中 Cy が、部分的芳香族性を任意に有し、1 個以上のヘテロ原子を任意に有する非置換の環式環または二環式環であるか；または薬学的に許容できるその塩類であり； Y が、直接結合またはアルキルから選択される請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 21】

 Cy が、

【化 2 7】



40

であり；式中 R_{11} は、Hであるか、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_1 \sim C_6$ アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、

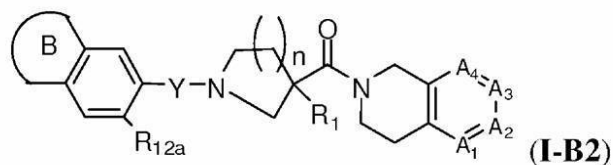
50

- O - C F ₃、- O - C H ₂ F、または O - C H F ₂ により任意に置換されていてもよい請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 I - B2 :

【化 28】



10

の化合物であり、式中

【化 29】



が、ハロ、アルキル、およびオキソからなる群から選択される 1 つまたは 2 つの基で任意に置換された不飽和複素環式環であり； Y が、C₁ ~ C₃ アルキレンであり； R₁ が、アルコキシアルキルであり； R_{12a} が、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 23】

A₁ が、N または C - R₅ であり； A₂、A₃、および A₄ が C - R₅ である請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

(1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 4 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン； 7 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン； (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン； 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン； (S) - 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン； (R) - 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン； (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン； (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン； または薬学的に許容できるそれらの塩である請求項 1 に記載の化合物。

30

40

【請求項 25】

(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピ

50

ラン - 4 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7 ,
 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル)メタノン ; (3 - (シクロブ
 ロピルメチル) - 1 - ((5 - メトキシ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン -
 6 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジ
 ヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル)メタノン ; 5 - ((3 - (シクロブ
 ロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ -
 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチル
 ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン ; 5 - ((3 - (シクロブロピルメチル) -
 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリ
 ジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル)ベンゾ [d] チアゾール - 2 (10
 3 H) - オン ; (3 - (シクロブロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メ
 トキシピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフル
 オロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル)メタノン
 ; (3 - (シクロブロピルメチル) - 1 - (2 , 2 - ジメチルクロモア - 6 - イル)メチ
 ル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6
 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル)メタノン ; 7 - ((3 - (シクロブロピルメチル)
 - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチ
 リジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル)キノリン - 2 (1 H) - オン
 ; 5 - (1 - 3 - (シクロブロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 ,
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 -
 イル)エチル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン
 ; (1 - (1 H - インダゾール - 5 - イル)メチル) - 3 - (シクロブロピルメチル)
)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 -
 ナフチリジン - 6 (5 H) - イル)メタノン ; (3 - (シクロブロピルメチル) - 1 - (4
 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル)ピロリジン
 - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン
 - 6 (5 H) - イル)メタノン ; 6 - ((3 - (シクロブチルメチル) - 3 - (3 - (トリ
 フルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カル
 ボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ; 6
 - ((3 - イソペンチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
 ヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1
 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ; 6 - ((3 - ベンジル - 3 - (3 - (トリフルオ
 ロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)
 ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ; 6 - ((3
 - (シクロブロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テ
 トラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル)
 - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ; 5 - ((3 - (シクロブロピルメチル) - 3
 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジ
 ン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサ
 ザール - 2 (3 H) - オン ; 5 - ((3 - イソブチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)
) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジ
 ン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; 7
 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 -
 テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル
) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ; (S) - 7 - ((3 - (メトキシメチル)
 - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチ
 リジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (40
 1 H) - オン ; (R) - 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメ
 チル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロ
 リジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ; 5 - ((3 - (50

メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチ
 ルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - (1 - (3 - (メトキシメチル) -
 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリ
 ジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ベ
 ンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン; (1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メト
 キシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 -
 イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5
 H) - イル) メタノン; 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロ
 メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピ
 ロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン
 - 3 (4 H) - オン; 6 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロ
 メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピ
 ロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン
 - 3 (4 H) - オン; 5 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロ
 メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピ
 ロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン;
 (1 - (4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 - (メトキシメ
 チル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1,
 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 6 - クロロ - 7 - ((3 - (メトキシ
 メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6
 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリ
 ン - 2 (1 H) - オン; 6 - クロロ - 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (ト
 リフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カル
 ボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3
 H) - オン; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5,
 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イ
 ル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; (R) - 6 -
 ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テ
 トラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル)
 - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オンおよび (S) - 6 - ((3 -
 (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒド
 ロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メ
 チルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; 3 - エチル - 6 - ((3 - (メトキ
 シメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,
 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] オキ
 サゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - ブロモ - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3
 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6
 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール
 - 2 (3 H) - オン; 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチ
 ル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリ
 ジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) -
 オン; 5 - ((3 - (エトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6,
 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル
) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - (メ
 トキシメチル) - 3 - (7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
 イソキノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [

10

20

30

40

50

- d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; 5 - ((3 - イソプロピル - 3 - (3 - (トリフル
 ルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニ
 ル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H
) - オン ; 2 - (1 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキ
 サゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 -
 テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アセト
 ニトリル ; 5 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5
 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1
 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; (3 - (10
 メトキシメチル) - 1 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) ピ
 ロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフ
 チリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン ; (1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリミジン -
 5 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (3 -
 (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル)
 メタノン ; (3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5 - イル) シクロヘキ
 シル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 ,
 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン ; (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル
) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフル
 オロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン
 ; 6 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テト
 ラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) -
 3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン ; 6 - ((4 - イソブチル - 4 -
 (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン
 - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサ
 ザール - 2 (3 H) - オン ; 2 - (3 - (メトキシメチル) - 1 - ((3 - メチル - 2 - オ
 キソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3
 - カルボニル) - (7 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキ
 ノ
 リン - 5 - カルボニトリル ; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (7 - (トリフルオ
 ロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン
 - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; 6 -
 (3 - (メトキシメチル) - 1 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ
 [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボニル) - 5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル ; 5 - ((3 - (メトキ
 シメチル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) ピロ
 リジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン
 ; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒ
 ドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル)
 メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; 5 - (2 - (3 -
 (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド
 ロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イ
 ル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; 5 - (1 - (3 - (メ
 トキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ -
 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) シクロプロピル) - 3
 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ; 6 - (1 - (3 - (エトキシメ
 チル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 -
 ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 H -
 ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン ; 7 - ((3 - (メトキシメチル)
) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフ
 50

チリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノキサリン - 2 (1H) - オン; 7 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - メチルキノキサリン - 2 (1H) - オン; 5 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インデノ [5, 6 - d] オキサゾール - 2 - オン; 6 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - インデノ [4, 5 - d] オキサゾール - 2 (6H) - オン; 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルインドリン - 2 - オン; 6 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - メチルインドリン - 2 - オン; (1 - (4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン; (1 - (4 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン; (3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン; または薬学的に許容できるそれらの塩である請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容できる担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 27】

臓器移植拒絶反応、リウマチ様関節炎、慢性接触皮膚炎、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、サルコイドーシス、特発性肺繊維症、皮膚筋炎、天疱瘡様皮膚炎および関連疾患、糸球体腎炎、血管炎、肝炎、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患、アテローム性動脈硬化症、代謝性症候群、糖尿病、または肥満症を治療するか、または予防する方法であって、その方法を必要とする患者に請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物の治療的有効量を投与することを含んでなる方法。

【請求項 28】

痛みを治療する方法であって、痛みを治療する方法を必要とする患者に、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物の治療的有効量を投与することを含んでなる方法。

【請求項 29】

臓器移植拒絶反応、リウマチ様関節炎、慢性接触皮膚炎、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、サルコイドーシス、特発性肺繊維症、皮膚筋炎、天疱瘡様皮膚炎および関連疾患、糸球体腎炎、血管炎、肝炎、同種異系移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患、アテローム性動脈硬化症、代謝性症候群、糖尿病、痛みまたは肥満症の治療用または予防用の医薬品を調製するための請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、各々の内容が本明細書に参照として援用されている 2007 年 12 月 11 日

出願の米国仮特許出願第 6 1 / 0 1 2 , 8 1 9 号明細書、および 2 0 0 8 年 3 月 1 4 日出願の米国仮特許出願第 6 1 / 0 3 6 , 6 7 5 号明細書に対する優先権の利益を主張する。

【 0 0 0 2 】

本発明は一般に、ケモカイン受容体アンタゴニスト、特に、医薬組成物などのケモカイン C C R 2 受容体のアンタゴニストとして作用する化合物の分野；ならびに、例えば、単球集積、リンパ球集積または白血球集積に関連した疾患を治療または予防するためのそれらの使用に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

白血球遊走および血管から疾患組織内への輸送は、正常な疾患防止性の炎症応答開始にとって重要な要素であると思われる。この過程 白血球動員はまた、生命を脅かす炎症性疾患および衰弱性の自己免疫疾患の発症および進行にも関連している。

10

【 0 0 0 4 】

これらの疾患の結果としての病状は、正常組織に対する身体の免疫系防御の攻撃に由来する。したがって、炎症性疾患および自己免疫疾患における標的組織への白血球動員を防止および阻止することは、治療的介入に対する効果の高いアプローチであると考えられる。

【 0 0 0 5 】

細胞の免疫応答に関与する白血球細胞の種々のクラスとしては、単球、リンパ球、好中球、好酸球および好塩基球が挙げられる。多くの場合、リンパ球は、慢性の炎症応答を開始、協調および維持する白血球クラスであり、したがって一般に、炎症部位に進入することを阻止する最も重要な細胞クラスである。リンパ球は組織部位に単球を誘引するが、これらはリンパ球と共に、炎症性疾患において生じる実際の組織損傷の多くの原因となっている。リンパ球および単球の浸潤は、広範囲の慢性の自己免疫疾患、また臓器移植拒絶反応に至ることが知られている。これらの疾患としては、リウマチ様関節炎、慢性接触皮膚炎、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、サルコイドーシス、特発性肺繊維症、皮膚筋炎、天疱瘡様皮膚炎および関連疾患（例えば、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、紅斑性天疱瘡）、糸球体腎炎、血管炎、肝炎、糖尿病、同種移植片拒絶反応、および移植片対宿主病が挙げられる。

20

【 0 0 0 6 】

白血球が血流を出て炎症部位に集積し疾患が始まる過程は、（ 1 ）ローリング、（ 2 ）活性化 / 堅い接着および（ 3 ）経内皮移動として説明される少なくとも 3 つのステップを有する。第 2 のステップは、化学遊走物質受容体により、分子レベルで媒介される。次いで、ロイコサイト表面上の化学遊走物質受容体が、損傷または感染の部位において細胞により分泌される化学遊走物質サイトカインと結合する。

30

【 0 0 0 7 】

受容体結合はロイコサイトを活性化し、経内皮移動を媒介する接着分子の接着性を増加させ、化学遊走物質サイトカイン源に向かう細胞の方向付けられた移動を促進する。

【 0 0 0 8 】

化学走性のサイトカイン（ケモカイン、インタークリンおよび S I S サイトカインとしても知られているロイコサイト化学遊走物質 / 活性化因子）は、炎症部位において、マクロファージ、単球、好酸球、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞、および肥満細胞などの広範囲の細胞によって放出される 6 ~ 1 5 k D a の炎症性 / 免疫調節性のポリペプチド因子の一群である。

40

【 0 0 0 9 】

ケモカインは、ケモタキシスとして知られている過程である方向付けられた細胞移動を刺激する能力を有する。各ケモカインは、4 つのシステイン残基（ C ）と 2 つの内部ジスルフィド結合を含有する。ケモカインは、2 つのアミノ末端システイン残基が直に隣接しているか（「 C C 」）、1 つのアミノ酸によって分離しているか「 C X C 」に基づいて 2 つのサブファミリー群に分けることができる。これらの違いは、2 つのサブファミリー

50

が別個の遺伝子集団へ構築されることに関連している。各遺伝子集団内では、ケモカインは一般に、25%から60%の配列類似性を示す。インターロイキン-8 (IL-8)、好中球活性化タンパク質-2 (NAP-2) および黒色腫成長刺激活性タンパク質 (MGSA) などのCXCケモカインは、主に好中球およびTリンパ球に対して化学走性である。RANTES、MIP-1p、単球化学走性タンパク質 (MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、およびMCP-5) およびエオタキシン (-1および-2) などのCCケモカインは、細胞型の中でもマクロファージ、Tリンパ球、好酸球、樹状細胞、および好塩基球に対して化学走性である。主要なケモカインサブファミリーのいずれにも入らないケモカインとしては、リンホタクチン-1、リンホタクチン-2 (双方ともCケモカイン)、およびフラクタルカイン (CXXXCケモカイン) が挙げられる。

10

【0010】

MCP-1 (MCAF (マクロファージ化学走性および活性化因子)、またはJEとしても知られている) は、単球/マクロファージ、平滑筋細胞、線維芽細胞、および血管内皮細胞によって産生されるCCケモカインである。これは、単球、メモリーTリンパ球、Tリンパ球およびナチュラルキラー細胞の細胞移動および細胞接着を引き起こすと共に、好塩基球によるヒスタミン放出を媒介する。MCP-1の高出現は、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、腎炎、ネフロパシー、肺繊維症、肺サルコイドーシス、喘息、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、心筋炎、子宮内膜症、腹腔内癒着、鬱血性心不全、慢性肝臓病、ウィルス性髄膜炎、川崎病および敗血症など、疾患の開始または進行において単球/マクロファージおよび/またはT細胞の集積が重要とされる疾患において報告されている。

20

【0011】

さらに、抗MCP-1抗体は、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、腎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、遅延型過敏症、肺高血圧症、および腹腔内癒着の動物モデルにおいて、抑制効果または治療効果を示すことが報告されている。MCP-1、MCP-1 (9~76) のペプチドアンタゴニストもまた、マウスモデルにおいて関節炎を抑制することが報告されていると共に、MCP-1欠損マウスでの研究により、MCP-1がインビボでの単球の動員にとって必須であることが示されている。

【0012】

MCP-1およびMIP-1aなどのケモカインは単球およびリンパ球を疾患部位に誘引し、それらの活性化を媒介し、したがって、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、リウマチ様関節炎、乾癬、喘息、潰瘍性結腸炎、腎炎 (ネフロパシー)、多発性硬化症、肺線維症、心筋炎、肝炎、膵炎、サルコイドーシス、クローン病、子宮内膜症、鬱血性心不全、ウィルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、および敗血症など、単球およびリンパ球に深く関与している疾患の開始、進行および維持に密接に関与していることを公開された文献が示している。ケモカインは、「ケモカイン受容体」と称される、Gタンパク質が結合した7つの膜貫通ドメインタンパク質のファミリーに属している特定の細胞表面受容体に結合する。ケモカイン受容体は、同族のリガンドに結合すると、結合した三量体のGタンパク質を介して細胞内シグナルを伝達し、その結果、他の応答の中でもとりわけ、細胞内カルシウム濃度の急速な増加、細胞形状の変化、細胞接着分子の発現増加、脱顆粒化、および細胞移動の促進をもたらす。

30

40

【0013】

特定のケモカインの受容体をコードする遺伝子がクローン化されており、今日、これらの受容体は、種々のロイコサイト集団に存在する、Gタンパク質が結合した7つの膜貫通受容体であることが知られている。現在までのところ、少なくとも5つのCXCケモカイン受容体 (CXCR1~CXCR5) および8つのCCケモカイン受容体 (CCR1~CCR8) が同定されている。例えば、IL-8は、CXCR1およびCXCR2に対するリガンドであり；MIP-1aは、CCR1およびCCR5に対するリガンドであり；MCP-Iは、CCR2AおよびCCR2Bに対するリガンドである。肺の炎症および肉芽腫形成が、CCR1欠損マウスにおいて抑制されること、およびCCR2欠損マウスでは

50

、マクロファージの動員およびアテローム硬化病変の形成が減少したことが報告されている。例えば、参照として本明細書に援用されている非特許文献 1 を参照されたい。

【0014】

CCR2 (CKR-2、MCP-1RA または MC1RB とも称される) は、主に単球およびマクロファージ上に発現し、マクロファージ依存性の炎症にとって必要である (Brühlら、1970 年)。CCR2 は、ケモカインの MCP ファミリーのうちのいくつかのメンバー (CCL2、CCL7、CCL8 など) に高い親和性で結合する (1 nM の Kd) G タンパク質結合受容体 (GPCR) であり、化学走性シグナルを誘発し、受容体担持細胞の方向付けられた移動をもたらす (Dunzendorferら、2001 年)。

10

【0015】

CCR2 は、リウマチ様関節炎、多発性硬化症およびアテローム性動脈硬化症などのいくつかの炎症性疾患の病因に関係している (Rodriguez-Fradeら、2005 年)。単球の組織流入の調節物質としての CCL2 - CCR2 経路の重要な役割は、受容体 CCR2、またはリガンド、CCL2 を欠損するマウスにおいて実証された。これらのマウスは表現型としては正常であるが、炎症部位へのマクロファージの移動において選択的な欠陥を示す (Borringら、1997 年; Luら、1998 年)。

【0016】

また、最近、リウマチ様関節炎のモデルであるアジュバント誘導関節炎 (AIA) ラットにおいて、最大の炎症を有して CCR2 の mRNA レベルの増加が示されている (Shahraraら、2003 年)。さらに、マウス CCR2 受容体に高い親和性を有する小型分子 CCR2 アンタゴニストが、多発性硬化症のモデルである実験的自己免疫脳脊髄炎に供したマウスの疾患を減少させることが示された (Brodermeyerら、2005 年)。また、参照として本明細書に援用されている非特許文献 2 を参照されたい。まとめるとこれらの結果は、CCR2 の化学的アンタゴニストにより慢性の炎症性疾患を治療する能力を裏付けている。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献 1】Murdochら、' ' Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases ' '、Blood 95 (10) : 3032 - 3043 (2000)

30

【非特許文献 2】de Boer, ' ' Perspectives for Cytokine Antagonist therapy in COPD ' '、Drug Discov. Today, 10 (2) : 93 - 106 (2005)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0018】

受容体に対するケモカインの結合を阻害する化合物、例えばケモカイン受容体アンタゴニストは、標的細胞に対するケモカインの作用を阻害する薬剤として有用であると考えられる。CCR2 の機能を調節する化合物の同定は、リウマチ様関節炎、狼瘡および他の炎症性疾患などの CCR2 の活性化に関連した炎症性の病態および疾患の治療用薬剤の開発への優れた薬剤デザインアプローチとなる。

40

【0019】

本発明は、ケモカイン受容体調節剤、例えばアンタゴニスト、ならびに医療薬としてのそれらの使用を提供する。本発明はさらに、炎症および他の障害、特に、アテローム性動脈硬化症、リウマチ様関節炎、狼瘡、移植片対宿主病および / または移植拒絶反応など、リンパ球または単球の集積に関連した障害の治療のための新規化合物、ならびに医療的方法を提供する。本発明はまた、骨関節炎またはリウマチ様関節炎、非インスリン依存性 I

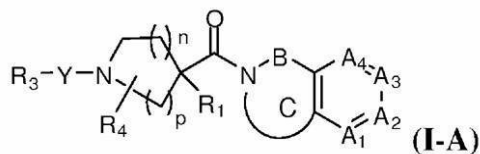
50

I 型糖尿病 (N I D D M)、および肥満に関連するような代謝性症候群、痛み、ならびに本明細書に開示された他の疾患または病態を治療する新規化合物ならびに医療的方法も提供する。

【0020】

より具体的には、本発明は、式 I - A :

【化 1】



10

の化合物または薬学的に許容できるその塩を提供し、式中：

R_1 は、水素；アルキル、アルコキシアルキル、アルコキシフェニル、アルキルチオアルキル、アルキルアミノ、 $-SO_2$ (アルキル)、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらの各々は任意に、1つ、2つ、もしくは3つの R_5 置換基で置換されているか；または R_1 は任意に置換 ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - R_{1a} であり、式中、 R_{1a} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、それらの各々は任意に、1つ、2つ、もしくは3つの R_5 置換基で置換されており；

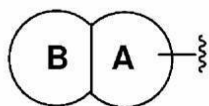
20

Y は、直接結合または CO 、 SO_2 、 $-N(H)CO$ 、 $-N(H)SO_2$ 、 $C(=NH)$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim 4$ アルケニレン、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)$ アルキレン、 $-N(H)C(O)$ アルキレン、または $-O-$ アルキレンであり；それらの各々は任意に、1つ、2つ、もしくは3つの R_5 置換基で置換されていてもよく；

R_3 は、水素；アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、または $-N(R_6)(R_7)$ であり；それらの各々は任意に、1つ、2つ、もしくは3つの R_5 置換基で置換されていてもよい；または R_3 は、

30

【化 2】



であり、これは少なくとも1つの窒素原子を含有する任意に置換されている縮合芳香族または部分的芳香族の二環または三環であり；

R_4 は、水素；ハロ；酸素または硫黄により任意に割り込まれた $C_1 \sim 8$ アルキル、アルケニル、またはアルキニル；シクロアルキル；アルコキシ；アリールアルコキシ；またはヘテロアリールアルコキシであり；

40

存在する場合の R_5 は、各出現に関して独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $-O-$ アリール、 $-N(H)$ アルキル、 $-N(H)SO_2$ - アルキル、 $-N(H)C(O)$ アルキル、 $-SO_2N(H)$ アルキル、 $-SO_2N(アルキル)C(O)$ アルキル、または $-C(O)N(H)SO_2$ アルキルを表し；

R_6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または

50

ヘテロアリアルであり；

R_7 は、水素または $C_{1 \sim 3}$ アルキルであり；

n は、0、1、2、または3であり；

p は、1または2であり；

A_1 、 A_2 、 A_3 、または A_4 のうちの少なくとも2つが $C - R_5$ であるという条件で、 A_1 、 A_2 、 A_3 、および A_4 が、独立して N または $C - R_5$ であり；

【化3】



10

は、O、S、SO、SO₂、N-H、N-アルキル、およびN-COアルキルからなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含有する、任意に置換された5員環、6員環、または7員環の単環式環または二環式環であり、式中Bは、 $C_{1 \sim 2}$ アルキレンまたは $C_{2 \sim 4}$ アルケニレンであり、環は、1つまたは2つのハロ基、メチル基、またはエチル基で任意に置換されているか、またはジェミナルに置換されてシクロプロピル環を形成している。

【0021】

本発明はまた、式I、例えば、式I-A、I-A1、I-A2、IA-3、IA-4、IA-5、IA-6、IA-7、IA-8、I-B1、およびI-B2の化合物を含んでなる医薬組成物、ならびにCCR2ケモカイン受容体が関与する疾患の予防または治療におけるこれらの化合物および組成物の使用を提供する。

20

【0022】

本発明はさらに、炎症、痛み、リウマチ様関節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、免疫疾患、および移植拒絶反応の治療を必要としている哺乳動物に、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と混合した、式Iによる化合物を含有する医薬組成物の治療的有効量を投与することを含んでなる治療方法を提供する。

【0023】

本発明はさらに、本発明の化合物および薬学的に許容できる担体を含んでなる組成物を提供する。

30

【0024】

本発明はさらに、ケモカイン受容体を本発明の化合物に曝露することを含んでなる、ケモカイン受容体の活性を調節する方法を提供する。

【0025】

本発明はさらに、本発明の化合物の治療的有効量を患者に投与することを含んでなる、患者におけるケモカイン受容体の発現または活性に関連した疾患を治療する方法を提供する。

【0026】

本発明はさらに、療法における使用のために式Iの化合物を提供する。

40

【0027】

本発明はさらに、ケモカイン受容体の発現または活性に関連した疾患を治療するための薬剤の製造を目的として式Iの化合物を提供する。

【0028】

本発明はさらに、臓器移植拒絶反応、リウマチ様関節炎、慢性接触皮膚炎、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、乾癬、サルコイドーシス、特発性再肺線維症、皮膚筋炎、天疱瘡様皮膚炎および関連疾患、糸球体腎炎、脈管炎、肝炎、同種移植拒絶反応、移植片対宿主病、アテローム性動脈硬化症、代謝性症候群、糖尿病、慢性痛を含む痛みなど、炎症に関連した障害を治療または予防するための薬剤を調製する目的で本発明の化合物の使用を提供する。

50

【 0 0 2 9 】

また本明細書においては、炎症に関連した痛み、例えば、上記の障害の1つに関連した痛み、または慢性の痛みを含む内臓痛、体性痛もしくは神経障害性の痛みのいずれかの痛みのための開示化合物の使用が考慮されている。

【 0 0 3 0 】

より具体的には、本発明は、CCR2受容体のアンタゴニズムを介して作用し、したがって、MCP-1阻害を導く新規の抗炎症性および免疫調節性の化合物ならびにそれらの医薬組成物を提供する。本発明はさらに、組成物に使用するための新規化合物、それらの調製方法、それらの調製に有用な中間体、および治療薬としての化合物の使用方法を提供する。

10

【 0 0 3 1 】

本発明のケモカイン受容体調節剤/アンタゴニストは、単球およびリンパ球などの血液白血球の組織浸潤が疾患の開始、進行または維持に主要な役割を果たしている、アテローム性動脈硬化症、喘息、肺線維症、心筋炎、潰瘍性結腸炎、乾癬、喘息、潰瘍性結腸炎、腎炎（ネフロパシー）、多発性硬化症、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、肝炎、膵炎、サルコイドーシス、臓器移植、クローン病、子宮内膜症、鬱血性心不全、ウィルス性髄膜炎、脳梗塞、ニューロパシー、川崎病、および敗血症などの疾患に対する治療薬および/または予防薬として有効であり得る。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 2 】

ここで本発明の特徴および他の詳細をより具体的に説明する。当然のことながら、本明細書に記載された特定の実施形態は、例示として示されており、本発明を限定するものではない。本発明の主要な特徴は、本発明の範囲を逸脱することなく、種々の実施形態において使用することができる。全ての部ならびにパーセンテージは、別に明記しない限り重量によるものである。変数に定義が伴っていない場合は、その変数の先の定義によるものとする。

20

【 0 0 3 3 】

定義

便宜上、本明細書、実施例、および添付の請求項に用いられる一定の用語をここにまとめておく。

30

【 0 0 3 4 】

「CCR2受容体調節剤」または「CCR2調節剤」には、主としてCCR2における調節作用を有する化合物を含め、CCR2受容体における作用を有する化合物が含まれる。

【 0 0 3 5 】

「治療」には、任意の効果、例えば、病態、疾患、障害などの改善をもたらす減少、低下、調節、または除去が含まれる。

【 0 0 3 6 】

記号

【 化 4 】

40

“”

は、付加箇所を示す。

【 0 0 3 7 】

「アルキル」には、飽和脂肪族基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルなどの直鎖状アルキル基；分枝状アルキル基（例えば、イソプロピル、第三級ブチル、およびイソブチル）；シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルなどのシクロアルキル（脂環式）基；低級アルキル置換シクロアルキル基；およびシクロア

50

ルキル置換アルキル基が含まれる。一実施形態において、脂環式環はブリッジ環を含まない。一実施形態において、アルキルは置換されている。

【0038】

「アルキル」基は、任意にヘテロ原子も含み得る。すなわち酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子が1つ以上の炭化水素主鎖の炭素原子と置き換わる場合、特に、この置換が、生じる化合物の有効性に悪影響を与えない場合にヘテロ原子を含み得る。

【0039】

直鎖状または分枝状のアルキル基は、それらの主鎖に6個以下の炭素原子を有することができ(例えば、直鎖では $C_1 \sim C_6$ 、分枝鎖では、 $C_3 \sim C_6$)、より好ましくは、4個以下の炭素原子を有することができる。好ましいシクロアルキル基は、それらの環構造中に3個から8個の炭素原子、より好ましくは、それらの環構造中に5個または6個の炭素を有する。「 $C_1 \sim C_6$ 」は、1個から6個の炭素原子を含有するアルキル基を含む。

10

【0040】

「置換アルキル」とは、炭化水素主鎖の1個以上の炭素上の水素に置き換わった置換基を有するアルキル部分のことである。このような置換基としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、またはヘテロシクリルを挙げることができる。

20

【0041】

「アルキレン」は、別に指示しない限り、示された数の炭素原子を有する直鎖状または分枝状、飽和脂肪族、二価の基であり、例えば、($C_1 \sim C_6$)アルキレンとしては、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、トリメチレン($-CH_2CH_2CH_2-$)などが挙げられる。アルキレンは、与えられたアルキルと、または別に指示されたものと任意に置換できる。

30

【0042】

「アルケニレン」は、別に指示されない限り、二重結合を含有し、支持された数の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の二価の基、例えば、エチレンおよびプロピレンを意味する。アルキレンは、与えられたアルキルと、または別に指示されたものと任意に置換できる。

【0043】

「アルキニレン」は、別に指示されない限り、三重結合を含有し、支持された数の炭素原子を有する直鎖状または分枝状、不飽和の二価の基、例えば、エチニレンおよびプロピニレンを意味する。アルキニレンは、与えられたアルキルと、または別に指示されたものと任意に置換できる。

40

【0044】

「アリアル」には、ゼロから4個のヘテロ原子を含み得る5員および6員の非共役(すなわち単環)芳香基、ならびに芳香族である少なくとも1つの環を有する共役(すなわち多環)系を含む芳香族性を有する基が含まれる。アリアル基の例としては、ベンゼン、フェニル、トリルなどが挙げられる。多環アリアル基としては、三環系および二環系、例えば、ナフタレン、ベンゾキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジン、テトラリン、およびメチレンジオキシフェニルが挙げられる。

【0045】

50

環構造の中にヘテロ原子を有するアリール基は、「アリール複素環」、「複素環」、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」と称することもでき、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンが挙げられる。芳香環は、環の1つ以上の位置で、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分あるいはヘテロ芳香族部分などと置換することができる。

10

20

30

40

50

【0046】

「アリーレン」とは、別に指示されない限り、芳香族の二価の基を意味する。芳香族基には、ゼロから4個のヘテロ原子を含み得る5員および6員の非共役（すなわち単環）芳香族部分、ならびに芳香族である少なくとも1つの環を有する共役（すなわち多環）系が含まれる。アリーレンは、記述されたアリール、または別に指示されたものと任意に置換することができる。

【0047】

「ヘテロアリーレン」は、別に指示されない限り、ヘテロ芳香族の二価の基を意味する。ヘテロアリーレンは、記述されたアリール、または別に指示されたものと任意に置換することができる。

【0048】

「アルキルアリール」部分または「アラルキル」部分は、アリール基（例えばフェニルメチル（ベンジル））と置換されているアルキルである。

【0049】

「アルケニルアリール」部分または「アラルケニル」部分は、アリール基と置換されているアルケニル基である。

【0050】

「アルキルヘテロアリール」部分または「ヘテロアラルキル」部分は、ヘテロアリール基（例えばフェニルメチル（ベンジル））と置換されているアルキルである。

【0051】

「アルケニルヘテロアリール」部分または「ヘテロアラルケニル」部分は、ヘテロアリール基と置換されているアルケニル基である。

【0052】

「アルケニル」には、長さおよび上記のアルキル類への置換可能性において不飽和の脂肪族基類縁体が含まれるが、少なくとも1つの二重結合を含有する。例えば、用語「アルケニル」には、直鎖状アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、およびデセニル）、分枝鎖状アルケニル基、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルなどのシクロアルケニル基；アルキル置換またはアルケニル置換されたシクロアルケニル基、およびシクロアルキル置換またはシクロアルケニル置換されたアルケニル基が含まれる。

【0053】

「アルケニル」基はまた任意に、ヘテロ原子を含み得る。すなわち、酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子が炭化水素主鎖の1個以上の炭素原子と置き換わる場合、特にこの置換が、生じる化合物の有効性に悪影響を与えない場合にヘテロ原子を含み得る。

【 0 0 5 4 】

直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基は、それらの主鎖に 6 個以下の炭素原子を有し得る（例えば、直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖では $C_3 \sim C_6$ ）。好ましいシクロアルケニル基は、それらの環構造中に 3 個から 8 個の炭素原子を有し、より好ましくは、それらの環構造中に 5 個または 6 個の炭素原子を有する。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」には、2 個から 6 個の炭素原子を含有するアルケニル基が含まれる。

【 0 0 5 5 】

「置換アルケニル」とは、炭化水素主鎖の 1 個以上の炭素原子上の水素と置換している置換基を有するアルケニル部分のことである。このような置換基としては、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン類、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、またはヘテロシクリルを挙げることができる。

【 0 0 5 6 】

「アルキニル」には、長さおよび上記のアルキル類への置換可能性において不飽和の脂肪族基類縁体が含まれるが、少なくとも 1 つの三重結合を含有する。例えば、「アルキニル」には、直鎖状アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、およびデシニル）、分枝鎖状アルキニル基、およびアルキニル基で置換されているシクロアルキルまたはシクロアルケニルが含まれる。

【 0 0 5 7 】

「アルキニル」基はまた任意に、ヘテロ原子を含み得る。すなわち、酸素原子、窒素原子、硫黄原子またはリン原子が 1 つ以上の炭化水素主鎖の炭素原子と置き換わる場合、特にこの置換が、生じる化合物の有効性に悪影響を与えない場合にヘテロ原子を含み得る。

【 0 0 5 8 】

直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基は、それらの主鎖に 6 個以下の炭素原子を有し得る（例えば、直鎖では $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖では $C_3 \sim C_6$ ）。用語「 $C_2 \sim C_6$ 」には、2 個から 6 個の炭素原子を含有するアルキニル基が含まれる。

【 0 0 5 9 】

「置換アルキニル」とは、炭化水素主鎖の 1 個以上の炭素原子上の水素と置換している置換基を有するアルキニル部分のことである。このような置換基としては、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン類、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノなど）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドなど）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、またはヘテロシクリルを挙げることができる。

【 0 0 6 0 】

別に炭素数が明記されない限り、「低級アルキル」には、上記のアルキル基が含まれるが、その主鎖構造に 1 個から 10 個、より好ましくは 1 個から 6 個の炭素原子を有する。

「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、対応する鎖長、例えば 2 個～5 個の炭素原子を有する。

【0061】

「アシル」には、アシル基 ($\text{CH}_3\text{CO}-$) またはカルボニル基を含有する化合物および部分が含まれる。「置換アシル」には、1 個以上の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン類、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノなど)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドなど)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分あるいはヘテロ芳香族部分によって置換されているアシル基が含まれる。

10

【0062】

「アシルアミノ」には、アシル部分がアミノ基に結合している部分が含まれる。例えばこの用語には、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイド基が含まれる。「アルキルアミノ」には、アルキル部分がアミノ基に結合している部分が含まれ；「ジアルキルアミノ」、「アリールアミノ」、「ジアリールアミノ」、および「アルキルアリールアミノ」は類似的に名づけられている。いくつかの実施形態において、「アミノ」にはアシルアミノ基および/またはアルキルアミノ基が含まれ得る。

20

【0063】

「アルコキシアルキル」には、アルコキシ基がアルキル基に結合している部分が含まれ；「アルコキシアリール」、「チオアルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「アルキルチオアルキル」は類似的に名づけられている。

【0064】

「アルコキシ」または「アルコキシル」には、酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基が含まれる。アルコキシ基またはアルコキシル基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、およびペントキシ基が挙げられる。一実施形態において、アルコキシ基またはアルコキシル基は置換されている。置換アルコキシ基または置換アルコキシル基の例としては、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基としては、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、またはヘテロシクリル置換基を挙げることができる。ハロゲン置換アルコキシ基の例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、およびトリクロロメトキシが挙げられる。

30

40

【0065】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクリル」または「複素環式基」には、閉環構造、例えば、1 個以上のヘテロ原子を含む 3 員環から 10 員環、または 4 員環から 7 員

50

環が含まれる。複素環式基は、飽和でも不飽和でもよく、ピロリジン、オキサラン、チオラン、ピペリジン、モルホリン、ラクトン類、アゼチジノン類およびピロリジノン類などのラクタム類、スルタム類、スルトン類などが挙げられる。複素環式基は、ピロールおよびフランなどの芳香族の特徴を有し得る。複素環式基は、キノリンおよびイソキノリンなどの閉環構造を含む。複素環式基の他の例としては、ピリジンおよびピリンが挙げられる。複素環式基はまた、1個以上の構成原子において、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などと置換することもできる。ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、または複素環式基にはスピロ環式基が含まれる。

10

【0066】

複素環式環は、一箇所以上の位置で、例えばハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ、アシルアミノ、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分あるいはヘテロ芳香族部分など、上記の置換基によって置換できる。一実施形態において、複素環式環はブリッジ環を含まない。

20

【0067】

用語「ヘテロシクロアルキレン」は、別に指示しない限り、1個以上のヘテロ原子を含む閉環構造、例えば、3員環から10員環、または4員環から7員環の二価の基を意味する。ヘテロシクロアルキレンは任意に上記のとおりヘテロシクリルによって置換できる。

【0068】

用語「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」には、硫黄原子との二重結合に結合した炭素を含有する化合物または部分が含まれる。

【0069】

用語「エーテル」には、2個の異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含有する化合物または部分が含まれる。例えば、この用語には、他のアルキル基に共有結合している酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基のことである「アルコキシアルキル」が含まれる。

30

【0070】

用語「エステル」には、炭素またはカルボニル基に結合している酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含有する化合物または部分が含まれる。用語「エステル」には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどのアルコキシカルボキシ基が含まれる。アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基は上記に定義したとおりである。

【0071】

用語「チオエーテル」には、2個の異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含有する化合物または部分が含まれる。チオエーテルの例としては、限定はしないが、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニル、およびアルクチオアルキニルが挙げられる。用語「アルクチオアルキル」には、アルキル基に結合している硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を有する化合物が含まれる。同様に、用語「アルクチオアルケニル」および「アルクチオアルキニル」とは、アルキニル基に共有結合している硫黄原子に、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基が結合している化合物または部分のことである。

40

【0072】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」には、 $-OH$ または $-O\cdot$ を有する基が含

50

まれる。

【0073】

用語「ハロゲン」には、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素などが含まれる。用語「過ハロゲン化」とは一般に、全ての水素がハロゲン原子に置換されている部分のことである。

【0074】

「ヘテロ原子」には、炭素または水素以外の任意の元素の原子が含まれる。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄およびリンが挙げられる。

【0075】

「少なくとも部分的に芳香族の二環式環系」とは、二環式を形成している環の一方または双方が芳香族である二環式環系を意味する。

10

【0076】

本発明の化合物のいくつかの構造が非対称の炭素原子を含むことに注意すべきであろう。当然のことながら、このような非対称から生じる異性体（例えば、鏡像異性体およびジアステレオ異性体）は、別に指示されない限り、本発明の範囲内に含まれる。このような異性体は、古典的な分離技法および立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で得ることができる。さらに、これらの構造ならびに本出願において考察された他の化合物および部分には、それらの互変異性体も含まれる。アルケン類は、適宜、EまたはZの幾何学的配置を含むことができる。

【0077】

「接触」とは、インビトロ系またはインビボ系において、指示された部分を一緒にすることである。例えば、ケモカイン受容体と本発明の化合物との「接触」には、ケモカイン受容体を有するヒトなどの個体または患者に、本発明の化合物を投与すること、ならびに、例えば、ケモカイン受容体を含有する細胞調製物または精製調製物を含有するサンプルに、本発明の化合物を導入することが含まれる。

20

【0078】

「選択的」とは、それぞれ、少なくとも1つの他のケモカイン受容体に比較して、または好ましくは、同一クラスの他の全てのケモカイン受容体（例えば、全てのCCR2タイプ受容体）に比較して、ある化合物が、より大きな親和性または効力であるケモカイン受容体に結合するか、または阻害することを意味する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、他のいずれのケモカイン受容体よりもCCR2に対する結合選択性または阻害選択性を有する。選択性は、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍、または少なくとも約1000倍であり得る。結合親和性および阻害効力は、当該技術分野における慣例的な方法によって測定することができる。

30

【0079】

本明細書に用いられる「アニオン基」とは、生理学的pHにおいて負に荷電している基のことである。好ましいアニオン基としては、カルボキシレート、スルフェート、スルホネート、スルフィネート、スルファメート、テトラゾリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、もしくはホスホロチオエートまたはそれらの等価物が挙げられる。アニオン基の「機能的等価物」には、生物学的等価物、例えば、カルボキシレート基の生物学的等価物が含まれることとする。生物学的等価物は、古典的な生物学的等価物と非古典的な生物学的等価物の双方を包含する。古典的な生物学的等価物ならびに非古典的な生物学的等価物は当該技術分野で知られている（例えば、Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, 19-23を参照）。

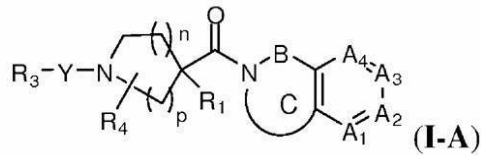
40

【0080】

本発明の化合物

本発明の一態様は、式I - A

【化 5】



の化合物に具体化されるケモカイン受容体調節剤、例えば、アンタゴニスト、ならびに医薬としてのそれらの使用を提供する。

10

【0081】

R_1 の特性値は水素である。 R_1 の他の特性値はアルキルである。 R_1 の他の特性値としては、アルコキシアルキル、アルコキシ - CH_2F 、アルコキシ - CH_2F 、アルコキシ - CF_3 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または ($C_1 \sim C_6$ アルキレン) - R_{1a} であり、式中 R_{1a} は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、それらの各々は独立して、1つ、2つまたは3つの R_5 置換基で任意に置換されていてもよい。 R_1 部分の例としては、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 CH_2-O-CF_3 、 $CH_2-O-CHF_2$ 、 CH_2-O-CH_2F 、 $-CH_2-O-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH-(CH_3)_2$ 、または $-CH_2-CN$ がある。

20

【0082】

R_1 の他の特性値は

【化 6】



30

であり、式中

z は、1、2、または3であり；

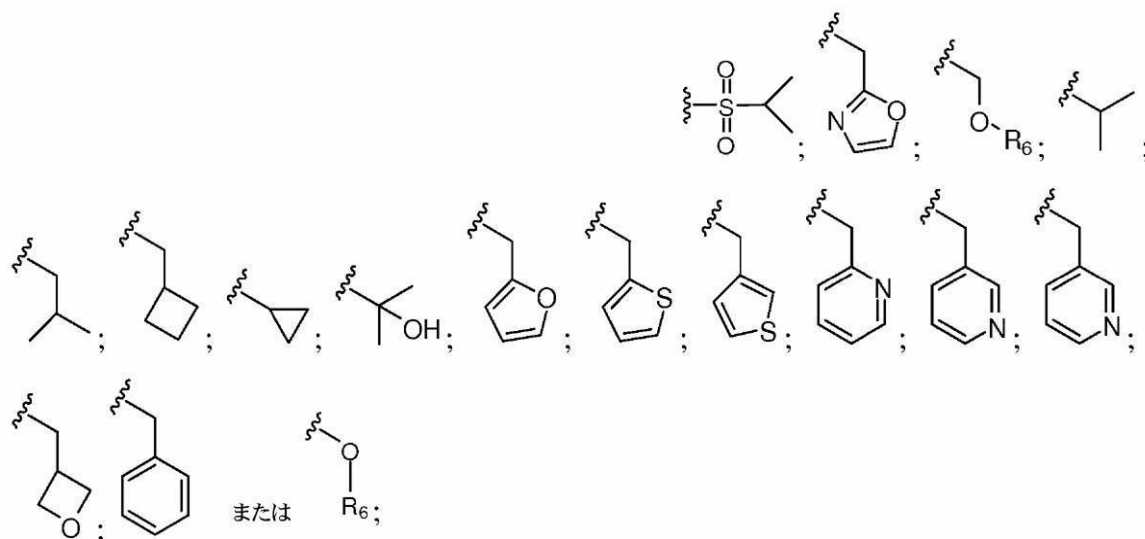
y は、1、2、3または4であり；

x は、O、NH、 CH_2 、 CF_2 、またはN ($C_1 \sim 8$ アルキル) である。

【0083】

R_1 の他の特性値は、メチル；

【化 7】



10

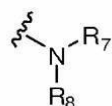
であり；それらのいずれもが炭素上で1つ、2つまたは3つの R_5 で任意に置換されていてもよく、 R_6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または SO_2R_8 であり； R_8 は、アルキル基、脂環式基、アリール基、複素環式基、またはヘテロアリール基である。

20

【0084】

R_1 の他の特性値は

【化 8】



30

であり、式中 R_7 および R_8 は、それらが結合している窒素と一緒に任意に置換された3員環、4員環、5員環、または6員環を形成することができ、それら自体、1つ、2つまたは3つの R_5 で任意に置換されていてもよい；または

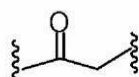
R_7 は水素、または C_{1-3} アルキルであり；および

R_8 は、アルキル基、脂環式基、アリール基、複素環式基、またはヘテロアリール基である。

【0085】

Yの特性値は、 CH_2 である。Yの他の特性値は

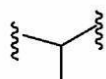
【化 9】



40

である。Yの他の特性値は

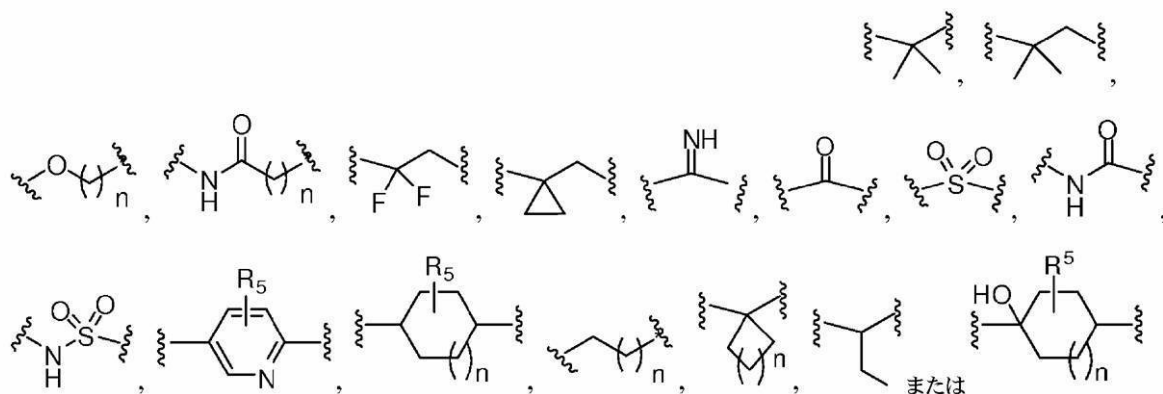
【化 10】



50

である。Y の他の特性値としては

【化 1 1】



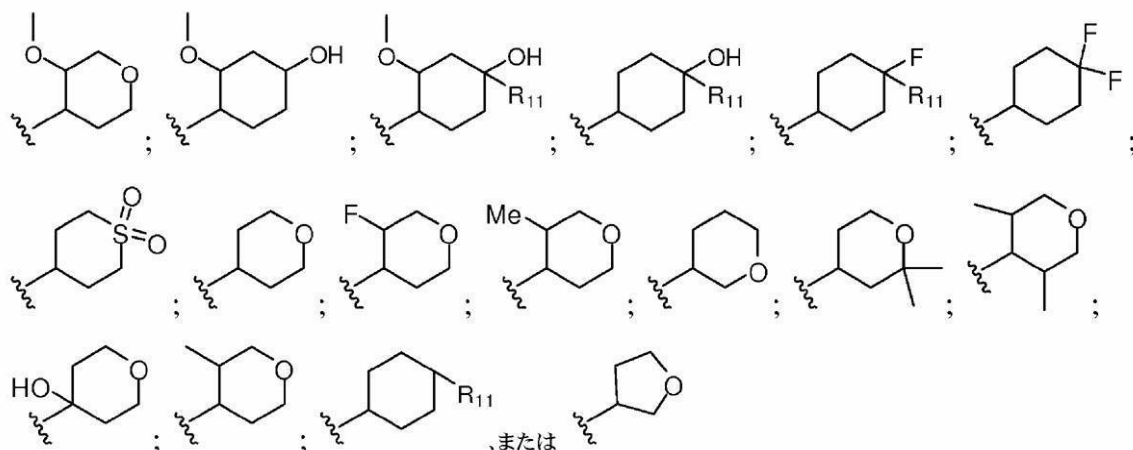
10

が挙げられ、式中、n は 0、1 または 2 である。

【0086】

R₃ の特性値としては

【化 1 2】



20

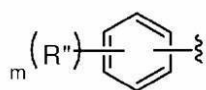
30

が挙げられ、式中、R₁₁ は、水素、または C₁ ~ 6 アルキル、(C₁ ~ 6 アルキレン) シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、C₁ ~ 3 アルコキシ、-CO₂H、-CO₂C₁ ~ 3 アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、-CF₃、-O-CF₃、-O-CH₂F、または O-CHF₂ で任意に置換されていてもよい。

【0087】

R₃ の他の特性値は

【化 1 3】



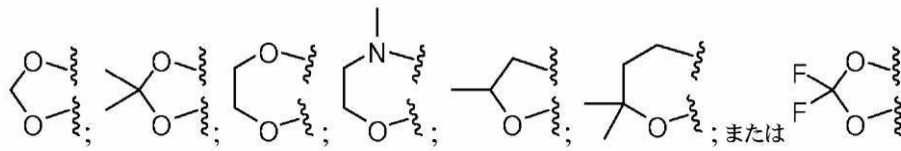
40

であり、式中、m は 1、2、または 3 であり；R' は各出現に関して独立して、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、C₁ ~ 3 アルキル-S(O)₂-NH-、-CO₂H、C₁ ~ 3 アルキル-C(O)-NH-、アルキル-SO₂NHCO-、アリール、ハロ置換アリール、またはヘテロアリールを表すか；または隣接炭素に結合した 2

50

つの R' ' が一緒になって

【化 1 4】



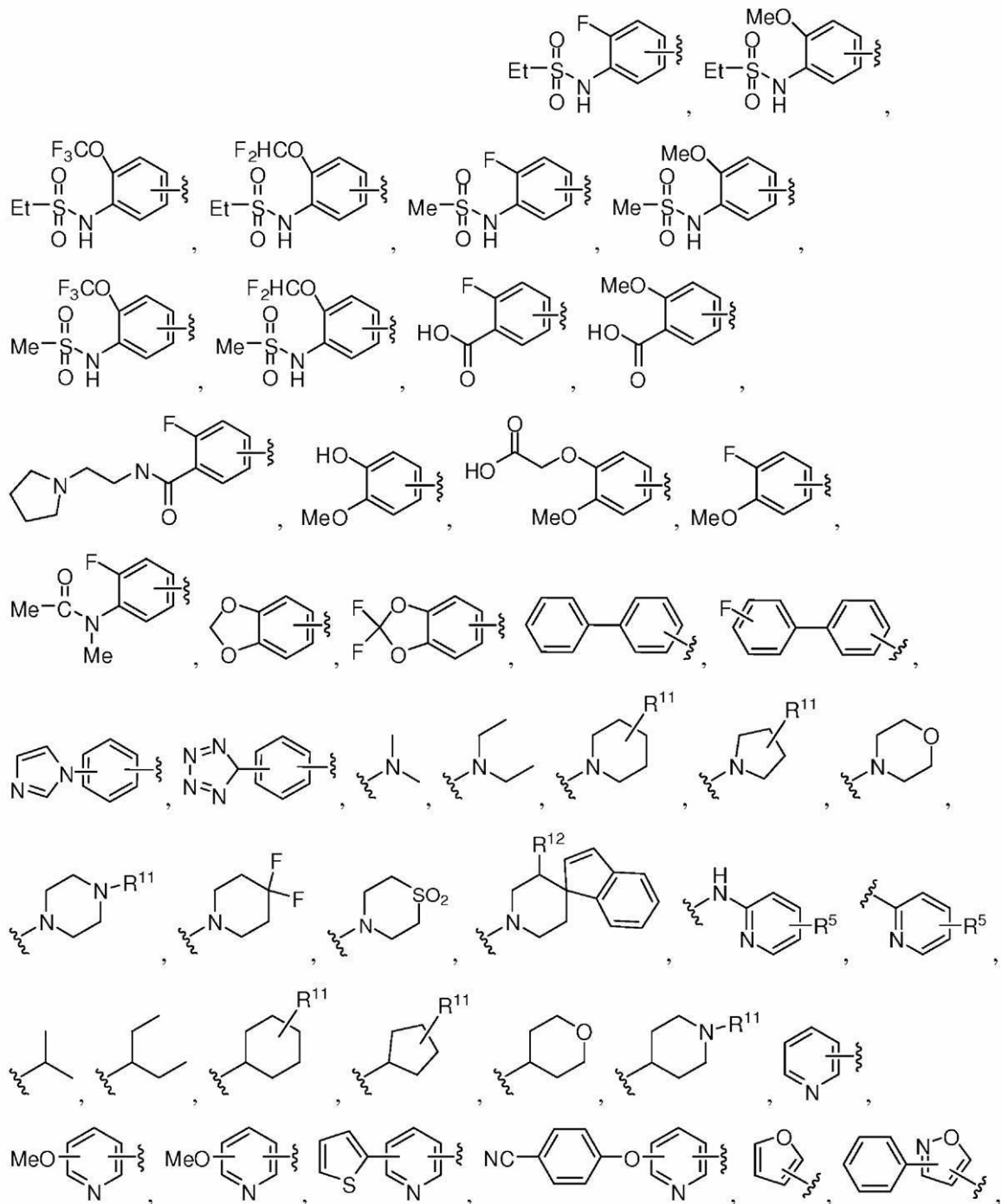
を形成する。

10

【 0 0 8 8 】

R₃ の他の特性値としては

【化 1 5】

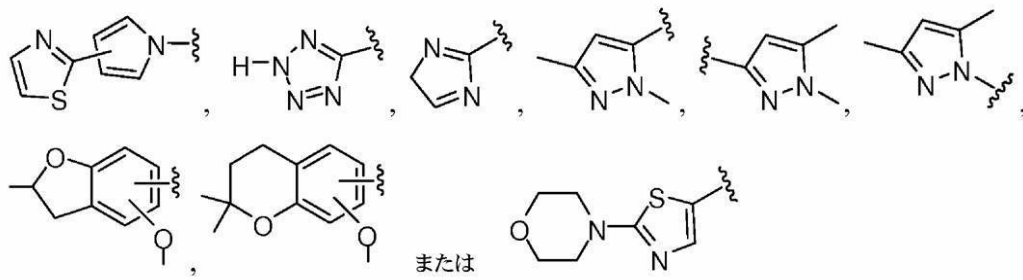


30

40

50

【化 16】

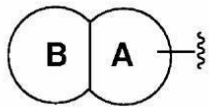


10

が挙げられ、式中、 R_{11} は、水素；低級アルキル；ヒドロキシ；アミノ；アルコキシ； SO_2 低級アルキル；または非置換脂環式環、芳香環、複素環または芳香族複素環であり； R_{12} は、水素または C_{1-3} アルキルである。

【0089】

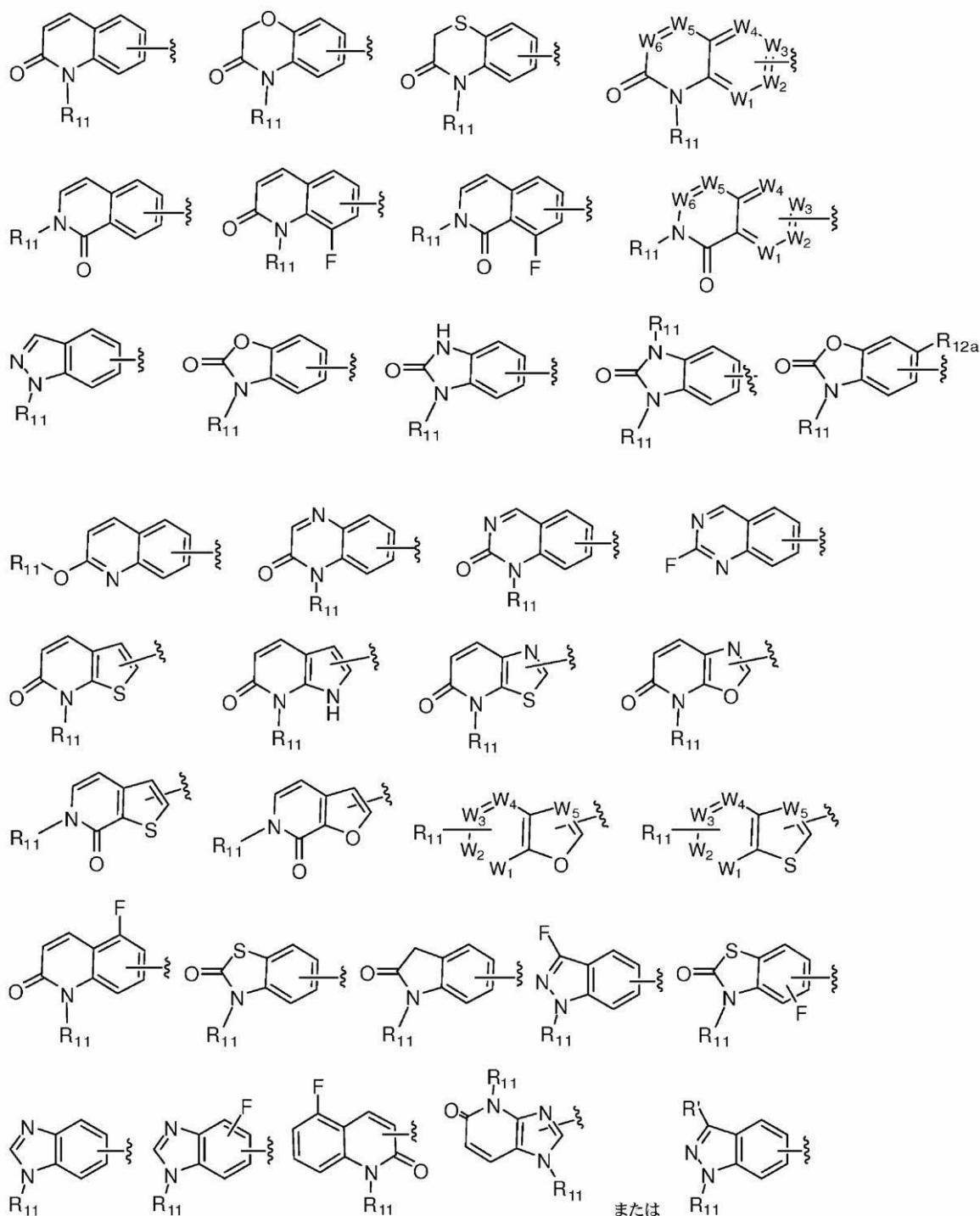
【化 17】



20

の特性値としては、

【化 18】



10

20

30

40

が挙げられ、式中、W₁、W₂、W₃、W₄またはW₅は、独立してC、N、C=O、C-OH、C-OR₁₀またはC-R₁₀であり；

R₁₀は、水素、C₁～6アルキル、C₁～5アルキルチオ、C₁～5アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン置換C₁～6アルキル、またはハロゲン置換C₁～5アルコキシであり；

R₁₁は、水素であるか、またはC₁～6アルキル、(C₁～6アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、C₁～3アルコキシ、-CO₂H、-CO₂C₁～3アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、-CF₃、-O-CF₃、-O-CH₂F、またはO-CHF₂で任意に置換されていてもよく；

50

R_{12a} は、H、ハロ、アルコキシ、またはアルキルであり；

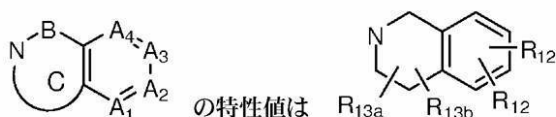
R' は、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルである。

【0090】

R_5 の特性値はフルオロである。 R_5 の他の特性値はクロロである。 R_5 の他の特性値としては、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシが挙げられる。2つの R_5 基が同じ炭素に結合している場合、それら是一緒になって3員環、4員環、5員環、もしくは6員環またはオキソ(すなわち $C=O$)基を形成することができる。

【0091】

【化19】

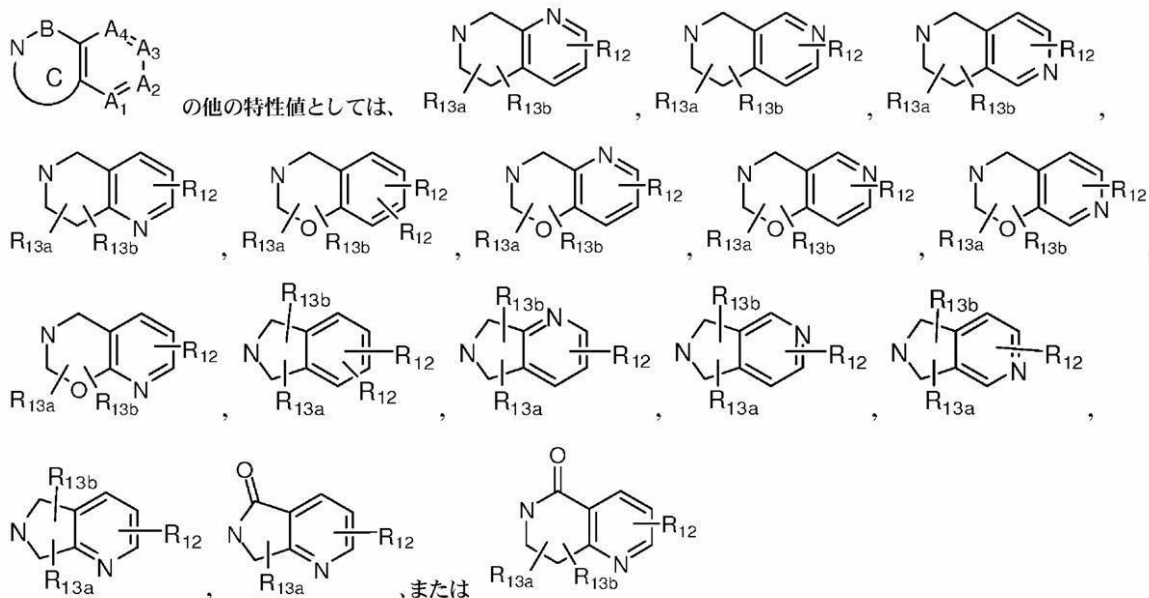


の特性値は R_{13a} R_{13b} R_{12}

10

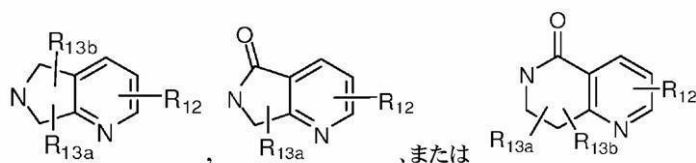
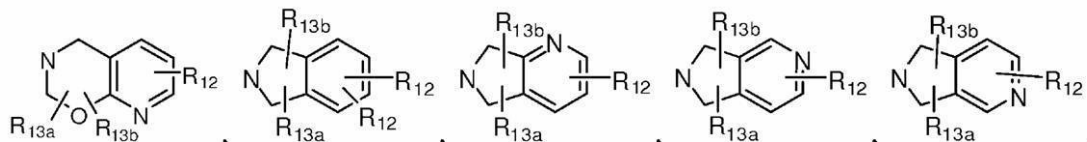
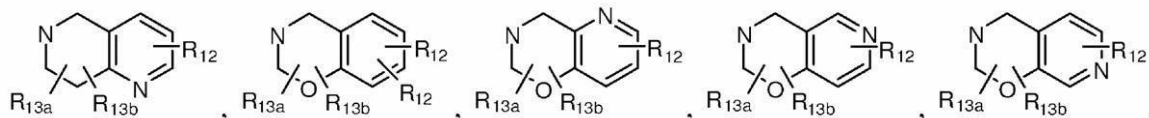
である。

【化20】

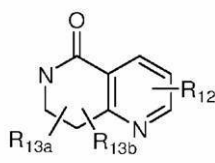


の他の特性値としては、

R_{13a} R_{13b} R_{12} , R_{13a} R_{13b} R_{12} , R_{13a} R_{13b} R_{12} ,



, または



20

30

が挙げられ、式中、 R_{12} は、各出現に関して独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、またはシアノであり；

R_{13a} および R_{13b} は、各々独立して水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシであるか、または R_{13a} および R_{13b} が同じ炭素に結合している場合、それらが結合している炭素と一緒にした場合に $C=O$ を形成し得る。

40

【0092】

R_{12} の特性値は、水素、ハロ、アルキル、またはハロアルキルである。より具体的には、 R_{12} は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルである。

【0093】

R_{13a} および R_{13b} の特性値は各々独立して、ハロゲン、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシである。より具体的には、 R_{13a} および R_{13b} は各々独立して、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、またはトリフルオロメトキシである。

【0094】

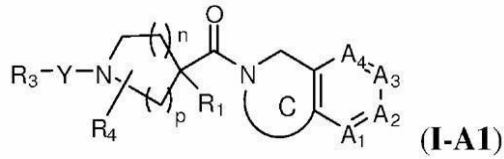
50

n の特性値は 1 である。n の他の特性値は 2 である。p の特性値は 1 である。p の他の特性値は 2 である。一定の実施形態において、p は 1 であり、n は 1 または 2 である。一定の実施形態において、p は 2 であり、n は 1 である。

【 0 0 9 5 】

本発明の化合物の特性群は、式 I - A 1 :

【 化 2 1 】

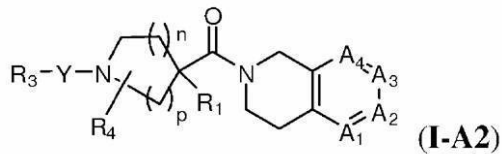


の化合物である。

【 0 0 9 6 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 2 :

【 化 2 2 】

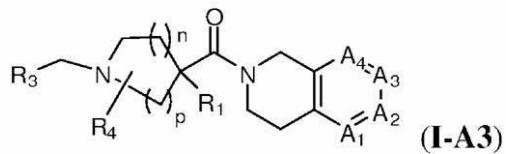


の化合物である。

【 0 0 9 7 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 3 :

【 化 2 3 】

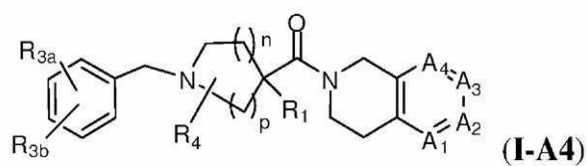


の化合物である。

【 0 0 9 8 】

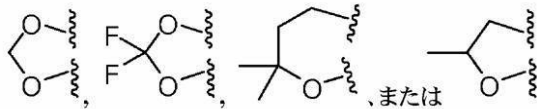
本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 4 :

【 化 2 4 】



の化合物であり、式中、R_{3a} および R_{3b} は、各々独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、C₁₋₃ アルコキシ、シアノ、または CF₃ であるか；または R_{3a} と R_{3b} とが一緒になって

【化 2 5】



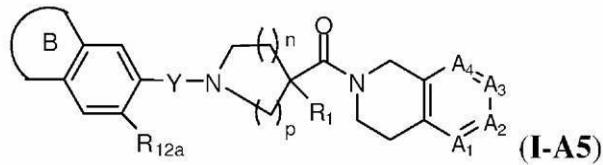
を形成する。

【 0 0 9 9 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 5 :

【化 2 6】

10



の化合物であり、式中

【化 2 7】

20



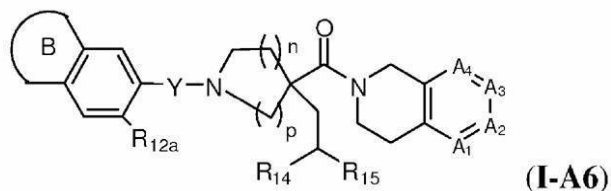
は、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、
 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、
 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、 $O-CHF_2$ 、 $-N(H)$ アルキル、 $-N(H)SO_2$ アルキル、
 $-N(H)C(O)$ アルキルまたは $-SO_2N(H)$ アルキルから選択される 1 つまたは 2 つの基で任意に置換されていてもよい芳香族環または不飽和環であり；
 R_{12a} は、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

30

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 6 :

【化 2 8】



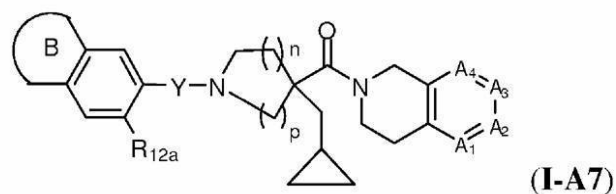
40

の化合物であり、式中、 R_{14} および R_{15} は、各々独立して任意に置換されたアルキルであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、O、S、NH、および N - アルキルからなる群から選択される 1 個のヘテロ原子を任意に含有する 3 員環、4 員環、5 員環、または 6 員環を形成し、その環が、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つの基で任意に置換されており；
 R_{12a} は、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 7 :

【化 2 9】

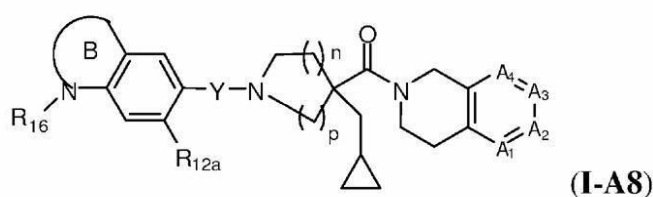


の化合物であり、式中、 R_{12a} は、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。 10

【0102】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - A 8 :

【化 3 0】



20

の化合物であり、式中、 R_{16} は、Hであるか、またはアルキル、シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$ アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、または $O-CHF_2$ により任意に置換されていてもよく； R_{12a} は、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

30

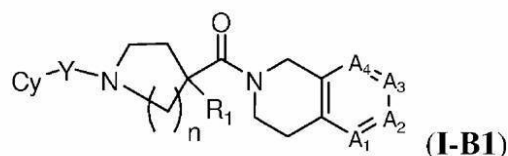
【0103】

一定の実施形態において、本発明は、 p が 1 である先に挙げた化合物の 1 つを提供する。一定の他の実施形態において、 p は 2 である。一定の他の実施形態において、 p は 2 であり、 n は 1 である。

【0104】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - B 1 :

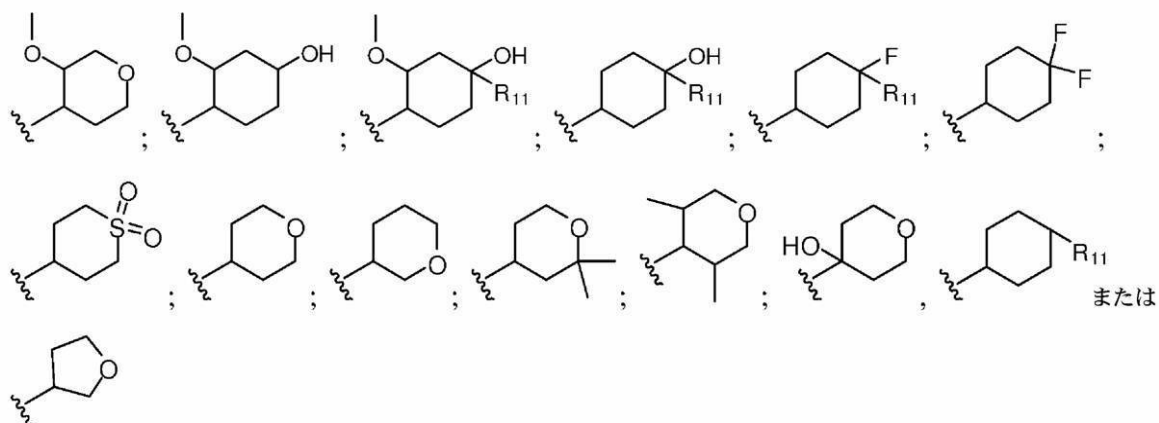
【化 3 1】



40

の化合物であり、式中、 Cy は、部分的芳香族性を任意に有し、1 個以上のヘテロ原子を任意に有する非置換の環式環または二環式環であるか；または薬学的に許容できるその塩類であり； Y は、直接結合またはアルキルであり得る。 Cy の特性値としては、

【化 3 2】



10

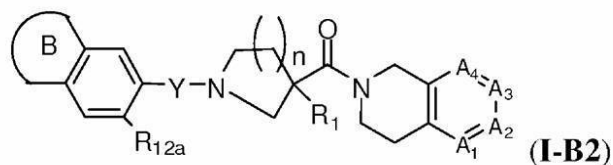
が挙げられ、式中、 R_{11} は、水素であるか、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_1 \sim C_6$ アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2F$ 、または $O-CHF_2$ により任意に置換されていてもよい。

20

【 0 1 0 5 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - B 2 :

【化 3 3】



30

の化合物であり、式中

【化 3 4】



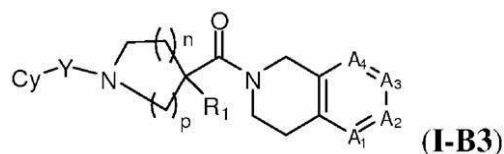
は、ハロ、アルキル、およびオキソからなる群から選択される 1 つまたは 2 つの基で任意に置換された不飽和複素環式環であり； Y は、C₁ ~ C₃ アルキレンであり； R₁ は、アルコキシアルキルまたはアルキルであり； R_{1 2 a} は、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

40

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物の他の特性群は、式 I - B 3 :

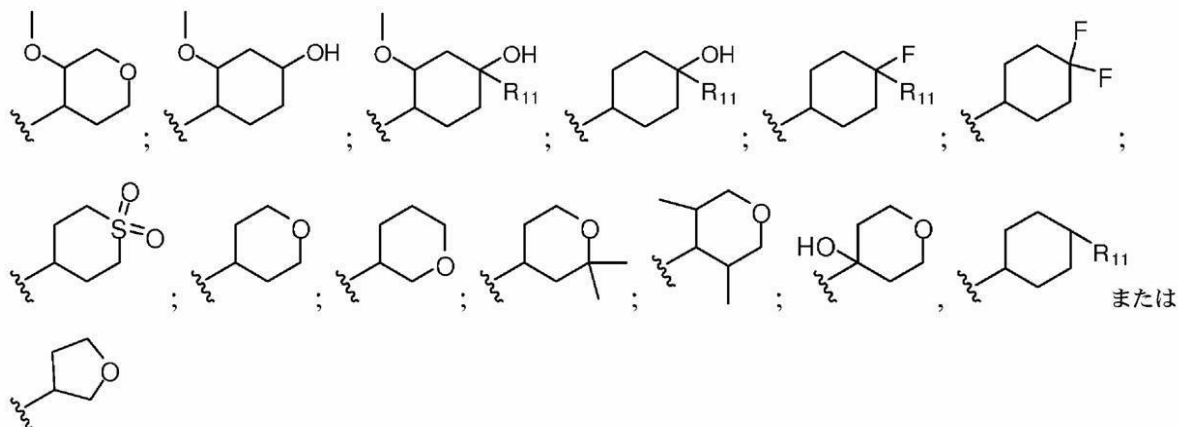
【化 3 5】



50

の化合物であり、式中、C_yは、部分的芳香族性を任意に有し、1個以上のヘテロ原子を任意に有する非置換の環式環または二環式環であるか；または薬学的に許容できるその塩類であり；Yは、直接結合またはアルキルであり得る。C_yの特性値としては、

【化36】



10

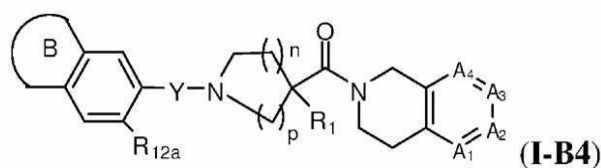
が挙げられ、式中、R₁₁は、水素であるか、またはC₁~C₆アルキル、(C₁~C₆アルキレン)シクロアルキル、アラルキル、またはヘテロアラルキルであり、それらのいずれもが、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、C₁~C₃アルコキシ、-CO₂H、-CO₂C₁~C₃アルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、-CF₃、-O-CF₃、-O-CH₂F、またはO-CHF₂により任意に置換されていてもよい。

20

【0107】

本発明の化合物の他の特性群は、式I-B4：

【化37】



30

の化合物であり、式中、

【化38】



40

は、ハロ、アルキル、およびオキソからなる群から選択される1つまたは2つの基で任意に置換された不飽和複素環式環であり；Yは、C₁~C₃アルキレンであり；R₁は、アルコキシアルキルまたはアルキルであり；R_{12a}は、H、ハロ、アルキル、またはアルコキシからなる群から選択される。

【0108】

一定の実施形態において、本発明は、pが1である先に挙げた化合物の1つを提供する。一定の他の実施形態において、pは2である。一定の他の実施形態において、nは1または2である。一定の他の実施形態において、pは2であり、nは1である。

【0109】

50

一定の実施形態において、化合物は、(1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 4 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 7 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; (S) - 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; (R) - 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; または薬学的に許容できるそれらの塩である。

10

20

【0110】

一定の他の実施形態において、化合物は、(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((5 - メトキシ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 5 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ[d]チアゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ[d]チアゾール - 2 (3 H) - オン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (2, 2 - ジメチルクロモア - 6 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) キノリン - 2 (1 H) - オン; 5 - (1 - 3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3 H) - オン; (1 - ((1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; (3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) -

30

40

50

7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 6 - ((3 -
 (シクロブチルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラ
 ヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1
 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; 6 - ((3 - イソペンチル - 3 - (3 - (トリフ
 ルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニ
 ル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; 6 - ((3 -
 ベンジル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ -
 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチル
 キノリン - 2 (1 H) - オン; 6 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリ
 フルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カル
 ボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; 5
 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7
 , 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル)
 メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - イソ
 ブチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 -
 ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ
 [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリ
 フルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カ
 ルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン;
 (S) - 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6
 , 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イ
 ル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; (R) - 7 - ((3 - (メトキ
 シメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1,
 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノ
 リン - 2 (1 H) - オン; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロ
 メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピ
 ロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン
 ; 5 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6,
 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル)
 エチル) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン;
 (1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) -
 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8
 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 6 - ((3 - (メト
 キシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1
 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル -
 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン; 6 - (1 - (3 - (メト
 キシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1
 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル -
 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン; 5 - (1 - (3 - (メト
 キシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1
 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - メチルベ
 ンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; (1 - (4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロ
 キシシクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフ
 ルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノ
 ン; 6 - クロロ - 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル)
 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン
 - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン; 6 - クロロ - 5 - ((3 -
 (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラ
 ヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3
 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - (メトキシメチル

) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1, 3 - ジメチル - 1 H
 - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3
 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサ
 ザール - 2 (3 H) - オン; (R) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カル
 ボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オンおよび (S) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオ
 ロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) -
 オン; 3 - エチル - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン
 - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オン; 5 - ブロモ - 6
 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル)
) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オン; 6 - ((3 - (メトキシ
 メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6
 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチル
 ベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - (エトキシメチル) - 3 -
 (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン
 - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサ
 ール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (7 - (トリフルオロ
 メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン -
 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オン; 5 - ((3 - イソプロピル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒド
 ロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メ
 チルベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オン; 2 - (1 - ((3 - メチル - 2 - オ
 キソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサザール - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カ
 ルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトニトリル; 5 - ((3 - (ヒドロキシメチル)
 - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチ
 リジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オ
 キサザール - 2 (3 H) - オン; (3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - (6 - メトキシ
 ピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメ
 チル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; (1
 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシ
 メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1
 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; (3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフ
 ルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノ
 ン; (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル)
 ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナ
 フチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン; 6 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリ
 フルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボ
 ニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] チアザール - 2 (3 H)
) - オン; 6 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7,
 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メ
 チル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサザール - 2 (3 H) - オン; 2 - (3 - (メトキ
 シメチル) - 1 - ((3 - メチル - 2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサ

ール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボニル) - (7 - (トリフルオロメチル)

- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボニトリル; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン; 6 - (3 - (メトキシメチル) - 1 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - カルボニトリル; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン; 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4-b]ピリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン; 5 - (2 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン; 5 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)シクロプロピル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン; 6 - (1 - (3 - (エトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 4 - メチル - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3 (4H) - オン; 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルキノキサリン - 2 (1H) - オン; 7 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1 - メチルキノキサリン - 2 (1H) - オン; 5 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 3, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2H - インデノ[5, 6-d]オキサゾール - 2 - オン; 6 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - インデノ[4, 5-d]オキサゾール - 2 (6H) - オン; 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - メチルインドリン - 2 - オン; 6 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1 - メチルインドリン - 2 - オン; (1 - (4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン; (1 - (4 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン; (3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル)シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン; または薬学的に許容できるそれらの塩である。

【0111】

本発明はまた、式 I の群から選択される化合物を含んでなる医薬組成物、ならびに C C

10

20

30

40

50

R 2 ケモカイン受容体が関与している疾患の予防または治療におけるこれらの化合物および組成物の使用を提供する。

【0112】

本発明はさらに、炎症、リウマチ様関節炎、狼蒼、全身性紅斑性狼蒼、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、免疫障害、または移植拒絶反応の治療を必要とする哺乳動物に、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体と混合させた、式 I による化合物を含有する医薬組成物の治療的有効量を投与することを含んでなる治療方法を提供する。

【0113】

本発明はさらに、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含んでなる組成物を提供する。

【0114】

本発明はさらに、本発明の化合物にケモカイン受容体を曝露させることを含んでなる、ケモカイン受容体の活性を調節する方法を提供する。

【0115】

本発明はさらに、本発明の化合物の治療的有効量を患者に投与することを含んでなる、患者におけるケモカイン受容体の発現または活性に関連した疾患を治療する方法を提供する。

【0116】

本発明はさらに、療法における使用を目的として式 I の化合物を提供する。

【0117】

本発明はさらに、ケモカイン受容体の発現または活性に関連した疾患を治療するための薬剤の製造を目的として式 I の化合物の使用を提供する。

【0118】

本発明の化合物が CCR2 機能に拮抗する能力は、好適なスクリーン（例えばハイスループットアッセイ）を用いて判定することができる。例えば、細胞外酸性化アッセイ、カルシウム流入アッセイ、リガンド結合アッセイまたは化学走性アッセイにおいて、薬剤を試験することができる（例えば、Hasselgesserら、J Biol. Chem. 273 (25): 15687-15692 (1998)、国際公開第00/05265号パンフレットおよび国際公開第98/02151号パンフレットを参照）。

【0119】

本発明の式 I の化合物およびそれらの組成物は、ケモカイン受容体、特に CCR2 の活性調節に有用である。したがって、本発明の化合物は、哺乳動物の CCR2 タンパク質、例えばヒト CCR2 タンパク質の機能または特徴の少なくとも1つを阻害する。このような機能を阻害する化合物の能力は、結合アッセイ（例えば、リガンド結合またはプロモーター結合）、シグナル伝達アッセイ（例えば、哺乳動物 G タンパク質の活性化、細胞質遊離カルシウム濃度の急激かつ一時的増加の誘導）、および/または細胞応答機能（例えば、化学走性刺激、エキソサイトーシスまたはロイコサイトによる炎症伝達物質放出）において実証することができる。

【0120】

「プロドラッグ」には、インビボで変換されて式 (I) の化合物またはこの化合物の薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物を生じる化合物が含まれる。この変換は、血液中での加水分解など、種々の機序によって生じ得る。例えば、式 (I) の化合物またはこの化合物の薬学的に許容される塩、水和物または溶媒和物がカルボン酸官能基を含有する場合、プロドラッグは、この酸基の水素原子を、(C₁ ~ C₈) アルキル、(C₂ ~ C₁₂) アルカノイルオキシメチル、4 個から 9 個の炭素原子を有する 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、5 個から 10 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) - エチル、3 個から 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 個から 7 個の炭素原子を有する 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、5 個から 8 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、3 個から 9 個の炭素原子を有する N - (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4 個から 10

10

20

30

40

50

個の炭素原子を有する 1 - (N - (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノラクトニル、ガンマ - ブチロラクトン - 4 - イル、ジ - N , N - (C₁ ~ C₂) アルキルアミノ (C₂ ~ C₃) アルキル (- ジメチルアミノエチル)、カルバモイル - (C₁ ~ C₂) アルキル、N , N - ジ (C₁ ~ C₂) アルキルカルバモイル - (C₁ ~ C₂) アルキルおよびピペリジノ - 、ピロリジノ - またはモルホリノ (C₂ ~ C₃) アルキルなどの基によって置換することによって形成されたエステルを含んでなり得る。

【 0 1 2 1 】

同様に、式 (I) の化合物が、アルコール官能基を含有する場合、プロドラッグは、このアルコール基の水素原子を、(C₁ ~ C₆) アルカノイルオキシメチル、1 - ((C₁ ~ C₆) アルカノイルオキシ) エチル、1 - メチル - 1 - ((C₁ ~ C₆) アルカノイルオキシ) エチル (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁ ~ C₆) アルカノイル、- アミノ (C₁ ~ C₄) アルカノイル、アリールアシルおよび - アミノアシル、または - アミノアシル - - アミノアシルなどの基 (各 アミノアシル基は独立して、天然の L アミノ酸、P (O) (O H)₂、- P (O) (O (C₁ ~ C₆) アルキル)₂ またはグリコシル (炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基除去によって得られる基) から選択される) によって置換することによって形成され得る。

10

【 0 1 2 2 】

式 (I) の化合物がアミン官能基を組み込んでいる場合、プロドラッグは、アミン基の水素原子を R - カルボニル、R O - カルボニル、N R R' - カルボニル (式中、R および R' は各々独立して、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル、ベンジルであるか、または R - カルボニルは、天然 - アミノアシルまたは天然 - アミノアシル - 天然 - アミノアシルである)、- C (O H) C (O) O Y¹ (式中、Y¹ は H、(C₁ ~ C₆) アルキルまたはベンジル)、- C (O Y²) Y³ (式中、Y² は、(C₁ - C₄) アルキルであり、Y³ は (C₁ ~ C₆) アルキル)、カルボキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、アミノ (C₁ ~ C₄) アルキルまたはモノ - N - またはジ - N , N - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノアルキル、- C (Y⁴) Y⁵ (式中、Y⁴ は H またはメチルであり、Y⁵ はモノ - N - またはジ - N , N - (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ)、モルホリノ、ピペリジン - 1 - イルまたはピロリジン - 1 - イルなどの基により置換することによって形成することができる。

20

30

【 0 1 2 3 】

式 (I) の化合物が非対称またはキラル中心を含有する場合、したがって、異なる立体異性体の形態で存在する場合がある。式 (I) の化合物の全ての立体異性体の形態、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物が本発明の一部を形成することが意図されている。さらに本発明は、全ての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式 (I) の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、シス形態とトランス形態の双方、ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。

【 0 1 2 4 】

ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的差異に基づき、クロマトグラフィーおよび / または分別結晶化などの当業者によく知られた方法によって、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物 (例えば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸クロリドなどのキラル助剤) による反応により、鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離して個々のジアステレオマーを、対応する純粋な鏡像異性体に変換する (例えば加水分解する) ことによって分離することができる。鏡像異性体はまた、キラル H P L C カラムの使用により分離することもできる。

40

【 0 1 2 5 】

式 (I) の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒と共に溶媒和形態で存在することができ、本発明は溶媒和形態と非溶媒和形態の双

50

方を包含することが意図されている。

【0126】

本発明はまた、1個以上の原子が、天然に通常見られる原子質量または原子質量数とは異なる原子質量または原子質量数を有する原子によって置換されていること以外は、本明細書に挙げられた化合物と同一である本発明の同位体標識化合物も包含する。本発明の化合物に組み込むことのできる同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl など、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。

【0127】

式(I)の一定の同位体標識化合物(例えば、 ^3H および ^{14}C によって標識したもの)は、化合物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識(すなわち ^3H)同位体および炭素14(すなわち ^{14}C)同位体は、調製の容易さおよび検出可能性に関して特に好ましい。さらに、重水素(すなわち ^2H)などのより重い同位体との置換により、代謝安定性がより高いこと(例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少)に起因する一定の治療的利点を得られ、したがって、いくつかの状況下では好ましい。式(I)の同位体標識化合物は一般に、スキームおよび/または本明細書下記の実施例において開示された操作に類似した操作に従い、同位体標識試薬を非同位体標識試薬に置き換えて調製することができる。

10

【0128】

本発明の化合物は有用なMCP-1アンタゴニストであり、したがって、本発明の他の実施形態は、本発明の化合物ならびに薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤または担体を含んでなる医薬組成物である。

20

【0129】

本発明の他の態様は、本発明の化合物の治療的有効量を、それを必要とする動物に投与することを含んでなる、単球および/またはリンパ球の集積に関連した疾患を治療または予防する方法である。CCR2受容体アンタゴニストは、MCP-1がその受容体に結合することを阻害することが知られていた。したがって、本発明の化合物は、動物(好ましくはヒト)における、炎症性疾患、特に、限定はしないが、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、歯肉炎、糸球体腎炎、乾癬、結腸炎、多発性硬化症、肺繊維症、クローン病、脳脊髄炎、敗血症、腎炎、喘息、リウマチ様関節炎、創傷治癒および組織移植拒絶反応などの単球集積に関連した炎症性疾患を治療するための薬剤として有用である。したがって、本発明の化合物(それらの医薬組成物およびそれらに使用される方法を含む)は、本明細書に記載された治療適用(例えば、単球および/またはリンパ球の集積に関連した疾患/病態の治療または予防)のための薬剤の製造に使用することができる。

30

【0130】

例えば、抗ウィルス剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、化学療法剤などの1種以上の追加の医薬品を、ケモカイン受容体に関連した疾患、障害または病態の治療のために、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。これらの薬剤は、単回剤形で、本発明の化合物と組み合わせることもできるし、それらの薬剤を別個の剤形として、同時に、または連続的に投与することもできる。

40

【0131】

本発明の化合物と組み合わせて使用することが考えられる好適な抗ウィルス剤は、ヌクレオシド系およびヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤および他の抗ウィルス剤を含み得る。

【0132】

好適なNRTIの例としては、ジドブジン(AZT);ジダノシン;ザルシタビン;スタブジン;ラミブジン;アバカビル;アデフォビルおよびロデノシンが挙げられる。好適な典型的NNRTIとしては、ネビラピン;デラビラジン;エファビレンツ;および(+)-カラノリドAおよびBが挙げられる。好適なプロテアーゼ阻害剤としては、リトナビル;インジナビル;ネルフナビル;アンブレナビル;およびラシナビルが挙げられる。他

50

の抗ウィルス剤としては、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL-2、IL-12、およびペンタフシドが挙げられる。

【0133】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用することが考えられる抗炎症剤または鎮痛剤は、例えば、アヘンアゴニスト、5-リボキシゲナーゼ阻害剤などのリボキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤などのシクロオキシゲナーゼ阻害剤、インターロイキン-1阻害剤などのインターロイキン阻害剤、NNMAアンタゴニスト、一酸化窒素の阻害剤または一酸化窒素合成の阻害剤、非ステロイド抗炎症剤、またはサイトカイン抑制抗炎症剤、例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、イブプロフェン、インドメタシン、モルヒネ、ナプロキセンなどを含み得る。同様に、本発明の化合物は、鎮痛剤；カフェイン、H₂アンタゴニスト、シメチコン、水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウムなどの増強剤；フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドフェドリン、オキシメタゾリン、エフィネフリン、ナフタゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキサドフィン、またはレボ-デスオキシエフェドリンなどの鬱血除去剤；コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、またはデキストラメトルファンなどの鎮咳剤；利尿剤；および鎮静性または非鎮静性の抗ヒスタミン剤と共に投与することができる。

【0134】

「個体」、「患者」、または「対象」は同義的に用いられ、哺乳動物を含む任意の動物、好ましくは、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む。本発明の化合物は、ヒトなどの哺乳動物に投与できるが、獣医の処置を必要としている動物などの他の哺乳動物、例えば、家畜（例えば、イネ、ネコなど）、農場家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）にも投与できる。本発明の方法によって処置される哺乳動物は、ケモカイン受容体活性の調節が望まれる哺乳動物であることが望ましい。「調節」には、アンタゴニズム（例えば阻害）、アゴニズム、部分的アンタゴニズムおよび/または部分的アゴニズムが含まれる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、ケモカイン受容体のアンタゴニスト（例えば阻害剤）である。

【0135】

本明細書において、用語「治療的有効量」とは、研究者、獣医、医者または他の臨床家によって求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的な応答を誘導する対象化合物の量を意味する。本発明の化合物は、疾患、例えばリウマチ様関節炎を治療するための治療的有効量において投与される。ある化合物の治療的有効量は、異常な白血球動員および/または活性化に関連した疾患に罹っている対象におけるCCR2などの受容体に対するケモカインの結合によって媒介される1つ以上の過程の阻害をもたらす量である。このような過程の典型的な例としては、白血球の移動、インテグリンの活性化、細胞内遊離カルシウム濃度の一次的増加および炎症誘発性伝達物質の顆粒放出が挙げられる。あるいは、ある化合物の治療的有効量は、異常な白血球動員および/または活性化に関連した疾患に関連した症状の予防または減少をもたらす量など、所望の治療的効果および/または予防的効果を達成するのに必要な量である。

【0136】

本発明のケモカイン受容体機能の阻害剤または調節剤によって治療することのできるヒトまたは他の種のさらなる疾患または病態としては、限定はしないが：喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患、過敏性肺炎、好酸性蜂巣炎（例えばウェル症候群）、好酸性肺炎（例えば、レフレル症候群、慢性好酸性肺炎）、好酸性筋膜炎（例えばシュルマン症候群）、遅延型過敏症、間質性肺疾患（ILD）（例えば、特発性肺線維症、またはリウマチ様関節炎に関連したILD、全身性紅斑性狼瘡、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎または皮膚筋炎）などの呼吸器のアレルギーまたは疾患；全身性アナフィラキシーまたは過敏性応答、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン、セファロスポリン類に対する）、不純トリプトファンの摂取による好酸球増多筋肉痛症候群、昆虫刺

傷アレルギー；リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、重症筋無力症、若年発症糖尿病などの自己免疫疾患；糸球体腎炎、自己免疫甲状腺炎、ベーチェット病；同種移植片拒絶反応または移植片対宿主病などの移植片拒絶反応（例えば、移植における）；クローン病および潰瘍性結腸炎などの炎症性腸疾患；脊椎関節症；強皮症；乾癬（T細胞媒介乾癬など）および皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹などの炎症性皮膚疾患；血管炎（例えば、壊死性血管炎、皮膚血管炎、および過敏性血管炎）；好酸性筋炎、好酸性筋膜炎；皮膚または臓器の白血球浸潤を伴う癌が挙げられる。限定はしないが、再灌流傷害、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、一定の血液学的悪性疾患、サイトカイン誘導毒性（例えば、敗血症性ショック、内毒素性ショック）、多発性筋炎、および皮膚筋炎などの他の望ましくない炎症性応答を阻害すべき疾患または病態も治療することができる。ウィルス感染の例としてHIV感染が挙げられる。

10

【0137】

本発明の化合物と組み合わせて使用できる好適な薬剤としては、ニュートラシューティカルズ（*nutraceuticals*）、コレステロール吸収阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、MTP/ApoB分泌阻害剤、HMG-CoAシンターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ転写阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ翻訳阻害剤、CEP阻害剤、スクワレンシンターゼ阻害剤、スクワレンエポキシターゼ阻害剤、スクワレンシクラーゼ阻害剤、スクワレンエポキシターゼ阻害剤/スクワレンシクラーゼ阻害剤の組み合わせ、ACAT阻害剤、リパーゼ阻害剤（膵臓リパーゼ阻害剤および胃リパーゼ阻害剤など）およびペルオキシソーム増殖活性化受容体（PPAR）アゴニスト（好ましくはPPARアゴニスト）が挙げられる。

20

【0138】

血漿のコレステロールレベルを低下させる作用をする任意の天然化合物を、本発明の化合物と組み合わせて投与することができる。これらの天然化合物は、本明細書において「ニュートラシューティカルズ」と称され、例えば、ニンニク抽出物およびナイアシンが含まれる。

【0139】

任意のコレステロール吸収阻害剤が、本発明の組み合わせ態様における第二の化合物として使用できる。用語「コレステロール吸収阻害剤」とは、腸の管腔内に含有されるコレステロールが腸の細胞内に進入すること、および/または腸の細胞内から血流へと通過することを防ぐ化合物の能力のことである。このようなコレステロール吸収阻害剤活性は、標準的なアッセイ（例えば、*J. Lipid Res.* 34, 377-395（1993）を参照）に従って、当業者により容易に判定される。好適なコレステロール吸収阻害剤は、当業者によく知られており、国際公開第94/00480号パンフレットに記載されているステロイド配糖体などの化合物が含まれる。

30

【0140】

任意のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤が、本発明の組み合わせ態様における第二の化合物として使用できる。用語「HMG-CoAレダクターゼ阻害剤」とは、酵素HMG-CoAレダクターゼによって触媒される、メバロン酸へのヒドロキシメチルグルタリル-補酵素Aの生物変換を阻害する化合物のことである。このような阻害は、標準的なアッセイ（例えば、*Meth. Enzymol.* 71, 455-509（1981）およびそこに引用されている文献を参照）に従って、当業者により容易に判定される。好適なHMG-CoAレダクターゼ阻害剤としては、スタチン類、例えば、ロバスタチン；シンバスタチン；フルバスタチン；プラバスタチン；リバスタチン；アトルバスタチンおよびそれらのヘミカルシウム塩；イタボスタチン（別称 ニスバスタチン、ピタバスタチン、NK-104）およびロスバスタチンが挙げられる。

40

【0141】

任意のMTP/ApoB分泌（ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質および/またはアポリポタンパク質Bの分泌）阻害剤が、本発明の組み合わせ態様における第二の化

50

合物として使用できる。用語「MTP/ApoB分泌阻害剤」とは、トリグリセリド、コレステリルエステル、およびリン脂質の分泌を阻害する化合物のことである。このような阻害は、標準的なアッセイ（例えば、Wetterau, J. R., Science, 258, 999 (1992)）を参照）に従って、当業者により容易に判定される。このような種々の化合物が当業者に知られている。好適なMTP/ApoB分泌阻害剤としては、例えば、米国特許第5,919,795号明細書に記載されたピフェニル-2-カルボン酸-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イルアミド誘導体が挙げられる。

【0142】

任意のHMG-CoAシターゼ阻害剤が、本発明の組み合わせ態様における第二の化合物として使用できる。用語「HMG-CoAシターゼ阻害剤」とは、酵素HMG-CoAシターゼにより触媒されるアセチルコエンザイムAおよびアセトアセチルコエンザイムAからヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムAへの生合成を阻害する化合物のことである。このような阻害は、標準的なアッセイ（例えば、Meth. Enzymol. 35, 155-160 (1975); Meth. Enzymol. 110, 19-26 (1985) およびそこに引用されている文献を参照）に従って、当業者により容易に判定される。当業者に知られているHMG-CoAシターゼ阻害剤としては、例えば、米国特許第5,120,729号明細書（ベータラクタム誘導体）；米国特許第5,064,856号明細書（スピロラクトン誘導体）；および米国特許第4,847,271号明細書（11-（3-ヒドロキシメチル-4-オキソ-2-オキセタイル）-3,5,7-トリメチル-2,4-ウンデカ-ジエノン酸誘導体などのオキセタン化合物）に記載されたものがある。

【0143】

HMG-CoAレダクターゼの遺伝子発現を減少させる任意の化合物が、本発明の組み合わせ態様における第二の化合物として使用できる。これらの試剤は、DNAの転写を妨害または減少させるHMG-CoAレダクターゼ転写阻害剤、またはHMG-CoAレダクターゼのmRNAコードをタンパク質へ翻訳することを防止または減少させる翻訳阻害剤であり得る。このような化合物は、転写または翻訳に直接影響を与え得るか、またはコレステロール生合成カスケードにおける1つ以上の酵素により前述の活性を有する化合物へと生体内変換し得るか、または前述の活性を有するイソブレン代謝物の蓄積を導き得る。このような調節は、標準的なアッセイ（例えば、Meth. Enzymol. 110, 9-19 (1985)）を参照）に従って、当業者により容易に判定される。HMG-CoAレダクターゼの遺伝子発現の阻害剤は、例えば、米国特許第5,041,432号明細書（15置換ラノステロール誘導体）；およびHMG-CoAレダクターゼの合成を抑制する酸素化ステロール類（Prog. Lip. Res., 32, 357-416 (1993)）が当業者によく知られている。

【0144】

CETP阻害剤としての活性を有する任意の化合物が、本発明の組み合わせ態様における第二の化合物として役立ち得る。用語「CETP阻害剤」とは、HDLからLDLおよびVLDLへの種々のコレステリルエステル類およびトリグリセリド類のコレステリルエステル転移タンパク質（CETP）媒介輸送を阻害する化合物のことである。このようなCETP阻害活性は、標準的なアッセイ（例えば、米国特許第6,140,343号明細書）に従って、当業者により容易に判定される。種々のCETP阻害剤が当業者に知られているであろう；例えば、米国特許第6,140,343号明細書（4-アミノ置換-2-置換-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン類）；米国特許第5,512,548号明細書（ポリペプチド誘導体）ならびにCETP阻害性ロセノノラクトン誘導体およびコレステリルエステルのリン酸塩含有類縁体（それぞれ、J. Antibiot., 49 (8), 815-816 (1996)、およびBioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1951-1954 (1996)）がある。

【0145】

任意のスクワレンシンターゼ阻害剤が、本発明の第二の化合物として使用できる。用

10

20

30

40

50

語「スクワレンシンセターゼ阻害剤」とは、酵素スクワレンシンセターゼによって触媒される、2モルのファルネシルピロホスフェートの縮合からのスクワレンの形成を阻害する化合物のことである。阻害は、標準的なアッセイ（例えば、Meth. Enzymol. 15, 393-454 (1969)およびMeth. Enzymol. 110, 359-373 (1985)）に従って、当業者により容易に判定される。これらの種々の化合物、例えば、ザラゴジン酸（zaragozic acid）など、微生物MF 5465（ATCC 74011）の発酵産物を開示している米国特許第5,026,554号明細書におけるものが当業者に知られている。他のスクワレンシンセターゼ阻害剤の概要が編集されている（Curr. Op. Ther. Patents, 3, 861-4 (1993)）。

10

【0146】

任意のスクワレンエポキシダーゼ阻害剤を、本発明の組み合わせ態様における第二の化合物として使用できる。「スクワレンエポキシダーゼ阻害剤」とは、酵素スクワレンエポキシダーゼにより触媒される、スクワレン-2,3-エポキシドへのスクワレンと分子酸素の生体内変換を阻害する化合物のことである。このような阻害は、標準的なアッセイ（例えば、Biochem Biophys Acta, 794, 466-471 (1984)）に従って、当業者により容易に判定される。これらの種々の化合物は、例えば、米国特許第5,011,859号明細書および米国特許第5,064,864号明細書（スクワレンのフルオロ類縁体）；欧州特許出願公開第395,768A号明細書（置換アリルアミン誘導体）；PCT国際公開第9312069号パンフレット（アミノアルコール誘導体）；および米国特許第5,051,534号明細書（シクロプロピルオキシ-スクワレン誘導体）など、当業者によく知られている。

20

【0147】

任意のスクワレンシクラーゼ阻害剤が、本発明の組み合わせ態様における第二の成分として使用できる。用語「スクワレンシクラーゼ阻害剤」とは、酵素スクワレンシクラーゼによって触媒される、ラノステロールへのスクワレン-2,3-エポキシドの生体内変換を阻害する化合物のことである。阻害は、標準的なアッセイ（例えば、FEBS Lett., 244, 347-350 (1989)）に従って、当業者により容易に判定される。スクワレンシクラーゼ阻害剤は、例えば、米国特許第5,580,881号明細書（1,2,3,5,6,7,8a-オクタヒドロ-5,5,8a-トリメチル-（8a-6-イソキノリンアミン誘導体）など、当業者によく知られている。

30

【0148】

任意のスクワレンエポキシダーゼ/スクワレンシクラーゼ組み合わせ阻害剤を、本発明の組み合わせ態様における第二の成分として使用できる。用語「スクワレンエポキシダーゼ/スクワレンシクラーゼ組み合わせ阻害剤」とは、スクワレン-2,3-エポキシド中間体を介したラノステロールへのスクワレンの生体内変換を阻害する化合物のことである。いくつかのアッセイにおいて、スクワレンエポキシダーゼ阻害剤とスクワレンシクラーゼ阻害剤とを識別することはできない。しかし、これらのアッセイは当業者によって認識されている。したがって、スクワレンエポキシダーゼ/スクワレンシクラーゼ組み合わせ阻害剤による阻害は、スクワレンシクラーゼ阻害剤またはスクワレンエポキシダーゼ阻害剤に関する前述の標準的なアッセイに従って、当業者により容易に判定される。種々のスクワレンエポキシダーゼ/スクワレンシクラーゼ阻害剤は、例えば、米国特許第5,084,461号明細書および米国特許第5,278,171号明細書（アザデカリン誘導体）；欧州特許公開第468,434号明細書（ピペリジルエーテル、および2-（1-ピペリジル）ベンチルイソベンチルスルホキシドおよび2-（1-ピペリジル）エチルエチルスルフィドなどのチオエーテル誘導体）；PCT国際公開第94/01404号パンフレット（1-（1-オキソベンチル-5-フェニルチオ）-4-（2-ヒドロキシ-1-メチル）-エチル）ピペリジンなどのアシルピペリジン）；および米国特許第5,102,915号明細書（シクロプロピルオキシ-スクワレン誘導体）など、当業者によく知られている。

40

50

【0149】

任意のACAT阻害剤が、本発明の組み合わせ療法態様における第二の化合物として役立ち得る。用語「ACAT阻害剤」とは、酵素アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼによる食物コレステロールの細胞内エステル化を阻害する化合物のことである。このような阻害は、Heiderら、Journal of Lipid Research, 24, 1127 (1983)に記載された方法などの標準的なアッセイに従って、当業者により容易に判定できる。これらの種々の化合物は、例えば、米国特許第5,510,379号明細書（カルボキシスルホネート類）、国際公開第96/26948号パンフレットおよび国際公開第96/10559号パンフレット（ACAT阻害活性を有する尿素誘導体）；DL-メリナミド（英国特許第1,123,004号明細書およびJapan. J. Pharmacol., 42, 517-523 (1986)）；2,2-ジメチル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ドデカアミド（米国特許第4,716,175号明細書）；およびN-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル]-N'-[[1-(4-ジメチルアミノフェニル)シクロペンチル]-メチル]尿素（米国特許第5,015,644号明細書）などが当業者によりよく知られている。

10

【0150】

任意のリパーゼ阻害剤を、本発明の化合物と組み合わせて使用できる。用語「リパーゼ阻害剤」とは、脂肪酸およびモノグリセリドへの食物トリグリセリドの代謝的開裂を阻害する化合物のことである。通常の生理的条件下では、脂肪分解は、リパーゼ酵素の活性化セリン部分のアシル化を含む二段階の過程を経て起こる。これによって、脂肪酸-リパーゼヘミアセタール中間体の生成に至り、次いでこれが開裂してジグリセリドを放出する。さらに脱アシル化後、リパーゼ-脂肪酸中間体は開裂して、遊離のリパーゼ、モノグリセリド、および脂肪酸をもたらす。得られた遊離脂肪酸およびモノグリセリドは、胆汁酸-ホスホリピドミセルへと組み込まれ、これが引き続いて小腸のブラシ縁のレベルで吸収される。これらのミセルはキロミクロンとして最終的に末梢血に入る。このようなリパーゼ阻害活性は、標準的なアッセイに従って、当業者により容易に判定される。

20

【0151】

膵臓のリパーゼは、炭素の1位と3位でトリグリセリドからの脂肪酸の代謝的開裂を媒介する。摂取された脂肪の代謝主要部位は、膵臓リパーゼによる十二指腸および近位空腸にあり、膵臓リパーゼは通常、上部小腸における脂肪の分解に必要な量の大過剰が分泌される。膵臓リパーゼは、食物トリグリセリドの吸収に必要な主要酵素であるため、阻害剤は、肥満および他の関連病態の治療に有用である。このような膵臓リパーゼ阻害活性は、標準的なアッセイ（例えば、Methods Enzymol, 286, 190-231 (1997)）に従って、当業者により容易に判定される。

30

【0152】

胃のリパーゼは、食物脂肪の消化のおよそ10%から40%を担う免疫学的に異なるリパーゼである。胃のリパーゼは、機械的刺激、食物の摂取、脂肪食の存在に対し応答して、または交感神経作動薬により分泌される。摂取脂肪の胃による脂肪分解は、腸における膵臓リパーゼ活性を引き起こすのに必要な脂肪酸の供給において生理学的に重要であり、また、膵臓不全に関連した種々の生理的および病理的状态における脂肪吸収にとっても重要である。胃のリパーゼ阻害活性は、標準的なアッセイ（例えば、Methods Enzymol, 286, 190-231 (1997)）に従って、当業者により容易に判定される。

40

【0153】

種々の胃および/または膵臓のリパーゼ阻害剤は、例えば、リブスタチン、テトラヒドロリブスタチン（オルリスタット）、バリラクトン、エステラスチン、エベラクトンAおよびエベラクトンB；N-3-トリフルオロメチルフェニル-N'-3-クロロ-4'-トリフルオロメチルフェニル尿素およびその誘導体（米国特許第4,405,644号明細書）；エステラスチン；シクロ-O,O'-[(1,6-ヘキサンジイル)-ビス-(イ

50

ミノカルボニル)] ジオキシム ; およびビス (イミノカルボニル) ジオキシムなどが当業者によく知られている。

【 0 1 5 4 】

(2 S , 3 S , 5 S) - 5 - [(S) - 2 - ホルムアミド - 4 - メチル - バレリルオキシ] - 2 - ヘキシル - 3 - ヒドロキシ - ヘキサデカン 1 , 3 - 酸ラク톤、および種々の置換された N - ホルミルロイシン誘導体ならびにそれらの立体異性体 (米国特許第 4 , 5 9 8 , 0 8 9 号明細書) テトラヒドロリプスタチン (米国特許第 5 , 2 7 4 , 1 4 3 号明細書 ; 米国特許第 5 , 4 2 0 , 3 0 5 号明細書 ; 米国特許第 5 , 5 4 0 , 9 1 7 号明細書 ; および米国特許第 5 , 6 4 3 , 8 7 4 号明細書) ; F L - 3 8 6、1 - [4 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキシル] - 2 - [(フェニルスルホニル) オキシ] - エタノンおよびそれに関連する置換スルホネート誘導体 (米国特許第 4 , 4 5 2 , 8 1 3 号明細書) ; および W A Y - 1 2 1 8 9 8、4 - フェノキシフェニル - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル - カルボキシレート、およびそのカルバメートエステル類ならびに薬学的に許容できる塩類 (米国特許第 5 , 5 1 2 , 5 6 5 号明細書 ; 米国特許第 5 , 3 9 1 , 5 7 1 号明細書 ; および米国特許第 5 , 6 0 2 , 1 5 1 号明細書) ; バリラクトン (K i t a h a r a ら) 。

10

【 0 1 5 5 】

アテローム性動脈硬化症の予防または治療を助けることが意図されている高コレステロール血症に対して市販されている化合物を含め、高脂血症に対して市販されている他の化合物もまた本発明の化合物と組み合わせて使用でき、例えば、Welchol (登録商標)、Colestid (登録商標)、LoCholest (登録商標) および Questran (登録商標) などの胆汁酸金属イオン封鎖剤 ; ならびに Atromid (登録商標)、Lopid (登録商標) および Tricor (登録商標) などのフィブリン酸誘導体がある。胆汁酸金属イオン封鎖剤の例は、米国特許第 3 , 6 9 2 , 8 9 5 号明細書および米国特許第 3 , 8 0 3 , 2 3 7 号明細書 (コレスチポル) ; 米国特許第 3 , 3 8 3 , 2 8 1 号明細書 (コレスチラミン) ならびに Lipid Pharmacology , 1 9 7 6 ; 2 : 2 2 2 - 2 5 6 , Paolletti C. , Glueck J. , 編、Academic Press , N . Y . における Casdorff R . にも考察されている。

20

【 0 1 5 6 】

任意のベルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (P P A R) アゴニスト (好ましくは、P P A R アゴニスト) を、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。好適な P P A R アゴニストとしては、フィブレート類 (例えば、全て市販されているベザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、フェノフィブレート、およびゲムフィプロジル) ならびにグリタゾン類 (例えば、双方とも市販されているピオグリタゾンおよびロシグリタゾン) が挙げられる。ゲムフィプロジルは、米国特許第 3 , 6 7 4 , 8 3 6 号明細書に、ベザフィブレートは、米国特許第 3 , 7 8 1 , 3 2 8 号明細書に、クロフィブレートは、米国特許第 3 , 2 6 2 , 8 5 0 号明細書に、フェノフィブレートは、米国特許第 4 , 0 5 8 , 5 5 2 号明細書に記載されている。

30

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物と組み合わせて使用できる他の化合物としては、NSAID、COX - 2 阻害剤、および抗アレルギー剤が挙げられる。好適な非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) としては、イブプロフェン (Motrin (商標)、Advil (商標))、ナプロキセン (Naprosyn (商標))、スリンダック (Clinori (商標))、ジクロフェナック (Voltare (商標))、ピロキシカム (Feldene (商標))、ケトプロフェン (Orudis (商標))、ジフルニサル (Dolobid (商標))、ナブメトン (Relafen (商標))、エトドラック (Lodine (商標))、オキサプロジン (Daypr (商標))、およびインドメタシン (Indocin (商標)) が挙げられる。好適な COX - 2 阻害剤 (シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤) としては、セレコキシブ (Celebrex (商標)) およびロフェコキシブ (Vioxx (商

40

50

標))などの化合物が挙げられる。

【0158】

「組み合わせ療法（または「共療法」）には、本発明の5-HT調節剤、ならびにこれらの治療薬の相互作用からの有益な効果を提供することが意図された特定の治療法の一部としての少なくとも1種の第二の薬剤が含まれる。この組み合わせの有益な効果としては、限定はしないが、治療薬の組み合わせに起因する薬理的または薬物動態学的な相互作用が挙げられる。これらの組み合わせ治療薬の投与は一般に、ある一定の期間（選択された組み合わせに依って、通常は、数分、数時間、数日または数週間）にわたって実施される。「組み合わせ療法」は、一般に意図はされていないが、偶発的に、また任意に本発明の組み合わせを生じる別個の単一療法の一部として、これらの治療薬の2種以上の投与を包含する場合もあり得る。「組み合わせ療法」は、各治療薬が異なる時間に投与される連続様式でのこれらの治療薬の投与、ならびに実質的に同時様式でのこれらの治療薬、またはこれらの治療薬の少なくとも2種の投与を包含することが意図されている。実質的な同時投与は、例えば、各治療薬の一定比率を有する単一カプセルを、または治療薬の各々に関して単一カプセルを複数、対象に投与することにより達成することができる。各治療薬の連続的または実質的な同時投与は、限定はしないが、経口経路、静脈内経路、筋内経路、および粘膜組織を介した直接吸収など、任意の適切な経路によって実施することができる。治療薬は、同一経路によっても異なった経路によっても投与できる。例えば、選択された組み合わせの第一の治療薬を静脈内注射によって投与し、組み合わせの他方の治療薬を経口で投与することができる。あるいは、例えば、全ての治療薬を経口で投与してもよいし、全ての治療薬を静脈内注射によって投与してもよい。これらの治療薬を投与する順序は厳格に決定的ではない。「組み合わせ療法」はまた、上記の治療を、他の生物活性成分および非薬物療法（例えば、手術または放射線治療）とさらに組み合わせ投与することも包含する。組み合わせ療法が非薬物治療をさらに含む場合、この非薬物治療は、治療薬と非薬物治療の組み合わせの相互作用から有益な効果が得られる限り、任意の好適な時点で実施することができる。例えば、適切な場合には、非薬物治療が治療薬の投与から、恐らく数日またはさらに数週間、一時的に除外される場合でも有益な効果が依然として得られる。

10

20

【0159】

本発明の化合物および他の薬学的に活性な試剤は、患者に同時に、連続的にまたは組み合わせ投与してもよい。当然のことながら、本発明の組み合わせを用いる場合、本発明の化合物と他の薬学的に活性な試剤は、同一の薬学的に許容できる担体中であってもよく、したがって、同時に投与してもよい。それらは、同時に摂取される慣例的な経口剤形などの別個の薬剤担体中であってもよい。用語「組み合わせ」はさらに、これらの化合物が別個の剤形で提供され、連続的に投与される場合のことである。

30

【0160】

本発明の化合物は、このような治療を必要としている患者（動物およびヒト）に、最適な薬学的効果を提供する剤形で投与することができる。当然のことながら、何らかの特定の適用において使用に必要な用量は、選択された特定の化合物または組成物によるのみならず、投与経路、治療している病態の性質、患者の年齢および状態、次いで患者が従っている現在の薬物治療または特定の食事、および当業者によって認識される他の要因によって患者ごとにより変わり、適切な投与量は最終的には主治医の裁量下にある。

40

【0161】

本発明の化合物は、一日当たり、約0.01mgから約100mgの範囲の投与レベルで患者に投与することができる。本明細書に用いられる用語「単位用量」または「単位投与量」とは、所望の治療効果を生じるとして算出された本発明の化合物の予め決定された量を含む物理的に個別の単位(disccrete units)のことである。投与すべき投与量は、患者の身体的特徴、患者の症状の重症度、およびその薬剤の投与に用いられる手段に依って変わり得る。所与の患者に対する特定用量は通常、主治医の判断によって設定される。また、本発明の化合物は、持続放出製剤、制御放出製剤、および遅延放

50

出製剤において使用できることも認められ、これらの形態もまた通常の当業者によく知られている。

【0162】

本発明の組成物および組み合わせ療法は、本明細書に記載した安定化剤、担体および/またはカプセル化製剤などの種々の薬学的賦形剤と組み合わせて投与できる。

【0163】

本発明の水性組成物は、薬学的に許容できる担体または水性媒体中に溶解または分散させた本発明のペプチドの有効量を含んでなる。

【0164】

「薬学的に、または薬理学的に許容できる」には、適宜、動物、またはヒトに投与された際に、副作用、アレルギー性作用、または他の有害作用を生じない分子物質および組成物が含まれる。「薬学的に許容できる担体」には、任意の、および全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤ならびに抗真菌剤、等張化剤ならびに吸収遅延化剤などが含まれる。薬学的活性物質に対するこのような媒体ならびに試剤の使用は、当該技術分野でよく知られている。いずれかの慣例的な媒体または試剤が活性成分に不適合でない限り、治療組成物におけるその使用が考慮されている。補助的活性成分もまた、これらの組成物中に組み込むことができる。

10

【0165】

ヒトへの投与に関して、製剤は、FDA事務所の生物学的基準が求める滅菌、パイロゲン、一般的安全性および純度の基準に合致する必要がある。

20

【0166】

本発明の医薬組成物は、医薬製剤の形態で、例えば、外部適用、腸溶適用または非経口適用に好適な有機または無機の担体または賦形剤と混合させて、本発明の1種以上の化合物を含有する固体、半固体または液体の形態で使用できる。活性成分は、例えば、錠剤、小丸剤、カプセル剤、座剤、液剤、乳剤、懸濁剤、および使用に好適な任意の他の形態のための通常の高毒性の薬学的に許容できる担体と共に配合することができる。使用できる担体は、固体、半固体、または液体の形態において、水、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、澱粉ペースト、三珪酸マグネシウム、タルク、トウモロコシ澱粉、ケラチン、コロイド状シリカ、ジャガイモ澱粉、尿素および製剤製造における使用に好適な他の担体であり、さらに助剤、安定化剤、増粘剤ならびに着色剤および香料が使用できる。活性対象化合物は、疾患の過程または状態に対して所望の効果を生じさせる上で十分な量で医薬組成物中に含まれる。

30

【0167】

錠剤などの固体組成物の調製には、主要活性成分を、医薬的担体、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウムまたはゴム類、ならびに他の医薬的希釈剤、例えば水などの慣例的な錠剤化成分と混合させて、本発明の化合物、またはその高毒性で薬学的に許容される塩の均一な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物が均一であると言う場合、この組成物が、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分できるように、活性成分が組成物中に一様に分散されていることを意味する。次いで、この固体予備製剤組成物を、本発明の活性成分の約0.1mgから約500mgを含有する上記のタイプの単位剤形へと細分化する。この新規組成物の錠剤または丸剤を、作用延長の利点をもたらす剤形を提供するためにコーティングするか、または別に構成することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部剤形成分と外部剤形成分を含んでなり、後者は、前者上の外被の形態である。胃での崩壊に抵抗し、内部の成分が無傷で通過して十二指腸内へ入るか、または放出が遅延するように働く腸溶層によって、これら2つの成分を分離することができる。このような腸溶層またはコーティングには種々の材料が使用でき、このような材料には、シェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなど、多数の高分子酸および高分子酸の混合物が含まれる。

40

【0168】

50

経口投与または注射による投与のために本発明の組成物を組み込むことのできる液体形態としては、水溶液剤、好適に風味付けしたシロップ剤、綿実油、ゴマ油、ココナツ油または落花生油などの許容できる油類を有する、または静脈内使用に好適な可溶化剤または乳化剤を有する水性または油性の懸濁剤および乳剤、ならびにエリキシル剤および同様な医薬媒体が挙げられる。水性懸濁剤用の好適な分散剤または懸濁化剤としては、トラガカントゴム、アラビアゴムなどの合成または天然のゴム類、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが挙げられる。

【0169】

吸入用または吹送用の組成物としては、薬学的に許容できる水性溶媒または有機溶媒、またはそれらの混合物中の液剤および懸濁剤、および散剤が挙げられる。液体または固体の組成物は、上記に記載した好適な薬学的に許容できる賦形剤を含有できる。これらの組成物は、局所または全身の効果のために、経口または経鼻呼吸器の経路により投与することが好ましい。好ましくは滅菌の薬学的に許容できる溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧できる。噴霧化液剤は、噴霧化装置から直接吸い込むか、噴霧化装置をマスク、テントまたは断続的陽圧呼吸機に取り付けることができる。液剤、懸濁剤または散剤の組成物は、適切な様式で製剤を送達する装置から、好ましくは経口または経鼻で投与できる。

【0170】

上記の臨床的病態および疾患の治療のために、本発明の化合物を、慣例的な非毒性の薬学的に許容できる担体、助剤および媒体を含有する用量単位製剤において、経口で、局所に、非経口で、吸入スプレーにより、または経直腸で投与することができる。本明細書に用いられる用語の非経口には、皮下、静脈内、筋内、胸骨内の注射または注入の技法が含まれる。

【0171】

本発明の組成物または活性成分または活性要素を含有する水性組成物の調製は、本開示を考慮して当業者に理解されるであろう。典型的には、このような組成物は、液剤または懸濁剤として注射用に調製でき；注射前の液剤の添加の際に、液剤または懸濁剤を調製するための使用に好適な固体形態もまた調製でき；これらの製剤を乳化することもできる。

【0172】

注射使用に好適な医薬形態としては、滅菌水溶液剤または分散剤；ゴマ油、落花生油または水性プロピレングリコールを含む製剤；および滅菌注射用液剤または分散剤の即時調製のための滅菌散剤が挙げられる。全ての場合に、その形態は滅菌である必要があり、かつ、容易な注射器適用が存在する程度に流動性である必要がある。それは、製造および貯蔵の条件下で安定である必要があり、かつ、細菌および真菌などの微生物の汚染作用を防ぐ必要がある。

【0173】

遊離塩基または薬学的に許容できる塩としての活性化合物の液剤は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤を好適に混合した水中で調製することができる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物中で、ならびに油中で調製することができる。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防ぐための保存剤を含有する。

【0174】

薬学的に許容できる塩としては、酸付加塩が上げられ、これらは、例えば、塩酸、臭化水素酸、ホウ酸、リン酸、硫酸またはリン酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、メシル酸、マンデルリン酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ケトグルタル酸、グリセロリン酸、グルコース-1-リン酸などの有機酸によって形成される。遊離カルボン酸によって形成された塩もまた、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、または水酸化第二鉄などの無機塩基、ならびにイソプロピルアミン、トリメ

10

20

30

40

50

チルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導することができる。薬学的に許容できる塩の他の例としては、化合物 $R_x - T$ (式中、 R_x は、 $C_1 - 6$ アルキル、フェニル - $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_5 - 7$ シクロアルキル、 T は酸のアニオンに対応する基である) によって四級化された化合物など、式 I の化合物の四級誘導体が挙げられる。 R_x の好適な例としては、メチル、エチルおよび n - プロピルおよびイソプロピル；ならびにベンジルおよびフェネチルが挙げられる。 T の好適な例としては、ハライド、例えば、塩素、臭素またはヨウ素が挙げられる。薬学的に許容できる塩のさらなる例としては、 N - オキシド類などの内部塩も挙げられる。本明細書に記載された化合物は、塩形態で存在し得ることが考慮されている。

【0175】

本発明の治療的または薬理学的な組成物は一般に、薬学的に許容できる媒体中に溶解または分散させた、組み合わせ療法の成分の有効量を含んでなる。薬学的に許容できる媒体または試剤としては、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤ならびに抗真菌剤、等張化剤および吸収延化剤などが挙げられる。薬学的活性物質に対するこのような媒体および試剤の使用は当該技術分野でよく知られている。補助的活性成分もまた、本発明の治療用組成物に組み込むことができる。

【0176】

薬学的または薬理学的な組成物の調製は、本開示を考慮して、当業者によって理解されるであろう。典型的には、このような組成物は、液剤または懸濁剤として注射用に；注射の前に液体中の溶液または懸濁液に好適な固体形態；経口投与用の錠剤または他の固体として；徐放性カプセル剤として；またはクリーム、ローション、口腔洗浄剤、吸入剤などの現在使用されている他の形態において調製できる。

【0177】

滅菌注射用液剤は、必要量の活性化合物を、必要ならば上記の種々の他の成分と共に、適切な溶媒中に組み入れ、引き続き滅菌ろ過することによって調製される。一般に、分散剤は、種々の滅菌活性成分を、基本の分散媒体および上記からの他の必要な成分を含有する滅菌媒体中に組み入れることによって調製される。滅菌注射用液剤の調製のための滅菌分散剤の場合、好ましい調製方法は、活性成分プラス先に滅菌ろ過したその溶液からの所望の追加成分の粉末が得られる真空乾燥技法および凍結乾燥技法である。

【0178】

直接注射のための、より濃縮された、または高濃度の液剤の調製も考慮されており、この場合、きわめて速やかな透過、狭い領域への高濃度の活性剤送達をもたらすために、溶媒として DMSO の使用が考えられる。

【0179】

製剤化の際に、液剤は剤形に適合性の様式で、かつ治療的に有効な量で投与される。これらの製剤は、上記の注射用液剤のタイプなど、種々の剤形で容易に投与されるが、薬剤放出カプセルなどもまた使用できる。

【0180】

水溶液中の非経口投与のためには、例えば、適宜溶液を好適に緩衝化し、液体希釈剤を先ず十分な生理食塩水またはグルコースで等張化する必要がある。これらの特定水性液剤は、静脈内、筋内、皮下および腹腔内の投与に特に好適である。この関連で、使用できる滅菌水性媒体は、本開示を考慮して当業者に理解されるであろう。

【0181】

静脈内注射または筋内注射などの非経口投与用に製剤化された化合物に加えて、薬学的に許容できる他の形態としては、例えば、経口投与用の錠剤または他の固体；リボソーム製剤；徐放性カプセル剤；およびクリーム剤など、現在使用されている他の任意の形態が挙げられる。

【0182】

手術範囲における特定領域を洗浄するために、外科医、内科医または保健医療従事者による生理食塩水ベースの洗浄剤などの滅菌製剤の使用もまた特に有用である。本発明によ

10

20

30

40

50

る治療用製剤は、口腔洗浄剤の形態で、または抗真菌剤と関連させて再構成することもできる。吸入形態もまた考慮される。本発明の治療用製剤は、クリーム剤およびローション剤など、局所投与に好適な形態で調製することもできる。

【0183】

このような液剤における使用に好適な保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、チメロサルなどが挙げられる。好適な緩衝剤としては、約pH6～pH8の間、好ましくは約pH7～pH7.5の間のpHに維持するのに十分な量のホウ酸、重炭酸ナトリウムならびに重炭酸カリウム、ホウ酸ナトリウムならびにホウ酸カリウム、炭酸ナトリウムならびに炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸二ナトリウムなどが挙げられる。好適な等張化剤は、デキストラン40、デキストラン70、デキストロース、グリセリン、塩化カリウム、プロピレングリコール、塩化ナトリウムなどであり、眼科用液剤に等価な塩化ナトリウムが、0.9プラスまたはマイナス0.2%の範囲内であるようにする。好適な抗酸化剤ならびに安定化剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チオ尿素などが挙げられる。好適な湿潤剤ならびに清澄化剤としては、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポロキサマー282およびチロキサポルが挙げられる。好適な増粘剤としては、デキストラン40、デキストラン70、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ラノリン、メチルセルロース、ペトロラタム、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースなどが挙げられる。

10

20

【0184】

製剤化の際は、治療薬が剤形に適合性である様式で、かつ薬理学的に有効であるような量で投与される。これらの製剤は、上記の注射用液剤のタイプなど、種々の剤形で容易に投与されるが、薬剤放出カプセルなどもまた使用できる。

【0185】

本文脈では、投与される活性成分の量および組成物の容量は、治療されるホスト動物に依る。投与に必要な活性化化合物の正確な量は担当医の判断に依るもので、各個体に特有である。これらの製剤は、上記の注射用液剤のタイプなど、種々の剤形で容易に投与されるが、薬剤放出カプセルなどもまた使用できる。

30

【0186】

活性成分を分散させるのに必要な組成物の最少容量が一般に用いられる。投与の好適な形態も変わり得るが、先ず化合物を投与し、その結果をモニターしてから、さらに調整した用量をさらに間隔を空けて投与することが典型的であると考えられる。例えば、非経口投与では、静脈内、筋内、皮下またはさらに腹腔内の投与のために、好適に緩衝化した、また必要ならば等張な水溶液が調製されて用いられるであろう。1用量を1mLの等張なNaCl溶液中に溶解させて1000mLの低皮膚融解液に加えるか、または注射の計画部位に注射し得る（例えば、Remington's Pharmaceutical Science 第15版、1035-1038ならびに1570-1580を参照）。

40

【0187】

一定の実施形態において、活性化化合物は経口で投与できる。これは、消化酵素によるタンパク質分解に対して、一般に抵抗性であるか、または抵抗性にされた薬剤に関して考慮される。このような化合物は、ペプチダーゼ分解およびリパーゼ分解を避けるために、化学的にデザイン、または修飾された薬剤；デキストロ右旋性ペプチド；および徐放性カプセル剤におけるペプチド製剤およびリボソーム製剤を含むことが考慮される。

【0188】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒体でもあり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤の使用により、分散剤の場合は必要な粒径の維持により、および界面

50

活性剤の使用により維持することができる。微生物作用の防止は、種々の抗菌剤ならびに抗真菌剤、例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、等張化剤、例えば、糖類または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収延長は、組成物中に吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを用いることによって達成できる。

【0189】

他の投与様式に好適なさらなる製剤としては、座剤が挙げられる。座剤では、伝統的な結合剤および担体としては、例えば、ポリアルキレングリコール類またはトリグリセリド類を挙げることができ；このような座剤は、0.5%から10%、好ましくは1%から2%の範囲で活性成分を含有する混合物から形成することができる。

10

【0190】

経口製剤は通常、例えば、薬剤グレードのマニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、カルボン酸マグネシウムなどの賦形剤を含む。これらの組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、持続放出製剤または散剤の形態をとる。

【0191】

一定の規定された実施形態において、経口医薬組成物は、不活性の希釈剤または同化できる食用の担体を含んでなるか、またはそれらを硬殻または軟殻のゼラチンカプセルに封入できるか、または錠剤に圧縮できるか、またはそれらを食事の食物に直接組み込むことができる。経口での治療投与では、活性化合物を、賦形剤と共に組み込んで、摂取できる錠剤、パッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤などの形態で用いることができる。このような組成物ならびに製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有する。これらの組成物ならびに製剤のパーセンテージは、勿論変わり得るが、約2重量%～約75重量%の間の単位、または好ましくは25重量%～60重量%の間であることが便利であると考えられる。このような治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、好適な用量が得られるような量である。

20

【0192】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などはまた、以下のものを含有してもよい：トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシ澱粉、またはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤またはペパーミント、ウィンターグリーン油またはサクランボ香料などの芳香剤を添加してもよい。剤形がカプセル剤の場合、上記タイプの材料に加えて、液体担体を含有してもよい。コーティング剤として、または用量単位の物理的形態を改変するために、他の種々の材料が存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤を、シェラック、糖または双方でコーティングしてもよい。エリキシルのシロップは、活性化合物、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチルパラベンおよびプロピルパラベン、色素およびサクランボまたはオレンジ香料などの香料を含有してもよい。

30

【0193】

有利なことに、本発明はまた、CCR2アンタゴニストにより寛解することのできる、単球、リンパ球または白血球の集積に関連した疾患または病態を有しているか、または有する危険性のある需要者によって使用されるキットを提供する。このようなキットは、炎症を解くか、減少させるか、または予防するために、上記の剤形などの好適な剤形、ならびにこのような剤形を使用する方法を説明する説明書を含む。この説明書は、当業者に知られた投与様式に従って剤形を投与することを、需要者または医療従事者に指示するであろう。このようなキットは、包装されるか、単一または複数のキット単位で販売されることが有利である。

40

【0194】

本発明は、別個に投与できる活性成分と組み合わせた、本明細書に記載された疾患/病

50

態の治療に関する一態様を有し、また本発明は、キット形態における別個の医薬組成物の組み合わせにも関する。キットは、2つの別個の医薬組成物：本発明の化合物ならびに上記の第二の製剤を含んでなる。キットは、容器（例えば、分割ボトルまたは分割フォイルパッケージ）を含んでなる。キットは典型的には、別個の成分の投与に関する指示を含んでなる。別個の成分が異なる剤形で好ましく投与される場合（例えば、経口と非経口）、異なる投与間隔で投与される場合、または組み合わせられた個々の成分の滴定が処方医により望まれている場合、キット形態は特に有利である。

【0195】

このようなキットの一例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、パッケージ業界でよく知られており、薬剤の単位剤形（錠剤、カプセル剤など）のパッケージに広範に用いられている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで被覆された比較的硬い材料のシートからなる。パッケージ過程時に、プラスチックホイルには窪みが形成される。これらの窪みはパックされる錠剤またはカプセル剤のサイズと形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤を窪みの中に置き、比較的硬い材料のシートを、窪みが形成された方向と反対にあるプラスチックホイルの面でプラスチックホイルに対して密封する。その結果、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートの間の窪みの中に密封される。シートの強度は、手で窪みに圧力をかけることにより窪みの箇所ですべてシートに開口部が形成されて、錠剤またはカプセル剤をプリスターパックから取り出せるような強度であることが好ましい。次いで、錠剤またはカプセル剤を前記開口部から取り出すことができる。

10

20

【0196】

キット上に記憶補助物、例えば、錠剤またはカプセル剤に隣接して数字を提供し、そのことによって、それらの数字が、そのように明記された錠剤またはカプセル剤を服用すべき投薬日に対応するようにすることが望ましい。このような記憶補助物の他の例は、例えば、「第1週、月曜、火曜、...など...第2週、月曜、火曜、...などと、カードに印刷されたカレンダーである。記憶補助物の他の変型は容易に明らかであろう。「一日量」は、所与の日に服用すべき単一の錠剤もしくはカプセル剤、またはいくつかの丸剤またはカプセル剤であり得る。また、第一の化合物の一日量が、一錠または一カプセルからなり、第二の化合物の一日量が数錠または数カプセルからなってもよく、またその逆でもよい。記憶補助物はこれを示す必要がある。

30

【0197】

化合物の生物学的活性

本明細書に記載された使用に関する本明細書に記載された化合物の適性は、当該技術分野で知られた方法およびアッセイによって判定することができる。以下の試験が有利であることが判明している。

【0198】

ケモタキシスに作用する化合物の能力を判定するために、以下の2つの様式におけるアッセイを用いることができる。

【0199】

ボイデンチャンバーを用いる方法：0.1%のBSAを有するRPMI中で細胞を2回洗浄し、5%のCO₂中、37℃でRPMI 0.1% BSA中、2時間飢餓状態にする。飢餓状態にした後、RPMI 0.1% BSA中、細胞を1×10⁶細胞/mLで再懸濁する（いくつかの場合、アッセイに使用できる最適な細胞数を調べるために、細胞密度は変えることができる）。孔径8 μmのフィルターを有するボイデンチャンバー装置の上部ウェル内に、約1×10⁵細胞/100 μLの細胞を加える。RPMI 0.1% BSA中、ケモタキシスファクターを指示された濃度に希釈し、この混合物の200 μLをボイデンチャンバー装置の下部ウェル内に加える。5%のCO₂中、37℃で2時間後、上部チャンバーに残っている細胞を取り出す。フィルターの下部面における移動した細胞をメタノールで固定し、15%ギムザで染色する。細胞を10個の強拡大視野でカウントする。

40

50

【0200】

ニューロブローブを用いる方法：0.1%のBSAを有するRPMI中で細胞を2回洗浄し、5%のCO₂中、37℃でRPMI 0.1%BSA中、2時間飢餓状態にする。飢餓状態にした後、RPMI 0.1%BSA中、細胞を1×10⁶細胞/mLで再懸濁し、1μg/mLのカルセインAMで、5%のCO₂中、37℃で30分間染色する。染色した細胞をPBSで2回洗浄し、RPMI 0.1%BSA中、細胞を1×10⁶細胞/mLで再懸濁する。孔径8μmのフィルターを有する96ウェルのニューロブローブプレートの上部チャンバー内に、約25μLの細胞を加える。RPMI 0.1%BSA中、ケモタキシスファクターを指示された濃度に希釈し、この混合物の30μLを96ウェルのニューロブローブプレートの下部チャンバー内に加える。5%のCO₂中、37℃で2時間後、上部チャンバーに残っている細胞を取り出し、PBSで1回すすぐ。フィルターの低部面および低部チャンバーにおける移動した細胞を、Cytofluorにより450～530において測定した蛍光値として判定する。

10

【0201】

CCR2に結合し、MCP-1結合を阻止するか化合物の能力を判定するためには、以下のアッセイが有用である。信頼性および再現性を調べるために、本アッセイにCCR2を過剰発現するヒト組換えCHO-K1細胞を用いる。1%のDMSO、25mMのHEPES pH7.4、1mMのCaCl₂、0.5%のBSA、5mMのMgCl₂、0.1%のアジ化ナトリウムの存在下で細胞と共に増加濃度のアンタゴニストをインキュベートする。化合物の効力は、受容体に結合する¹²⁵I-標識MCP-1(1nM)の能力の減少量の関数として算出される。得られた結果の有効性を確認するために、各アッセイの積分部分として参照基準を操作した。存在する場合のIC₅₀値は、Data Analysis Toolbox (MDL Information Systems, San Leandro, CA, USA)を用い、非線形、最小二乗回帰分析によって測定する。阻害定数K_iが与えられる場合、K_i値は、試験した化合物の実測IC₅₀、アッセイに用いられた放射性リガンドの濃度、そのリガンドのK_Dに関する実績値(MDS Pharma Servicesにおいて実験的に得られた)を用い、ChengとPrusoffの等式(Cheng, Y., Prusoff, W. H., Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973)を用いて、K_i値を算出する。競合結合曲線の勾配を規定するヒル係数(n_H)が与えられる場合、それは、Data Analysis Toolboxを用いて算出される。ヒル係数が、1.0を超えて有意に異なる場合は、結合置換が単一の結合部位との質量作用の法則に従っていないことを示唆している。IC₅₀、K_i、および/またはn_Hのデータが平均値の標準誤差(SEM)なしで与えられている場合、データは定量には不十分であり、与えられた値(K_i、IC₅₀、n_H)は、それに応じて解釈すべきである。

20

30

【0202】

本発明の化合物の効力は、所与のアンタゴニストの効力が、細胞膜または細胞全体に対する放射標識したGTPの結合において見られる阻害によって評価される(GTP S)アッセイを用いて、さらに判定することができる。用量応答曲線および予測IC₅₀値を得るために、化合物は二重に(n=2)いくつかの濃度で試験する。アッセイ緩衝液は、20mMのHEPES pH7.4; 100mMのNaCl、10μg/mLのサポニン、1mMのMgCl₂である。アッセイは、氷上で解凍した膜上で実施し、アッセイ緩衝液中で希釈して、250μg/mL(5μg/20μL)とし、氷上に保持する。5μMのGDPの20μL(最終1μM)。増加濃度のアンタゴニスト10μLを、20μLの膜(5μg)と共にOptiplate (Perkin Elmer)のウェルに連続的に加え、室温で15分間、予備インキュベートする。これに、10μLのアッセイ緩衝液またはEC₈₀(10×)で参照アゴニスト(MCP-1 R & D Systems, 279-MC)、20μLのGTPγS(最終0.1nM)、20μLのPVT-WGAビーズ(Amersham, RPNQ001)。アッセイ緩衝液中で希釈した対照アンタゴニストRS 102895 (Tocris, 2089)を、参照として各

40

50

アッセイに用いる。プレートをトップシールで被覆し、オービタルシェーカー上に2分間置き、室温で30分間インキュベートし、2000rpmで10分間遠心分離し、室温で2時間インキュベートし、Top Count (Packard)で1分間カウントする。

【0203】

以下のスキーム、実施例および生物学的データは、本発明の例示を目的として示すものであって、本発明の範囲または趣旨を限定する意図はない。

【0204】

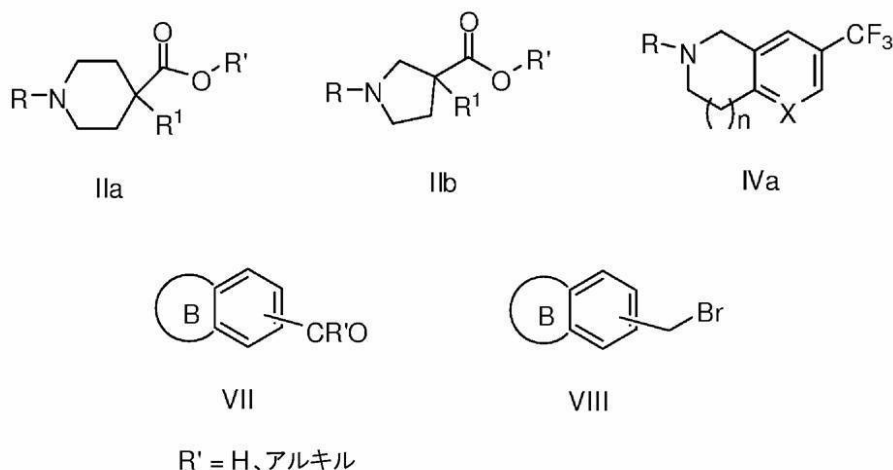
化合物の調製

本発明の化合物は、以下のスキームに記載されたように調製することができる。出発物質は、市販のものであるか、または記載される文献の既知の手法により、あるいは説明したとおり、作製される。本発明は、上記に定義された式Iの化合物を調製するための手法を提供し、それらは、式(II)、式(III)、式(IV)、式(VI)、および式(VII)の中間体を組立てる種々の手順を含んでなる。

10

【0205】

【化39】



20

式中Bおよび R^1 は、式Iに定義されたとおりであり、XおよびYは、CまたはNR'であり得、R'は、Hまたはアルキルであり、Rは、水素または保護基を表す。

30

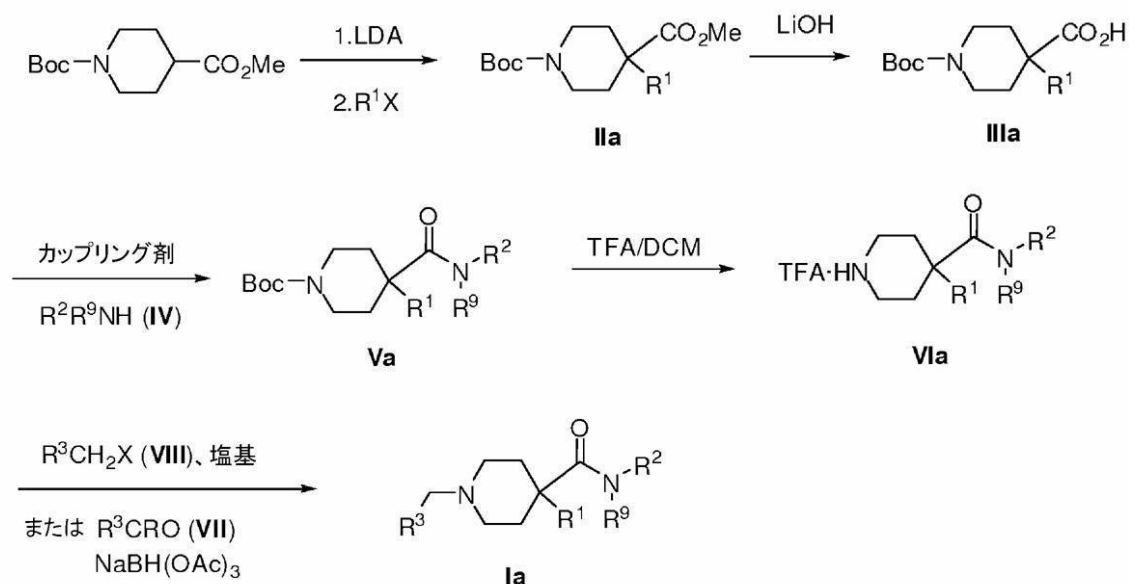
【0206】

中間体II、III、IV、V、VI、VIIおよびVIIIIを用いることにより標的分子IaおよびIbを調製するための一般的手法は、スキーム1およびスキーム2に略述されている。触媒DMA Pを用いるか、または用いずに、HOBt/EDCI、PyBrop/EDCIなどの活性化剤を用いる標準的なアミド結合形成下で酸(III)とアミン(VI)とのカップリングにより、中間体VaおよびVbを得る。Boc保護基の除去によりアミン(VI)が得られる。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、アルデヒドまたはケトン(VII)による還元的アミノ化により、最終的に化合物Iが得られる。高温下、DIEAまたはTEAなどの有機塩基と結合した K_2CO_3 または Cs_2CO_3 などの塩基存在下、アミン(VI)とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールとのアルキル化によっても式Iの化合物が得られる。この方法から生成した鏡像異性体、ジアステレオマー、シス/トランス異性体の混合物は、分離の性質に依って、キラル塩技法、順相、逆相またはキラルカラムを用いるクロマトグラフィーにより、単一成分に分離することができる。

40

【化 4 0】

スキーム 1



(X = Cl, Br または I)
(R = H, アルキル)

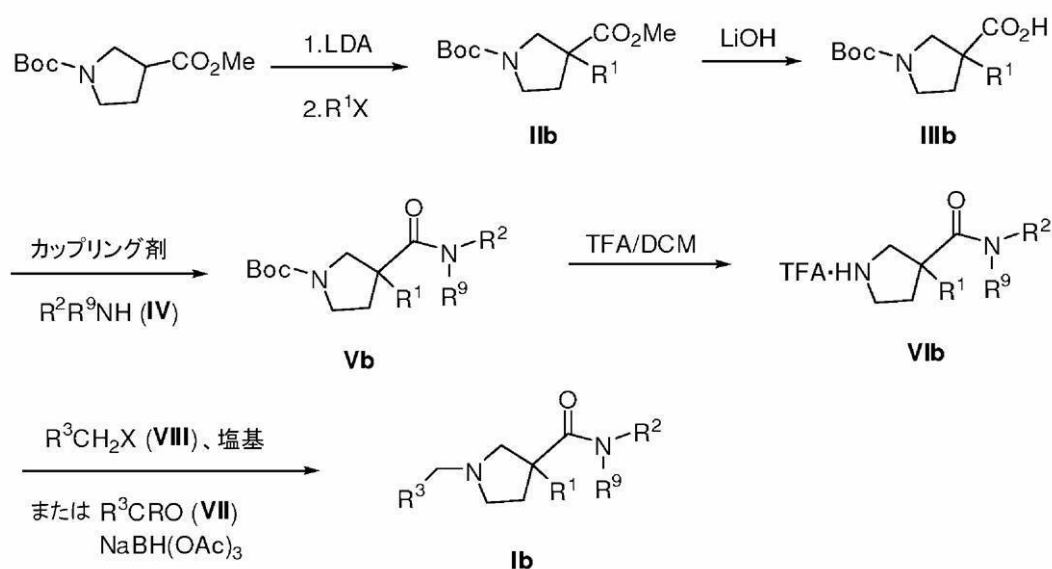
R² および R⁹ は、一緒に結合して環を形成することができる

10

20

【化 4 1】

スキーム 2



(X = Cl, Br または I)
(R = H, アルキル)

R² および R⁹ は、一緒に結合して環を形成することができる

30

40

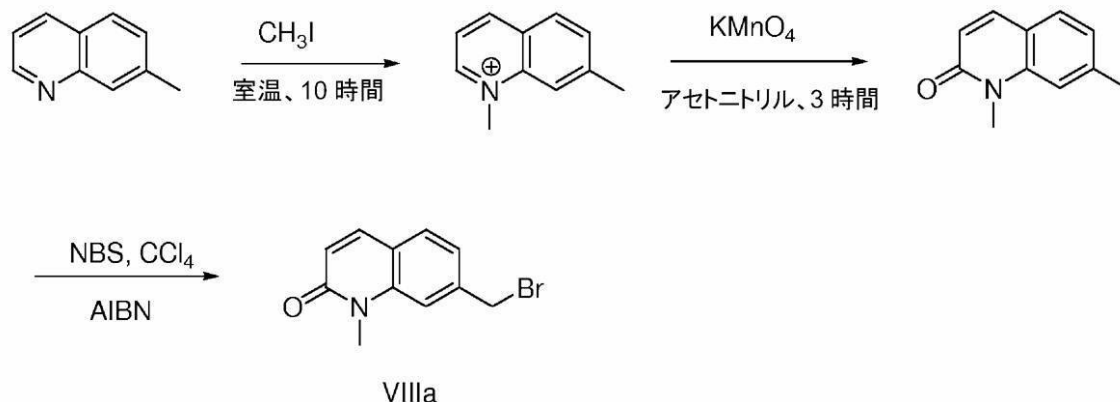
【0207】

中間体 VII Ia、VII bを調製するための手法は、スキーム 3 に図示している。中間体 (VII Ia) である 7 - (プロモメチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オンは、文献の手法 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (4), 874 - 878; 2007) に従って調製する。

50

【化 4 2】

スキーム 3



10

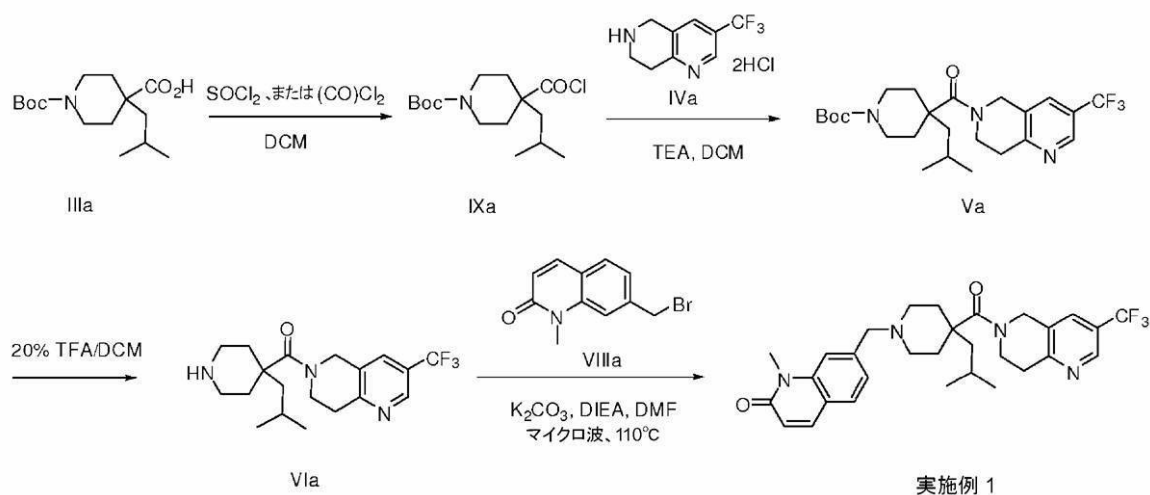
【0208】

3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン (IVa) の合成は、文献に報告されている (国際公開第 2005 / 105092 号パンフレット)。実施例 1 および 3 の標的分子に関する調製法は、スキーム 4 および 5 に図示している。HOBt / EDCI などの活性化剤を用いる標準的なアミド結合形成で酸 (III) とアミン (IV) とのカップリングでは、中間体 Va および Vb を得ることができなかった。そこで塩化チオニルを用いて酸 (III) を酸クロリド (IX) に変換し、次いでトリエチルアミンの存在下、アミン (IV) とのカップリング反応を行う別法を実施した。DCM 中 20 % TFA による Boc 保護基の除去によりアミン (VI) を得た。K₂CO₃ および DIEA の存在下、中間体 (VIIIa) によるアミン (VI) のアルキル化は、マイクロ波装置中 110 °C で実施して実施例 1 および 3 を得た。

20

【化 4 3】

スキーム 4

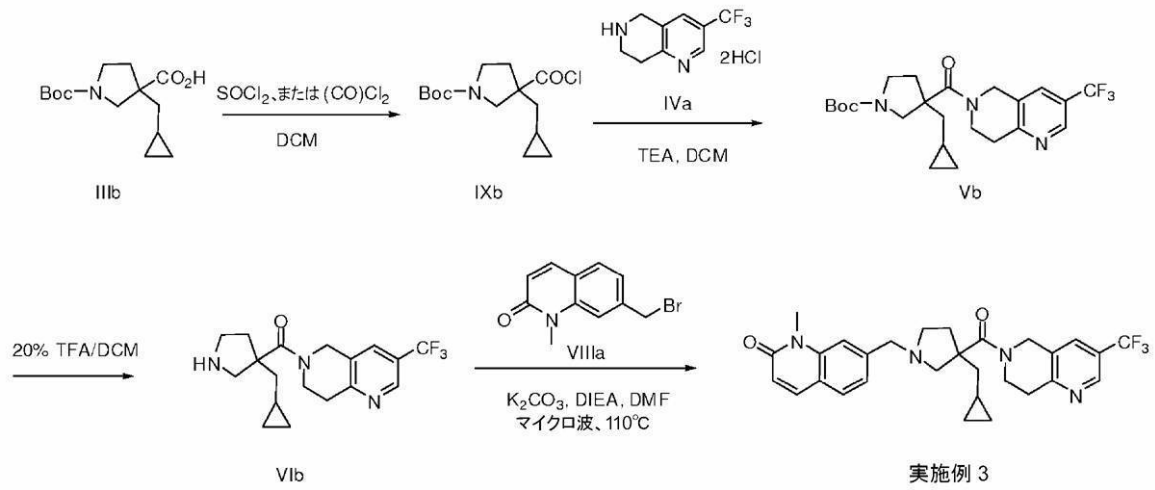


30

40

【化 4 4】

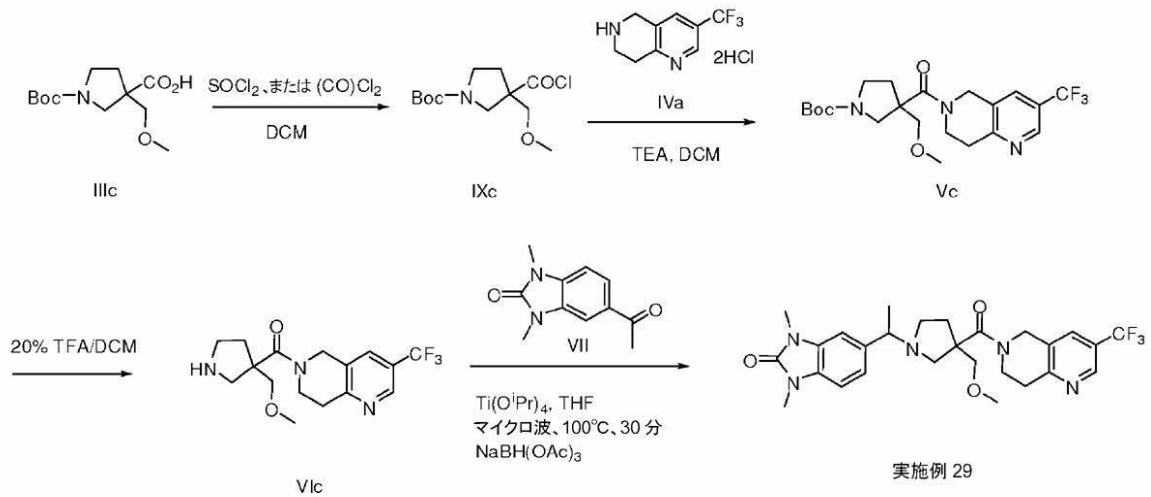
スキーム 5



10

【化 4 5】

スキーム 6

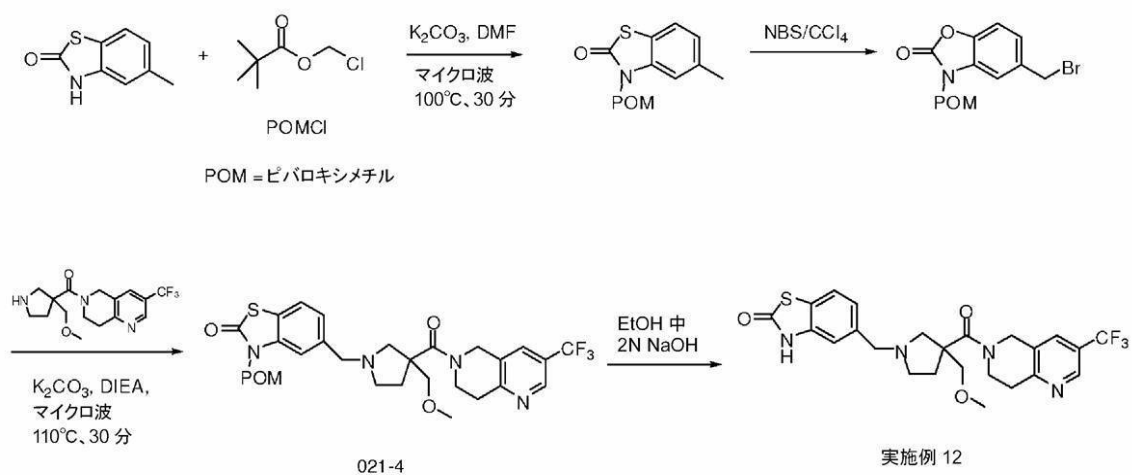


20

30

【化 4 6】

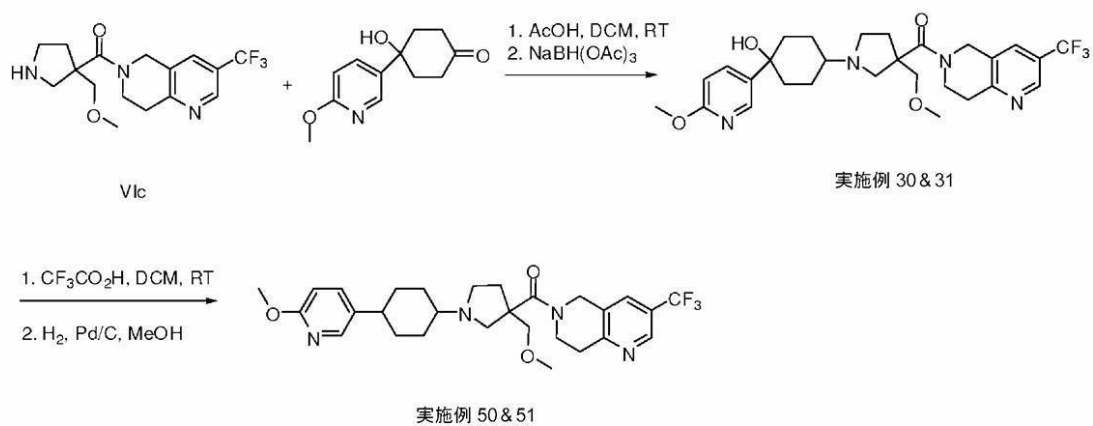
スキーム 7



10

【化 4 7】

スキーム 8

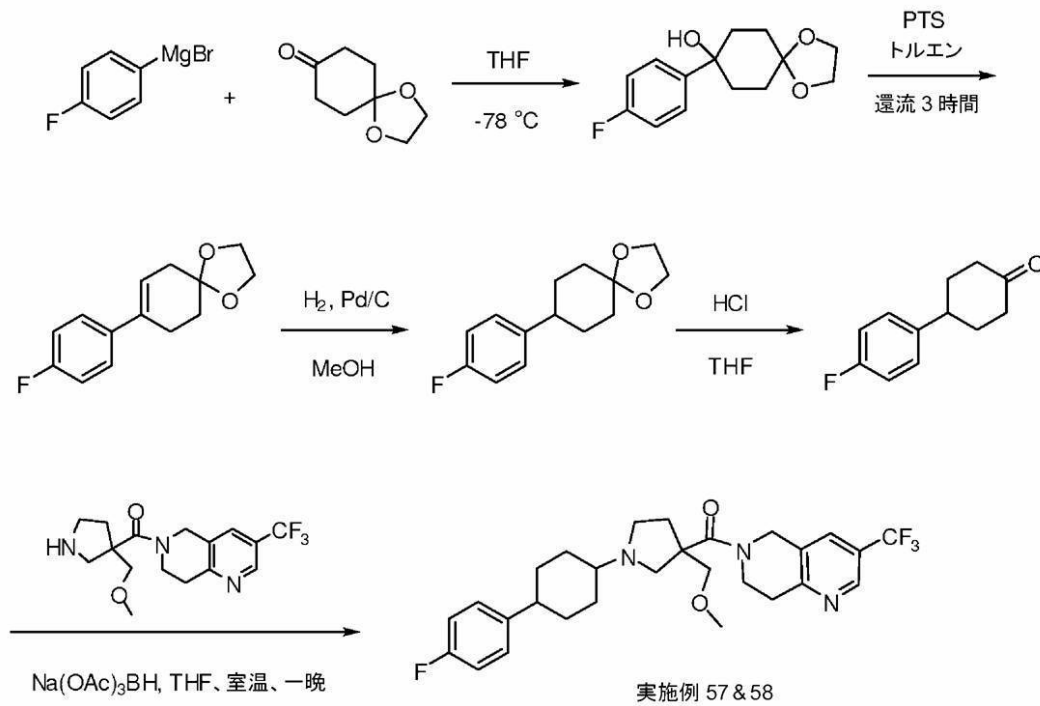


20

30

【化 4 8】

スキーム 9

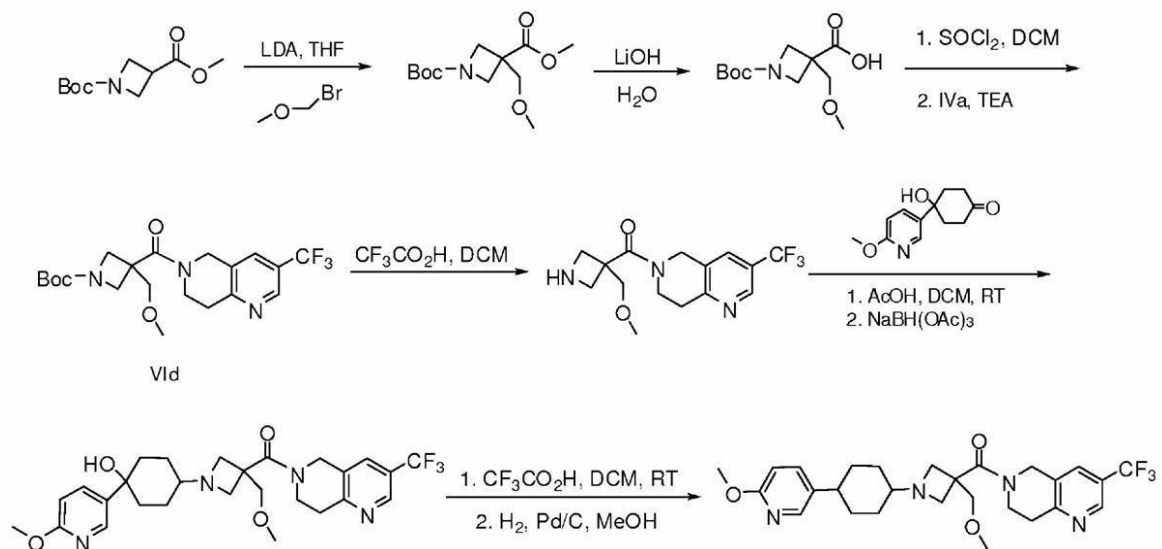


10

20

【化 4 9】

スキーム 10



30

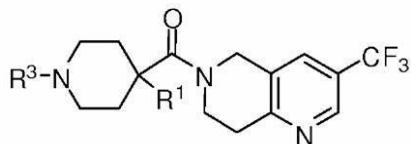
40

【実施例】

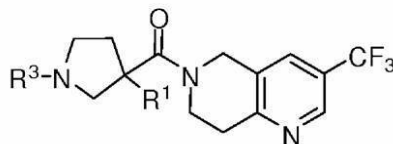
【0209】

式 I a および I b により包含される化合物を製造する代表的な手法を下記に提供する：

【化 5 0】



Ia



Ib

【0210】

10

A : エステルのアルキル化の一般的手法 (スキーム 1 またはスキーム 2 のステップ 1)
 テトラヒドロフラン (THF) 中 - 78 に冷却した Boc 保護ピペリジン - 4 - カルボキシレートまたはピロリジン - 3 - カルボキシレート (1 当量) の溶液に、新鮮に調製したリチウムジイソプロピルアミド (LDA) (1 当量) の溶液を加えた。この溶液を - 78 で 15 分間、0 で 45 分間攪拌した。適切なハロゲン化アルキルを加えて一晩攪拌を続けた。粗製物を、ISCO システム上のシリカクロマトグラフィー (5 ~ 10 % の EtOAc / ヘキサン) により精製し、式 I I a または I I B の化合物を 50 ~ 75 % 収率で回収した。

【0211】

20

B : けん化の一般的手法 (スキーム 1 またはスキーム 2 のステップ 2)
 エステル I I a または I I b (1 当量) を、MeOH / H₂O / THF (2 . 5 / 2 . 5 / 1 . 0) の混液中 LiOH または KOH (10 当量) と共に 90 で 2 ~ 16 時間加熱した。この溶液を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで洗浄して未反応のエステルを除いた。分離された水層を、1 M HCl により pH 4 の酸性にしてから、酢酸エチル (x 3) で抽出した。溶媒除去および / または 5 % MeOH / DCM 中シリカクロマトグラフィーによる精製後、式 I I I a または I I I b の生成物を集めた。

【0212】

30

C : アミド形成の一般的手法 (スキーム 4 および 5 内のステップ 1 および 2)
 ジクロロメタン (DCM) 中の酸 I I a または I I b (1 当量) に、DCM 溶液中の 2 M の塩化オキサリルまたは SOCl₂ (3 当量) および数滴のジメチルホルムアミド (DMF) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。DCM 中 I V a (1 当量) およびトリエチルアミン (2 . 6 当量) の溶液に、0 でこの生成物を加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、DCM で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液と水とで洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物を回収した。

【0213】

40

D : Boc 基を除去する一般的手法 (スキーム 1 またはスキーム 2 のステップ 4)
 Boc 保護アミン V a または V b (1 当量) を、DCM 中 0 で攪拌し、トリフルオロ酢酸 (TFA) をゆっくりと加えた。トリフルオロ酢酸 (TFA) の添加直後、氷浴を除去した。得られた溶液を室温で 1 . 5 時間攪拌してから、少量のイソプロピルアルコールを加えた。この溶液の減圧濃縮により、無保護のアミン V I a または V I b がトリフルオロ酢酸塩として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。化合物 V I a または V I b は、標準的な塩基性後処理 (重炭酸ナトリウム溶液) により遊離塩基に変換することができる。

【0214】

50

E : 還元的アミノ化の一般的手法 (スキーム 1 またはスキーム 2 のステップ 5)
 DCM / MeOH (1 : 2) 中、アルデヒドまたはケトン V I I (1 当量) 、酢酸 (1 . 5 当量) およびアミン V I (1 . 2 ~ 1 . 5 当量) を、室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 ~ 3 当量) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒の減圧濃縮後、生じた残渣を酢酸エチルに溶解してから、水とブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製物を、ISCO システム上でシリ

カクロマトグラフィー、または逆相分取 H P L C により精製して、95%超の純度で所望の最終生成物 I を得た。

【0215】

F：ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジルによるアルキル化の一般的手法（スキーム 1 またはスキーム 2 のステップ 5）

D M F 中、ピペリジンまたはピロリジン V I（1 当量）、ハロゲン化アルキル / ベンジル V I I I（1.2 当量）、ジイソプロピルエチルアミン（1.5 当量）および炭酸カリウム（2.5 当量）の混合物を、マイクロ波装置（P e r s o n a l C h e m i s t r y E m r y s（商標）O p t i m i z e r マイクロ波反応器）内において 110 で約 20～30 分間照射した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を合わせて、ブライン（×3）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗製物を、I S C O システム上でカラムクロマトグラフィー（遊離塩基としての最終生成物）、または逆相分取 H P L C により精製して、95%超の純度で所望の最終生成物 I をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0216】

G：ベンジル臭素化の一般的手法（スキーム 3）

20 mL の C C l₄ 中 1,7-ジメチルキノリン-2(1H)-オン（5 当量）の溶液に、アゾビス（イソブチロニトリル）（A I B N）（1 当量）および N-プロモスクシンアミド（1 当量）を加えた。この溶液を 80 で 6 時間攪拌した。生成物を D C M で抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物を蒸発乾固し、シリカクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物を得た。

【0217】

H：還元的アミノ化の一般的手法（スキーム 6 のステップ 4）

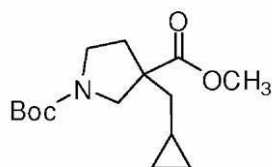
V I c（1 当量）、適切なケトン（1 当量）および T i（O i P r）₄（1.25 当量）に対し、マイクロ波装置（P e r s o n a l C h e m i s t r y E m r y s（商標）O p t i m i z e r マイクロ波反応器）内において 100 で 30 分間照射した。反応混合物を冷却し、N a B H（O A c）₃（3 当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解してから、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層をブラインで洗浄してから、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗製物を、逆相分取 H P L C により精製して、95%超の純度で所望の最終生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0218】

中間体 I I b

1-t-ブチル 3-メチル 3-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート

【化 5 1】



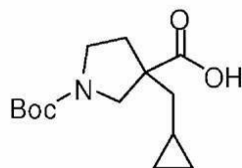
スキーム 2 と関連して記載された一般的手法 A に従って標題化合物を調製した。¹H N M R（400 M H z、C D C l₃）： 3.93 - 3.77（m、1 H）、3.72（s、3 H）、3.45 - 3.22（m、3 H）、2.45 - 2.32（m、1 H）、1.89 - 1.79（m、1 H）、1.65 - 1.59（m、2 H）、1.48（s、9 H）、0.67 - 0.57（m、1 H）、0.48 - 0.42（m、2 H）、0.06 - 0.01（m、2 H）；M S（E S I）m / z：C₁₅H₂₅N O₄に関する計算値：283.2；実測値：306（M + N a）⁺。

【 0 2 1 9 】

中間体 I I I b

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - カ
ルボン酸

【化 5 2】



10

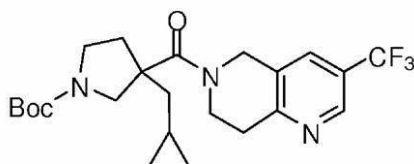
スキーム 2 と関連して記載された一般的手法 B に従って標題化合物を調製した。1 - t - ブチル 3 - メチル 3 - (シクロプロピルメチル)ピロリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (1.00 g、3.5 mmol) を、2 mL n o M e O H に溶解し、2 mL の H₂O 中の K O H (0.59 g、10.6 mmol) 溶液を加えた。反応混合物を、130 °C で 30 分間マイクロ波処理した。メタノールを蒸発させ、この残渣に 10 mL の 10 % K H S O₄ 溶液を加えた。この酸を、E t O A c (2 × 20 mL) で抽出した。有機フラクションを合わせて N a₂ S O₄ で乾燥し；溶媒の蒸発により、0.98 g の所望の生成物を橙色油として得られ、放置すると結晶化した (定量的収率)。¹ H N M R (400 MHz、C D C l₃) : 3.81 - 3.93 (m、1 H)、3.36 - 3.44 (m、2 H)、2.28 (d、1 H)、2.33 - 2.46 (m、1 H)、1.83 - 1.91 (m、1 H)、1.60 - 1.70 (m、2 H)、1.45 (s、9 H)、0.62 - 0.75 (m、1 H)、0.42 - 0.50 (m、2 H)、0.05 - 0.12 (m、2 H) ; M S (E S I) m / z : C₁₄ H₂₃ N O₄ に関する計算値 : 269.2 ; 実測値 : 292 (M + N a)⁺。

【 0 2 2 0 】

中間体 V b

t - ブチル 3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 5 3】



スキーム 5 と関連して記載された一般的手法 C に従って標題化合物を調製した。16 mL の CH_2Cl_2 中、1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (シクロプロピルメチル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 III b (300 mg、1.11 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.24 mL、3.34 mmol) と 2 滴の DMF とを加えた。この混合物を、室温で約 1 ~ 2 時間攪拌した。溶媒の留去後、残渣を CH_2Cl_2 (13 mL) に再溶解し、次いで 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン塩酸塩 (IV a) (320 mg、1.16 mmol) およびトリエチルアミン (0.78 mL、5.5 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、LC - MS 分析により、反応の終了が示された。この混合物を水 (× 2) とブライン (× 3) とで洗浄した。溶媒の蒸発後、粗製残渣を、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、300 mg (60% 収率) の所望の生成物を得た。MS (ESI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

40

50

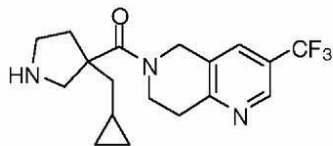
$C_{30}F_3N_3O_3$ に関する計算値：453.2；実測値：453.7 (M + Na)⁺。

【0221】

中間体 V I b

(3-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-3-イル)(3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メタノン

【化54】



10

スキーム5と関連して記載された一般的手法Dに従って標題化合物を調製した。t-ブチル3-(シクロプロピルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-6-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレートを8mLのCH₂Cl₂に溶解し、次いでこの溶液に2mLのTFAを室温で加えた。反応混合物を4時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。所望の生成物をさらに次のステップに適用することなくTFA塩として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.78(s, 1H)、7.82-7.78(m, 1H)、6.86(brs, 1H)、4.88(dd, 2H)、3.98(m, 3H)、3.42(d, 1H)、3.33(m, 1H)、3.22(brs, 2H)、2.63(m, 1H)、2.20(m, 1H)、2.01-1.73(m, 3H)、0.68(s, 1H)、0.53(brs, 2H)、0.066(m, 2H); MS(ESI)m/z: C₁₈H₂₂F₃N₃Oに関する計算値: 353.2; 実測値: 354.1 (M + H)⁺。

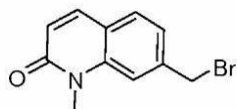
20

【0222】

中間体 V I I I a

7-(プロモメチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン

【化55】



30

スキーム3と関連して記載された一般的手法Gに従って標題化合物を調製した。7-メチルキノリン(3g、20.95mmol)を20mLのヨウ化メチルに溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を30mLのアセトニトリルに溶解し、KMnO₄(6.62g、41.90mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を1時間攪拌したが、その間、紫色が茶色に変化した。メタ重亜硫酸ナトリウムの飽和溶液を注意深く加えた。次に10%HClを加え、ジクロロメタンで抽出した。溶媒をNa₂SO₄で乾燥し、ロータリーエバポレータにより蒸発させた。粗製物を、ISCOフラッシュクロマトグラフィー(1~4%CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製して2.75g(76%)の純粋産物を生成した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 7.63(d, 1H)、7.43(d, 1H)、7.20(s, 1H)、7.12(d, 1H)、6.61(d, 1H)、3.75(s, 3H)、2.57(s, 3H); MS(ESI)m/z: C₁₁H₁₁N₁Oに関する計算値: 173.21; 実測値: 173.2 (M)⁺。

40

【0223】

20mLのCCl₄中、1,7-ジメチルキノリン-2(1H)-オン(1.2g、6.92mmol)の溶液に、AIBN(0.227g、1.38mmol)およびN-ブ

50

ロモスクシンアミド (1 . 2 3 g、6 . 9 2 mmol) を加えた。この溶液を 8 0 ℃ で 6 時間攪拌した。生成物をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。生成物を蒸発乾固し、ISCO システム (1 ~ 4 % CH_2Cl_2 / CH_3OH) により精製して 1 . 2 5 g (7 2 %) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz、 CDCl_3) : 7 . 6 4 (d、1 H)、7 . 5 3 (d、1 H)、7 . 3 8 (s、1 H)、7 . 2 7 (d、1 H)、6 . 7 3 (d、1 H)、4 . 6 0 (s、2 H)、3 . 7 3 (s、3 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ に関する計算値 : 2 5 2 . 1 1 ; 実測値 : 2 5 2 . 1 (M)⁺。

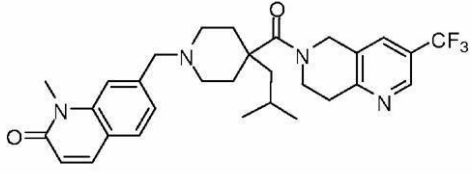
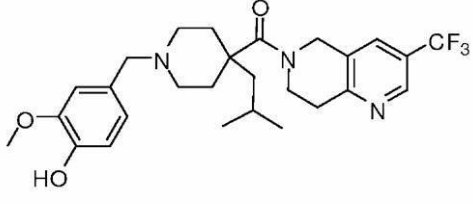
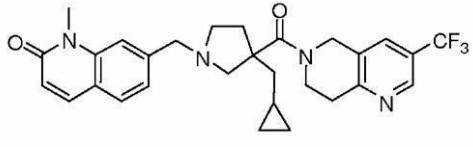
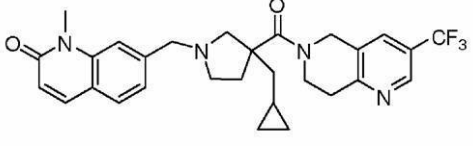
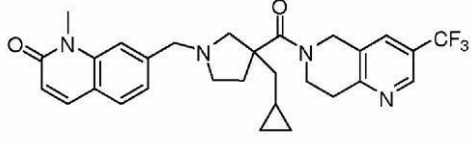
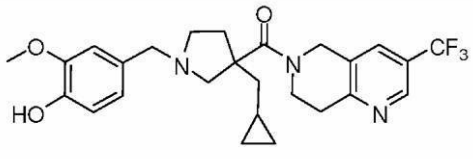
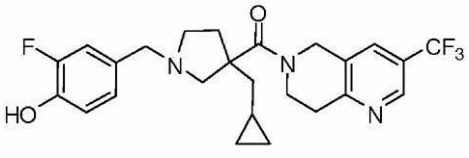
【 0 2 2 4 】

一連の化合物は、上記の手法に基づいて合成した。化合物の構造および MS 特性が、入手できる場合、表 1 に要約する :

【 0 2 2 5 】

【表 1】

表 1

実施例 番号	構造	m/z	分子量 計算値	合成法
1		541.2	540.3	スキーム 4
2		506.1	505.3	スキーム 4
3		525.2	524.2	スキーム 5
4,5	 (鏡像異性体 I)	525.2	524.2	スキーム 5
4,5	 (鏡像異性体 II)	525.2	524.2	スキーム 5
6		490.1	489.2	スキーム 5
7		478.1	477.2	スキーム 5

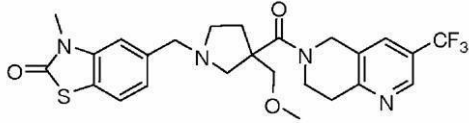
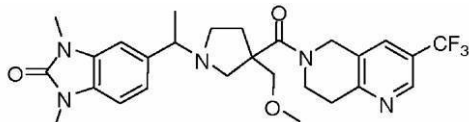
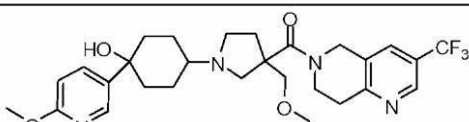
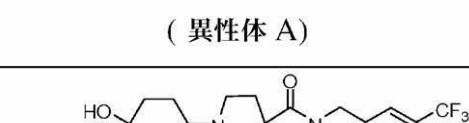
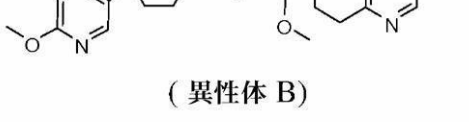
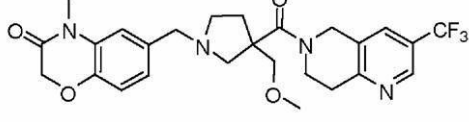
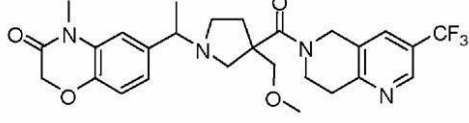
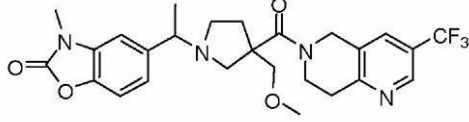
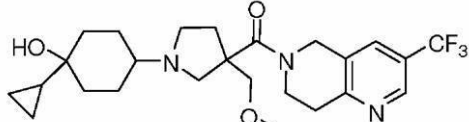
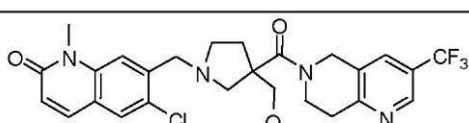
10

30

【表 3】

実施例 番号	構造	m/z	分子量 計算値	合成法
18		559	558.3	スキーム 8
19		539.4	538.3	スキーム 5
20		541.4	540.3	スキーム 5
21		561.3	560.2	スキーム 5
22		525.1	524.2	スキーム 5
23		515.1	514.2	スキーム 5
24		517.2	516.2	スキーム 5
25		515	514.2	スキーム 5
26, 27	 (鏡像異性体 I)	515	514.2	スキーム 5
26, 27		515	514.2	スキーム 5

【表 4】

実施例 番号	構造	m/z	分子量 計算値	合成法
	(鏡像異性体 II)			
28		521.1	520.2	スキーム 5
29		532.0	531.3	スキーム 6
30, 31	 (異性体 A)	549.2	548.3	スキーム 8
30, 31	 (異性体 B)	549.2	548.3	スキーム 8
32		519.3	518.2	スキーム 5
33		533.2	532.2	スキーム 6
34		519.2	518.2	スキーム 6
35		482.2	481.3	スキーム 8
36		549	548.2	スキーム 5
37		539	538.2	スキーム 5

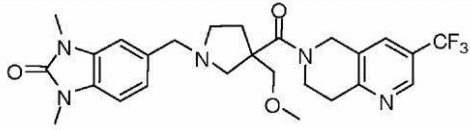
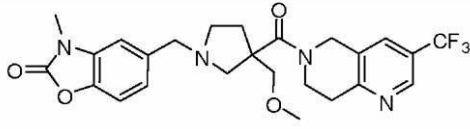
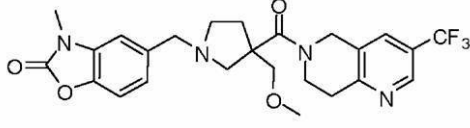
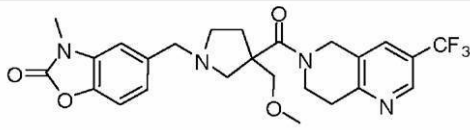
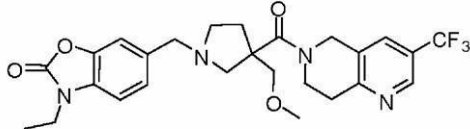
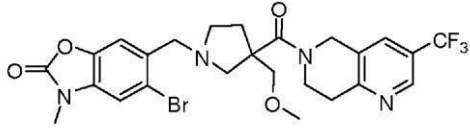
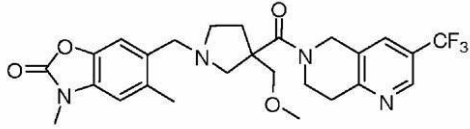
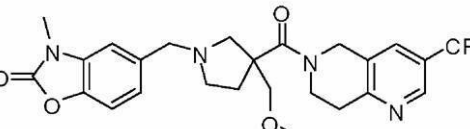
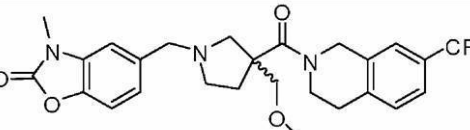
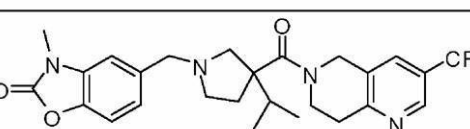
10

20

30

40

【表 5】

実施例 番号	構造	m/z	分子量 計算値	合成法
38		518	517.2	スキーム 5
39		505.1	504.2	スキーム 5
40,41	 (鏡像異性体 I)	505.1	504.2	スキーム 5
40,41	 (鏡像異性体 II)	505.1	504.2	スキーム 5
42		519.2	518.2	スキーム 5
43		583.2	582.11	スキーム 5
44		519.2	518.2	スキーム 5
45		519.2	518.53	スキーム 5
46		504.2	503.51	スキーム 5
47		503.1	502.53	スキーム 5

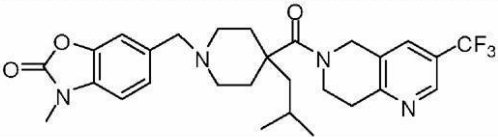
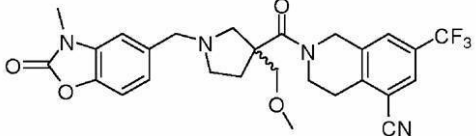
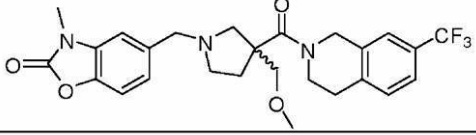
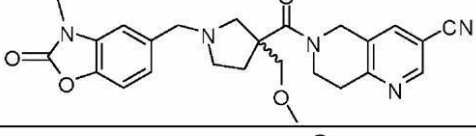
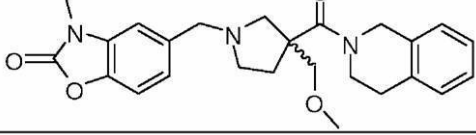
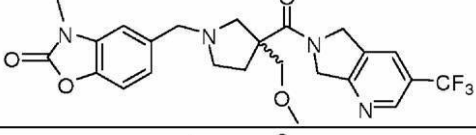
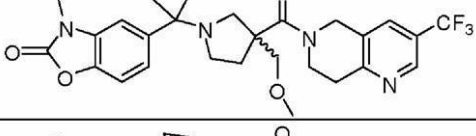
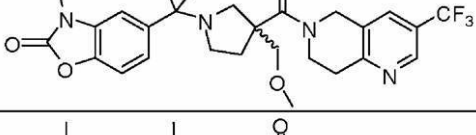
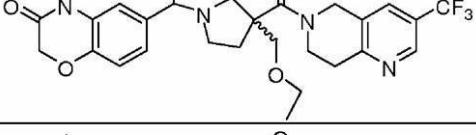
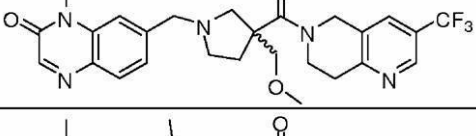
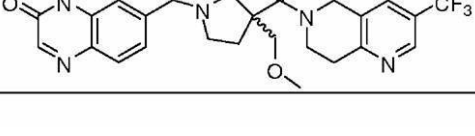
10

20

30

40

【表 7】

実施例 番号	構造	m/z	分子量 計算値	合成法
59		531.2	530.58	スキーム 4
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 6
--		--	--	スキーム 6
--		--	--	スキーム 6
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 6

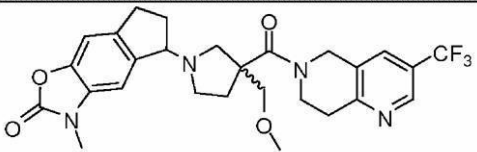
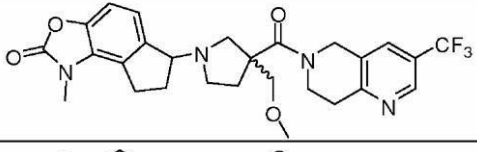
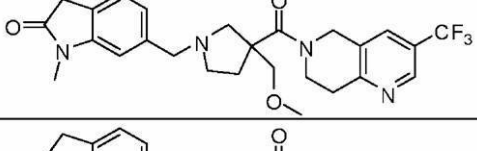
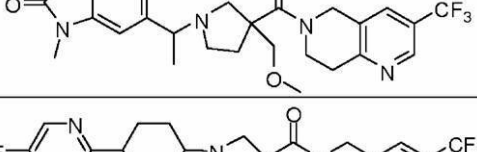
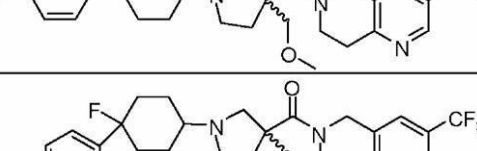
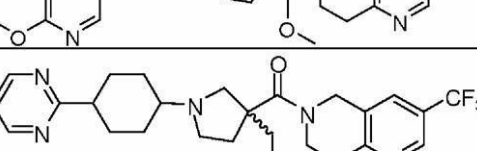
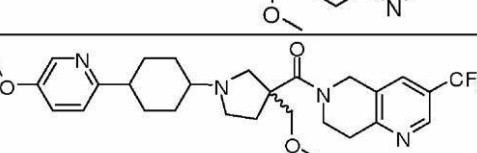
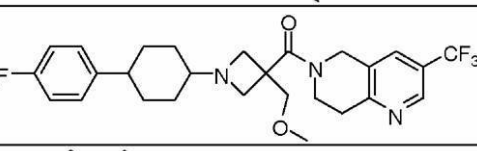
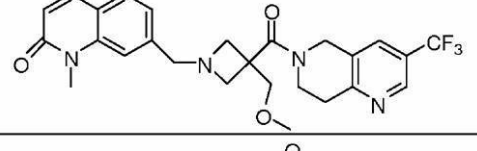
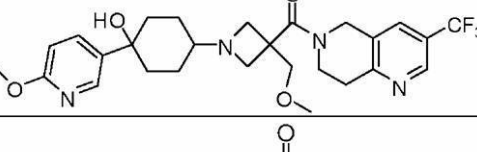
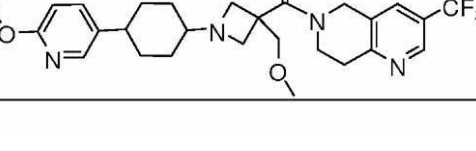

10

20

30

40

【表 8】

実施例 番号	構造	m/z	分子量 計算値	合成法
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 5
--		--	--	スキーム 6
--		--	--	スキーム 8
--		--	--	スキーム 8
--		--	--	スキーム 8
--		--	--	スキーム 8
--		--	--	スキーム 8
--		--	--	スキーム 10
--		--	--	スキーム 10
--		--	--	スキーム 10

10

20

30

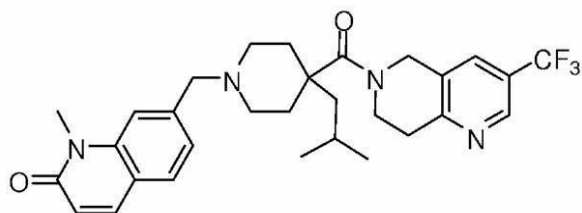
40

【 0 2 3 3 】

実施例 1

50

7 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン
【化 5 6】



10

スキーム 4 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した：DMF (2 mL) 中、(4 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン V I a (56 mg、0 . 094 mmol)、中間体 V I I I a (25 mg、0 . 098 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (70 μ L、0 . 39 mmol) および炭酸カリウム (33 mg、0 . 235 mmol) の混合物を、マイクロ波装置 (Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器) 内で 110 $^{\circ}$ C で 30 分間照射した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層をブライン ($\times 3$) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して減圧濃縮した。粗製物を、逆相分取 HPLC により精製して、所望の最終生成物を 95 % 超の純度でトリフルオロ酢酸塩 (36 . 2 mg、71 % 収率) として生成した： ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8 . 72 (br s、1 H)、8 . 07 (s、1 H)、7 . 94 (d、1 H)、7 . 79 (d、1 H)、7 . 72 (s、1 H)、7 . 39 (d、1 H)、6 . 74 (d、1 H)、4 . 96 (m、2 H)、4 . 41 (s、2 H)、4 . 04 (s、2 H)、3 . 75 (s、3 H)、3 . 46 (d、2 H)、3 . 11 (m、4 H)、2 . 69 - 2 . 65 (m、2 H)、1 . 70 (m、5 H)、0 . 81 (m、6 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ に関する計算値 : 540 . 3 ; 実測値 : 541 . 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

20

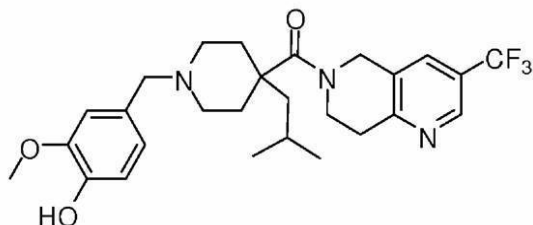
30

【 0 2 3 4 】

実施例 2

(1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 4 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン

【化 5 7】



40

スキーム 4 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (2 . 0 mg、4 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8 . 72 (s、1 H)、8 . 08 (s、1 H)、7 . 02 (s、1 H)、6 . 48 (d、1 H)、6 . 90 - 6 . 81 (m、2 H)、4 . 13 (s、2 H)、4 . 02 (d、2 H)、3 . 89 (d、2 H)、3 . 86 (s、3 H)、3 . 40 (d、2 H)、3 . 10 (m、2 H)、3 . 02 (m、2 H)、2 . 65 (d、2 H)、1 . 67 (m、5 H)、0 . 82 (m、6 H) ; MS (E

50

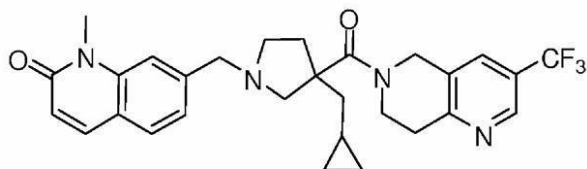
SI) m/z : $C_{27}H_{34}F_3N_3O_3$ に関する計算値: 505.3; 実測値: 506.1 ($M+H$)⁺。

【0235】

実施例 3

7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン

【化 58】



10

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (9.1 mg、39% 収率): 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): 8.71 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.95 (d、1H)、7.82 (d、1H)、7.79 (s、1H)、7.46 (d、1H)、6.75 (d、1H)、4.85 (m、2H)、4.57 (q、2H)、3.96 (brs、2H)、3.78 (s、3H)、3.60 (brs、1H)、3.44 (brs、1H)、3.12 (s、2H)、2.55 (m、2H)、2.00 (s、2H)、1.84 (m、2H)、0.54 (s、1H)、0.42 (s、2H)、0.05 (m、2H); MS (ESI) m/z : $C_{29}H_{31}F_3N_4O_2$ に関する計算値: 524.2; 実測値: 525.2 ($M+H$)⁺。

20

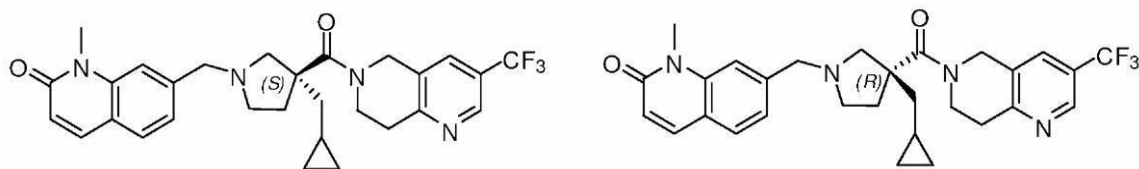
【0236】

実施例 4 および 5

(S) - 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オンおよび (R) - 7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン

30

【化 59】



40

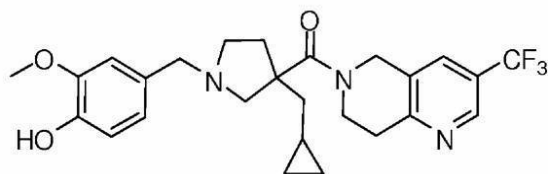
キラルカラムを用いる順相分取 HPLC により、ラセミ混合物 (約 1:1 比) を 2 つの鏡像異性体に分離して、鏡像体 I (>95% ee; 4.79 分で溶出)、および鏡像体 II (>95% ee; 8.03 分で溶出) を生成した。

【0237】

実施例 6

(1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 3 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン

【化 6 0】



スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (5.6 mg、7 %
 収率) : ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.71 (s、1 H)、8.05 (s、1 H)、6.95 (d、1 H)、6.86 (d、1 H)、4.82 (m、2 H)、4.59 (d、1 H)、4.28 (q、2 H)、3.97 - 3.92 (m、2 H)、3.89 (s、3 H)、3.54 (m、2 H)、3.18 - 3.12 (m、3 H)、2.49 (m、2 H)、2.00 (m、1 H)、1.80 (dd、2 H)、0.53 (d、1 H)、0.433 (d、2 H)、0.02 (m、2 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ に関する計算値 : 489.2 ; 実測値 : 490.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

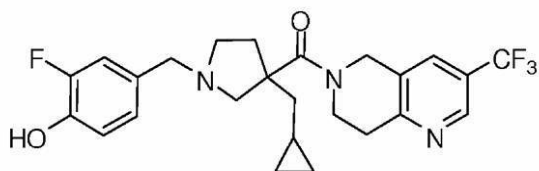
【0238】

実施例 7

(3-(シクロプロピルメチル)-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メタノン

20

【化 6 1】



スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (4.0 mg、5 %
 収率) : ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.08 (s、1 H)、7.27 (d、1 H)、7.15 (s、1 H)、7.00 (t、1 H)、4.49 (d、1 H)、4.29 (q、2 H)、3.98 (s、2 H)、3.54 (m、2 H)、3.32 (s、3 H)、3.22 - 3.15 (m、2 H)、2.51 (s、1 H)、1.83 (m、2 H)、1.31 (m、2 H)、0.53 - 0.44 (m、3 H)、0.05 (m、2 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 : 477.2 ; 実測値 : 478.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

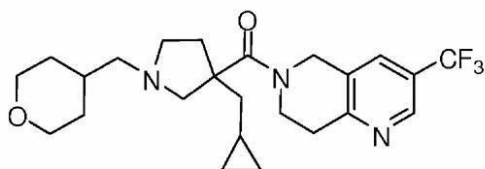
【0239】

実施例 8

(3-(シクロプロピルメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メタノン

40

【化 6 2】



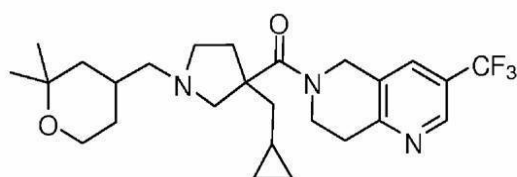
50

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (5.6 mg、4% 収率) : ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.72 (s、1H)、8.06 (m、1H)、4.84 (s、1H)、4.71 (d、1H)、3.98 - 3.94 (m、4H)、3.64 (m、1H)、3.48 (m、2H)、3.12 (m、6H)、2.48 (s、1H)、2.13 (s、2H)、1.86 - 1.80 (dd、2H)、1.68 (d、2H)、1.49 - 1.29 (m、2H)、0.58 - 0.47 (m、3H)、0.05 (m、2H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 : 451.2 ; 実測値 : 452.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0240】

実施例 9

(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン
【化 6 3】

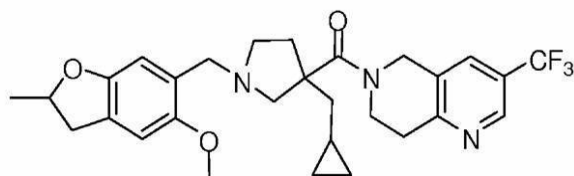


スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (36.5 mg、29.6% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{MeOH}-d_4$) : 9.04 (s、1H)、8.55 (s、1H)、4.66 (d、1H)、3.99 (m、2H)、3.75 (m、3H)、3.12 (m、4H)、2.80 (m、1H)、2.48 (m、1H)、2.32 (m、2H)、2.04 (d、1H)、1.75 (m、4H)、1.24 (m、10H)、0.55 (m、3H)、0.10 (d、2H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 : 479.3 ; 実測値 : 480.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0241】

実施例 10

(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ((5 - メトキシ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン
【化 6 4】



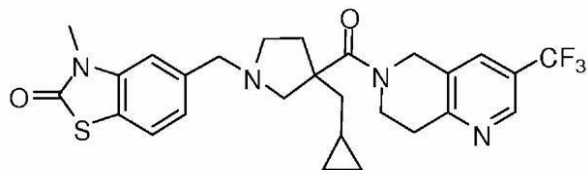
スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (30.5 mg、22.5% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{MeOH}-d_4$) : 8.71 (s、1H)、8.06 (s、1H)、7.02 (s、1H)、6.76 (s、1H)、4.47 (d、1H)、4.32 (bs、2H)、3.87 (m、4H)、3.55 (m、2H)、3.34 (m、2H)、3.19 (d、1H)、3.11 (m、2H)、2.85 (m、2H)、2.46 (m、2H)、2.15 (m、2H)、1.78 (m、2H)、1.40 (d、3H)、0.44 (m、3H)、0.10 (m、2H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ に関する計算値 : 529.3 ; 実測値 : 530.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 4 2 】

実施例 1 1

5 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン

【 化 6 5 】



10

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (42 . 0 m g 、 35 . 5 % 収率) 。 ^1H NMR (400 MHz 、 CDCl_3) : 8 . 71 (s 、 1 H) 、 7 . 69 (s 、 1 H) 、 7 . 35 (d 、 1 H) 、 7 . 12 (m 、 2 H) 、 4 . 79 (m 、 1 H) 、 3 . 83 (d 、 2 H) 、 3 . 66 (q 、 2 H) 、 3 . 47 (m 、 3 H) 、 3 . 27 (d 、 1 H) 、 3 . 13 (q 、 2 H) 、 2 . 97 (s 、 1 H) 、 2 . 69 (m 、 2 H) 、 2 . 59 (m 、 1 H) 、 2 . 42 (m 、 1 H) 、 1 . 96 (m 、 1 H) 、 1 . 82 (m 、 1 H) 、 1 . 68 (m 、 2 H) 、 0 . 59 (m 、 2 H) 、 0 . 41 (m 、 2 H) ; MS (ESI) m / z : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ に関する計算値 : 530 . 2 ; 実測値 : 531 . 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

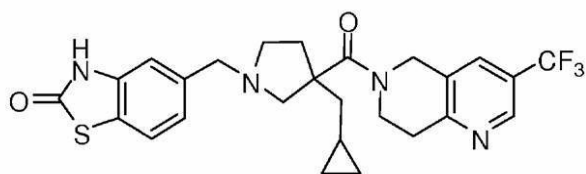
20

【 0 2 4 3 】

実施例 1 2

5 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 (3 H) - オン

【 化 6 6 】



30

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (73 . 9 m g 、 56 . 4 % 収率) 。 ^1H NMR (400 MHz 、 CDCl_3) : 8 . 71 (s 、 1 H) 、 7 . 69 (s 、 1 H) 、 7 . 30 (d 、 1 H) 、 7 . 17 (s 、 1 H) 、 7 . 09 (d 、 1 H) 、 4 . 79 (m 、 2 H) 、 3 . 92 (m 、 1 H) 、 3 . 80 (m 、 1 H) 、 3 . 62 (q 、 2 H) 、 3 . 26 (d 、 1 H) 、 3 . 11 (q 、 2 H) 、 2 . 71 (m 、 2 H) 、 2 . 59 (m 、 1 H) 、 2 . 42 (m 、 1 H) 、 2 . 08 (s 、 1 H) 、 1 . 95 (m 、 1 H) 、 1 . 81 (m 、 1 H) 、 1 . 67 (m 、 1 H) 、 0 . 59 (m 、 1 H) 、 0 . 40 (m 、 2 H) 、 - 0 . 07 (m 、 2 H) ; MS (ESI) m / z : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ に関する計算値 : 516 . 2 ; 実測値 : 517 . 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

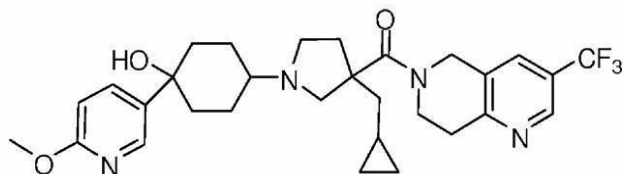
40

【 0 2 4 4 】

実施例 1 3

(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン

【化 6 7】



実施例 30 に記載されたものと同じ手法に従って標題化合物を調製した (70.0 mg、73.7% 収率)。 ^1H NMR (300 MHz、 CD_3Cl_3) : 8.72 (s、1H)、8.29 (d、1H)、8.06 (s、1H)、7.97 (dd、1H)、6.93 (d、1H)、4.60 (m、2H)、3.96 (m、7H)、3.72 (m、1H)、3.38 (m、1H)、3.13 (m、4H)、2.50 (m、4H)、2.20 (m、1H)、2.07 (bs、1H)、1.95 - 1.82 (m、5H)、1.69 (m、1H)、0.60 (bs、1H)、0.46 (bs、2H)、0.02 (bs、2H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ に関する計算値 : 558.3 ; 実測値 : 559.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

10

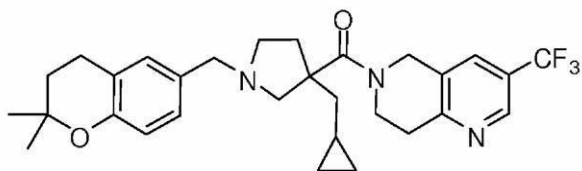
【0245】

実施例 14

(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (2, 2 - ジメチルクロモア - 6 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン

20

【化 6 8】



30

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (35 mg、16% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.73 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.08 (s、1H)、7.25 - 7.19 (m、1H)、6.80 (d、1H)、4.60 - 3.90 (m、6H)、3.62 - 3.01 (m、4H)、2.90 - 2.20 (m、8H)、1.80 (d、2H)、1.36 (s、6H)、0.61 - 0.02 (m、5H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 : 527.3 ; 実測値 : 528.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【0246】

実施例 15

7 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) キノリン - 2 (1H) - オン

40

以下の中間体を介し下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0247】

N - m - トリルシンナムアミド

CC1=CC=C(C=C1)NC(=O)/C=C/c2ccccc2

10

7 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン

Cc1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2

20

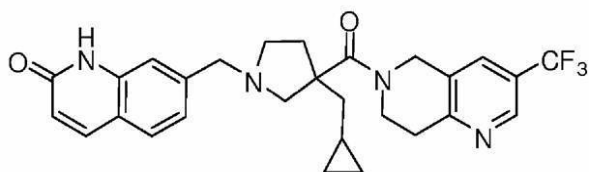
7 - (ブロモメチル) キノリン - 2 (1 H) - オン

O=C1NC2=CC=CC=C2C=C1CCBr

30

【化 7 2】

40



50

、7.40 (d、1H)、6.78 (d、1H)、4.70 - 4.40 (m、6H)、4.00 - 3.01 (m、4H)、2.60 - 2.55 (m、2H)、1.96 - 1.91 (m、2H)、1.80 (d、2H)、0.60 - 0.02 (m、5H)；MS (ESI) m/z ：C₂₈H₂₉F₃N₄O₂に関する計算値：510.2；実測値：511.2 (M+H)⁺。

【0251】

実施例 16

5 - (1 - 3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 3 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン

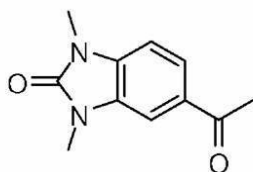
10

以下の中間体を介して下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0252】

5 - アセチル - 1, 3 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン

【化73】



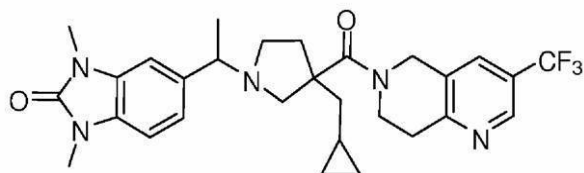
20

5 - アセチル - 1H - ベンゾ[d] - イミダゾール - 2 (3H) - オン (1 g、5.67 mmol)、ヨウ化メチル (3.22 g、22.71 mmol)、および炭酸セシウム (4.62 g、14.19 mmol) を、DMF (2 mL) に溶解した。この反応混合物を、マイクロ波により 100 で 30 分間照射した。溶媒を留去し、ジクロロメタンで抽出した。シリカクロマトグラフィー (ISCO) による精製により、5 - アセチル - 1, 3 - ジメチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3H) - オン (0.95 g、82%) を生成した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)：7.79 (d、1H)、7.61 (s、1H)、7.00 (d、1H)、3.50 (s、6H)、2.62 (s、3H)；MS (ESI) m/z ：C₁₁H₁₂N₂O₂に関する計算値：204.1；実測値：205.2 (M+H)⁺。

30

【0253】

【化74】



40

1 当量の Ti(OiPr)₄ を用いて、スキーム 6 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (14 mg、4% 収率)：¹H NMR (300 MHz、CDCl₃)：8.79 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.40 - 6.90 (m、3H)、4.90 - 4.65 (m、4H)、4.20 - 3.80 (m、3H)、3.44 (s、3H)、3.40 (s、3H)、3.20 - 3.15 (m、2H)、2.95 - 2.36 (m、4H)、2.01 - 1.82 (m、2H)、1.80 (d、3H)、0.60 - 0.02 (m、5H)；MS (ESI) m/z ：C₂₉H₃₄F₃N₅O₂に関する計算値：541.3；実測値：542.4 (M+H)⁺。

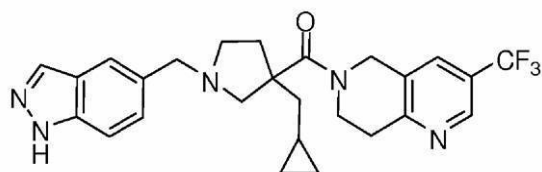
50

【 0 2 5 4 】

実施例 1 7

(1 - ((1 H - インダゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - (シクロプロピルメチル)
ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナ
フチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン

【 化 7 5 】



10

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (3 8 m g 、 1 6 %
収率) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) : 1 3 . 2 8 (b s 、 2 H)
、 9 . 9 4 (b s 、 1 H) 、 9 . 7 7 (b s 、 1 H) 、 8 . 7 8 (d 、 1 H) 、 8 . 1 9
(m 、 2 H) 、 7 . 9 4 (s 、 1 H) 、 7 . 6 3 (m 、 1 H) 、 7 . 4 8 (d 、 1 H) 、
4 . 8 5 - 1 . 7 8 (m 、 1 6 H) 、 0 . 4 9 - 0 . 3 2 (m 、 3 H) 、 - 0 . 0 1 (m
、 2 H) ; M S (E S I) m / z : C ₂₆ H ₂₈ F ₃ N ₅ O に関する計算値 : 4 8 3 . 2
; 実測値 : 4 8 4 (M + H) ⁺ 。

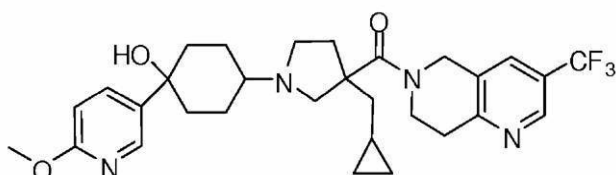
20

【 0 2 5 5 】

実施例 1 8

(3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジ
ン - 3 - イル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル)
- 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン

【 化 7 6 】



30

実施例 3 0 に記載された手法に従って標題化合物を調製した (1 5 m g 、 8 % 収率) 。
 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) : 8 . 6 3 (s 、 1 H) 、 8 . 1 5 (s 、
1 H) 、 7 . 9 6 (s 、 1 H) 、 7 . 6 5 (d 、 1 H) 、 6 . 7 4 (d 、 1 H) 、 4 . 7
3 (s 、 2 H) 、 3 . 8 8 - 3 . 6 0 (m 、 6 H) 、 3 . 2 4 - 3 . 0 4 (m 、 6 H) 、
2 . 4 2 - 1 . 5 6 (m 、 1 2 H) 、 0 . 5 9 - 0 . 3 7 (m 、 3 H) 、 - 0 . 0 4 - 0
. 2 3 (m 、 2 H) ; M S (E S I) m / z : C ₃₀ H ₃₇ F ₃ N ₄ O ₃ に関する計算値
: 5 5 8 . 3 ; 実測値 : 5 5 9 (M + H) ⁺ 。

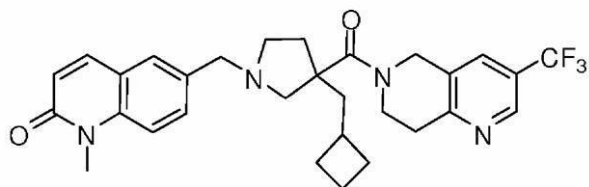
40

【 0 2 5 6 】

実施例 1 9

6 - ((3 - (シクロブチルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 ,
7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル)
メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 7 7】



スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した物 (7.1 mg の T F A 塩、4 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、MeOH- d_4) : 8.71 (s、1 H)、8.05 (m、1 H)、7.95 (d、1 H)、7.81 (d、1 H)、7.76 (s、1 H)、7.44 (d、1 H)、6.75 (d、2 H)、4.56 (m、4 H)、3.98 (m、2 H)、3.77 (s、3 H)、3.62 - 3.35 (m、3 H)、3.12 (m、2 H)、2.65 (s、1 H)、2.48 (m、1 H)、2.16 (m、1 H)、1.93 (m、2 H)、1.82 - 1.5 (m、5 H)、1.3 - 0.7 (m、1 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ に関する計算値 : 538.3 ; 実測値 : 539.4 ($M + H$)⁺。

10

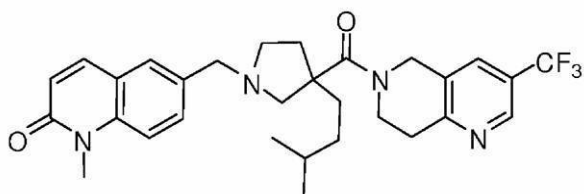
【0257】

実施例 20

20

6 - ((3 - イソペンチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 7 8】



30

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (9.0 mg の T F A 塩、2.4 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、MeOH- d_4) : 8.71 (s、1 H)、8.07 (m、1 H)、7.95 (d、1 H)、7.82 (d、1 H)、7.77 (s、1 H)、7.44 (d、1 H)、6.75 (dd、2 H)、4.55 (m、4 H)、3.98 - 3.39 (m、4 H)、3.78 (s、3 H)、3.10 (m、4 H)、2.63 - 1.20 (m、3 H)、1.10 - 0.50 (m、9 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ に関する計算値 : 540.3 ; 実測値 : 541.4 ($M + H$)⁺。

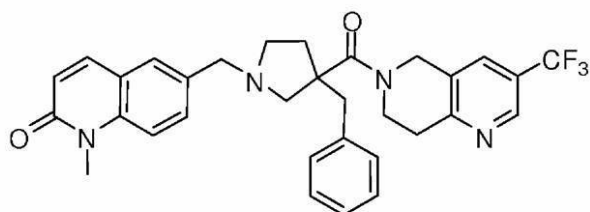
40

【0258】

実施例 21

6 - ((3 - ベンジル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 7 9】



スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (17.0 mg の TFA 塩、3 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.81 (s、1H)、8.17 (m、1H)、7.94 (dd、1H)、7.79 (m、1H)、7.77 (s、1H)、7.38 (m、1H)、7.10 (m、5H)、6.69 (d、1H)、4.85 (m、2H)、4.53 (m、2H)、3.91 (m、3H)、3.37 (s、3H)、3.12 (m、6H)、2.97 (m、1H)、2.52 (m、1H)、2.3 (m、1H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ に関する計算値 : 560.2 ; 実測値 : 561.3 ($M+H$) $^+$ 。

10

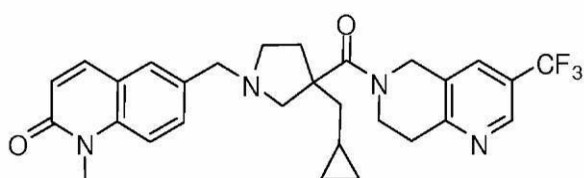
【0259】

実施例 22

6 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン

20

【化 8 0】



30

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (21.0 mg の TFA 塩、15 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.82 (s、1H)、8.20 (m、1H)、7.96 (m、1H)、7.87 (s、1H)、7.78 (m、1H)、7.67 (d、1H)、6.71 (d、1H)、4.80 (m、2H)、4.48 (s、2H)、4.35 - 3.77 (m、3H)、3.67 (s、3H)、3.51 - 3.27 (m、5H)、3.03 (m、2H)、1.85 (m、2H)、0.58 - 0.00 (m、5H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ に関する計算値 : 524.2 ; 実測値 : 525.1 ($M+H$) $^+$ 。

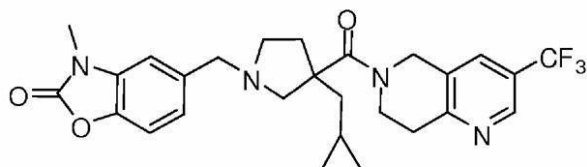
【0260】

実施例 23

5 - ((3 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン

40

【化 8 1】



50

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (5.2 mg の T F A 塩、1 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、MeOH- d_4) : 8.71 (s、1 H)、8.04 (s、1 H)、7.33 (m、3 H)、4.80 (m、2 H)、4.45 (m、2 H)、4.15 - 3.50 (m、3 H)、3.43 (s、3 H)、3.45 - 3.32 (m、1 H)、3.31 - 3.18 (m、1 H)、3.12 (m、2 H)、2.65 (s、1 H)、2.51 (m、1 H)、2.32 - 1.88 (m、1 H)、1.84 (m、2 H)、0.6 - (-0.16) (m、5 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ に関する計算値 : 514.2 ; 実測値 : 515.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

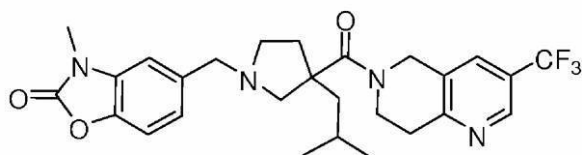
【0261】

10

実施例 24

5 - ((3 - イソブチル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 8 2】



20

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (21 mg の T F A 塩、19 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz、MeOH- d_4) : 8.71 (s、1 H)、8.11 - 8.00 (m、1 H)、7.37 - 7.23 (m、3 H)、4.85 (m、2 H)、4.49 - 4.43 (m、4 H)、4.15 - 3.90 (m、4 H)、3.60 - 3.47 (m、2 H)、3.43 (s、3 H)、3.25 - 3.12 (m、2 H)、2.48 - 1.36 (m、2 H)、0.89 - 0.60 (m、7 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ に関する計算値 : 516.2 ; 実測値 : 517.2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

30

【0262】

実施例 25

7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン

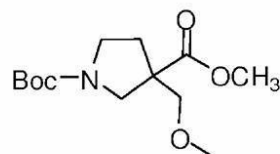
以下に示された中間体を介して下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0263】

1 - t - ブチル 3 - メチル 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート

【化 8 3】

40



スキーム 2 と関連して記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した。1 - t - ブチル 3 - メチルピロリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (7.27 g、31.7 mmol) を、アルゴン下、80 mL の T H F 中に溶解した。ヘプタン / T H F / エチルベン

50

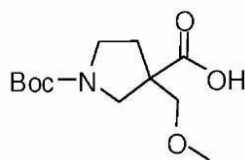
ゼン中 2 M の LDA (19 mL、38 mmol) を、- 78 ~ - 68 の間で 30 分かけて加えた。この反応混合物を - 78 で 45 分間攪拌した。ニートのプロモ (メトキシ) メタン (5.25 g、41.2 mmol) を - 78 で 11 分かけて加えた。この反応液を室温までゆっくりと温め、20 時間攪拌した。反応混合物を - 20 に冷却し、50 mL の 10 % NH₄Cl でクエンチした。水層を 50 mL の EtOAc で抽出した。有機層を 50 mL のブラインで洗浄してから、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、生じた残渣を、ヘキサン / EtOAc の 10 : 1 から 2 : 1 および 1 / 3 を用いてシリカゲル上 2 回のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して 4.5 g (52 収率) の所望の生成物を得た。MS (ESI) m/z : C₁₃H₂₃NO₅ に関する計算値 : 273.2 ; 実測値 : 295 (M + Na)⁺。

10

【 0264 】

1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、I I I c

【 化 8 4 】



20

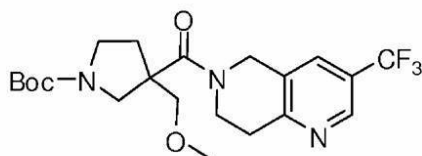
スキーム 2 と関連して記載された一般的手法 B に従って標題化合物を調製した。1 - t - ブチル 3 - メチル 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (4.5 g、16.5 mmol) を、30 mL の MeOH に溶解し、LiOH (0.79 g、33 mmol) の 20 mL 溶液を加えた。この反応混合物を、5 本のバイアル中 130 で 25 分間マイクロ波処理した。メタノールを蒸発させ、KHSO₄ の固体によりこの残渣を pH 1 ~ 2 に酸性にした。この酸を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機フラクションを合わせて、1 N の KHSO₄ とブラインとで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させると 7.09 g (91 % の粗製収率) の所望の酸を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 10.70 (bs、1 H)、3.76 (d、1 H)、3.62 - 3.41 (m、5 H)、3.35 (s、3 H)、2.34 - 2.25 (m、1 H)、1.98 - 1.93 (m、1 H)、1.45 (s、9 H) ; MS (ESI) m/z : C₁₂H₂₁NO₅ に関する計算値 : 259.1 ; 実測値 : 260 (M + 1)⁺。

30

【 0265 】

t - ブチル 3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、V c

【 化 8 5 】



40

スキーム 2 と関連して記載された一般的手法 C に従って標題化合物を調製した。ジクロロメタン (30 mL) 中の 1 - (t - ブトキシカルボニル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (3 g、11.6 mmol) に、2 M の塩化オキサリルのジクロロメタン溶液 (17 mL、34 mmol) および数滴の DMF を室温に加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮乾固した。30 のジクロロメタンおよびトリエ

50

チルアミン (3.1 g、30 mmol) 中の 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジンジクロリド (3.19 g、11.6 mmol) を、上記残渣に 0 で加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、ジクロロメタン (100 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム液 (2 × 50 mL) と水 (3 × 100 mL) とで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶出液として CH_2Cl_2 中 2.5 % の MeOH を用いてシリカクロマトグラフィーにより精製すると生成物 (1.7 g、33 % 収率) を得た。

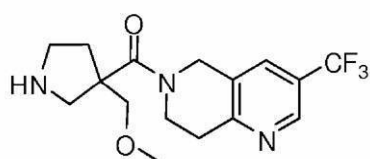
^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : 8.70 (s、1H)、7.68 (m、1H)、4.80 (s、2H)、4.10 - 2.95 (m、13H)、2.40 - 2.15 (m、2H)、1.48 (s、9H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ に関する計算値 : 443.2 ; 実測値 : 466 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺。

【0266】

(3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート、Vic

以下の中間体を介し下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【化 86】



20

【0267】

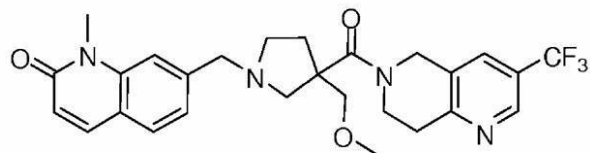
スキーム 2 と関連して記載された一般的手法 D に従って標題化合物を調製した。t - ブチル 3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.7 g、3.84 mmol) を、50 mL の CH_2Cl_2 に溶解し、16 mL の TFA を室温で加えた。この反応混合物を 17 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、有機層を 50 mL の飽和 NaHCO_3 で 2 回洗浄してから、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させると所望の生成物 (1.3 g、定量的収率) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 8.71 (s、1H)、4.81 (s、2H)、4.13 - 3.89 (m、2H)、3.52 - 3.43 (m、3H)、3.29 (s、3H)、3.12 - 2.97 (m、5H)、2.22 - 2.18 (m、1H)、2.04 - 1.97 (m、1H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ に関する計算値 : 343.2 ; 実測値 : 344 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0268】

【化 87】



40

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した。DMF (3 mL) 中、(3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (128.5 mg、0.505 mmol)、 K_2CO_3 (139 mg、1 mmol) および DIEA (130 mg、1 mmol) の混合物を、100 で 30 分間マイクロ波処理し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、

50

ろ過し、濃縮して逆相分取 HPLC により精製すると、98% 超の純度で所望の最終生成物 (32 mg の TFA 塩、8.5% 収率) を生成した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 10.11 (s、1H)、10.05 (s、1H)、8.79 (s、1H)、8.17 (s、1H)、7.95 (d、1H)、7.81 (d、1H)、7.72 (d、1H)、7.39 (d、1H)、6.69 (d、1H)、4.8 - 4.28 (m、4H)、3.87 - 2.21 (m、18H) ; MS (ESI) m/z : C₂₇H₂₉F₃N₄O₃ に関する計算値 : 514.2 ; 実測値 : 515 (M+H)⁺。

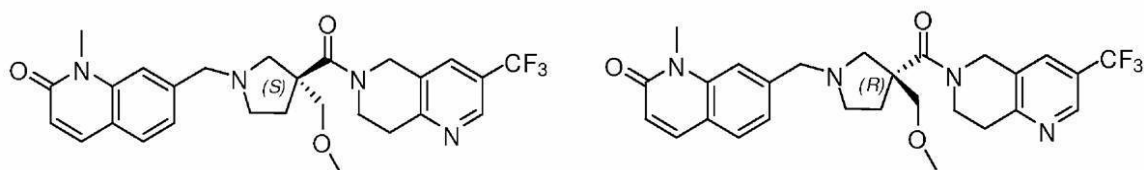
【0269】

実施例 26 および 27

(S) - 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オンおよび (R) - 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン

10

【化 88】



20

キラルカラムを用いる順相分取 HPLC より、ラセミ混合物 (約 1 : 1 比) を 2 つの鏡像異性体に分離して、鏡像異性体 I (> 95% ee ; 6.38 分に溶出)、および鏡像異性体 II (> 95% ee ; 9.01 分に溶出) を生成した。

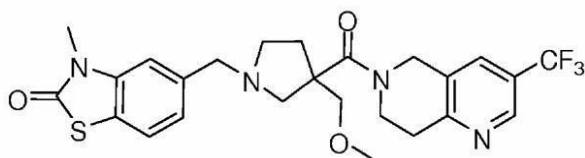
【0270】

実施例 28

5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3H) - オン

30

【化 89】



VI c を用いてスキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (44.6 mg、58.7% 収率)。¹H NMR (400 MHz、CD₃Cl₃) : 8.74 (s、1H)、7.74 (s、1H)、7.45 (d、1H)、7.39 (s、1H)、7.16 (d、1H)、4.78 (m、2H)、4.31 (dd、2H)、3.90 (m、4H)、3.75 - 3.60 (m、4H)、3.45 (m、3H)、3.24 (m、1H)、3.15 (m、2H)、2.67 (s、3H)、2.46 (s、1H) ; MS (ESI) m/z : C₂₅H₂₇F₃N₄O₃S に関する計算値 : 520.2 ; 実測値 : 521.1 (M+H)⁺。

40

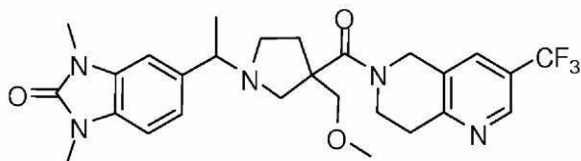
【0271】

実施例 29

5 - ((1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6,

50

7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン
【化 9 0】



10

スキーム 6 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した：THF (2 . 5 m L) 中、3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン V I c (5 0 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l) 、 5 - アセチル - 1, 3 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (3 0 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l) および $Ti(O^iPr)_4$ (5 1 m g 、 0 . 1 8 2 m m o l) の混合物を、マイクロ波装置 (Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer マイクロ波反応器) 内で 1 0 0 ° で 3 0 分間照射した。反応混合物を冷却し、 $NaBH(OAc)_3$ (9 3 m g 、 0 . 4 3 8 m m o l) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣を 3 0 m L の酢酸エチルに溶解し、 $NaHCO_3$ で洗浄した。有機層をブライン ($\times 3$) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗製物を、逆相分取 HPLC により精製して 9 5 % 超の純度で所望の最終生成物をトリフルオロ酢酸塩 (1 8 . 0 m g 、 2 3 . 2 % 収率) として生成した： 1H NMR (3 0 0 M H z 、 CD_3Cl_3) : 8 . 7 1 (s 、 1 H) 、 7 . 7 2 (s 、 1 H) 、 7 . 2 9 (bs 、 1 H) 、 7 . 0 1 (bs 、 1 H) 、 6 . 9 2 (s 、 1 H) 、 5 . 2 3 (m 、 2 H) 、 4 . 8 7 (m 、 1 H) 、 4 . 7 3 (m 、 1 H) 、 4 . 1 0 - 3 . 8 6 (m 、 4 H) 、 3 . 7 1 (m 、 1 H) 、 3 . 4 0 (m 、 3 H) 、 3 . 3 2 - 3 . 2 4 (m 、 6 H) 、 3 . 1 2 (m 、 3 H) 、 2 . 9 1 (bs 、 1 H) 、 2 . 6 6 (d 、 1 H) 、 2 . 4 2 (s 、 1 H) 、 2 . 3 0 (s 、 1 H) 、 1 . 8 1 (m 、 2 H) ; MS (ESI) m/z : $C_{27}H_{32}F_3N_5O_3$ に関する計算値 : 5 3 1 . 3 ; 実測値 : 5 3 2 . 0 ($M+H$) $^+$ 。

20

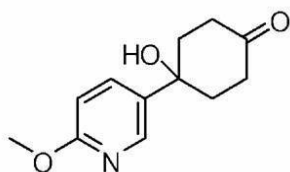
30

【 0 2 7 2 】

実施例 3 0 および 3 1

4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキサノン

【化 9 1】



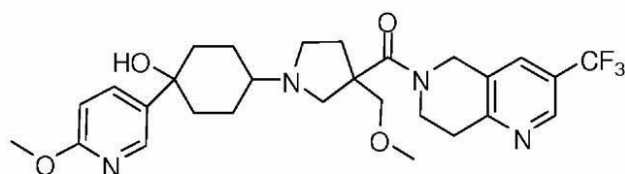
40

参照として本明細書に援用されている国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 5 0 0 2 4 号パンフレットに記載された手法に基づいて、標題化合物を調製した。

【 0 2 7 3 】

(1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - イル) メタノン

【化 9 2】



スキーム 2 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した：ジクロロメタン（3 mL）中、4 - ヒドロキシ - 4 - （6 - メトキシピリジン - 3 - イル）シクロヘキサノン（71 mg、0.32 mmol）、3 - （メトキシメチル）ピロリジン - 3 - イル）（3 - （トリフルオロメチル） - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6（5H） - イル）メタノン V I c（100 mg、0.29 mmol）および酢酸（20 μ L、0.34 mmol）の混合物を、室温で 0.5 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（123 mg、0.576 mmol）を加え、この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、生じた残渣を酢酸エチルに溶解し、次いで NaHCO₃、水およびブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗製物は異性体混合物として得られ、逆相分取 HPLC によりさらに分離して、異性体 A（10.092 分に溶出）および異性体 B（11.269 分に溶出）を生成した。

10

【0274】

20

異性体 I（10.2 mg）：¹H NMR（300 MHz、MeOH - d₄）： 8.71（s、1H）、8.30（s、1H）、8.04（s、1H）、7.98（d、1H）、6.93（d、1H）、4.87（m、2H）、3.94（m、5H）、3.90（s、1H）、3.66（m、3H）、3.36（m、1H）、3.10（bs、2H）、2.65（s、7H）、2.36 - 2.33（m、5H）、1.82（m、2H）、1.68（m、2H）；MS（ESI）m/z：C₂₈H₃₅F₃N₄O₄ に関する計算値：548.3；実測値：549.2（M + H）⁺。

【0275】

30

異性体 II（4.4 mg）：¹H NMR（300 MHz、MeOH - d₄）： 8.72（s、1H）、8.25（d、1H）、8.05（s、1H）、7.88（dd、1H）、6.86（d、1H）、4.87（m、2H）、4.00（t、2H）、3.92（s、4H）、3.70 - 3.65（m、3H）、3.36（m、1H）、3.12（t、2H）、2.65（s、7H）、2.37 - 2.30（m、1H）、2.16（m、1H）、2.06（m、3H）、1.94（m、4H）；MS（ESI）m/z：C₂₈H₃₅F₃N₄O₄ に関する計算値：548.3；実測値：549.2（M + H）⁺。

【0276】

実施例 32

40

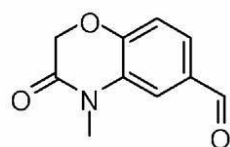
6 - （（3 - （メトキシメチル） - 3 - （3 - （トリフルオロメチル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル）ピロリジン - 1 - イル）メチル） - 4 - メチル - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3（4H） - オン

以下に示された中間体を介して下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0277】

4 - メチル - 3 - オキサ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒド

【化 9 3】

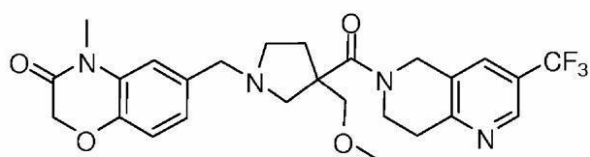


50

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒド (0 . 5 g 、 2 . 8 2 m m o l) 、 ヨウ化メチル (0 . 6 g 、 4 . 2 3 m m o l) および炭酸セシウム (1 . 3 7 g 、 4 . 2 3 m m o l) を、乾燥ジメチルホルムアミド (2 m L) に溶解した。反応混合物を、マイクロ波により 1 0 0 ° で 3 0 分間照射した。溶媒を留去し、残渣を水で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。シリカクロマトグラフィー (I S C O) による精製により、4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルバルデヒド (0 . 4 6 g 、 8 5 %) を生成した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 9 . 9 5 (s 、 1 H) 、 7 . 6 2 (s 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 1 H) 、 7 . 2 0 (d 、 1 H) 、 4 . 8 0 (s 、 2 H) 、 3 . 3 4 (s 、 3 H) ; M S (E S I) m / z : C ₁₀ H ₉ N O ₃ に関する計算値 : 1 9 1 . 1 ; 実測値 : 1 9 2 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 2 7 8 】

【 化 9 4 】



V I c を用いてスキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (2 0 m g 、 2 2 % 収率) : ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 8 . 8 0 (s 、 1 H) 、 8 . 1 0 (s 、 1 H) 、 7 . 3 0 (b r s 、 1 H) 、 7 . 2 0 - 7 . 0 0 (m 、 2 H) 、 4 . 8 0 (s 、 2 H) 、 4 . 7 0 (s 、 2 H) 、 4 . 3 3 (s 、 2 H) 、 3 . 9 0 (s 、 2 H) 、 3 . 5 0 - 3 . 0 1 (m 、 1 0 H) 、 3 . 5 2 (s 、 3 H) 、 3 . 3 1 (s 、 3 H) ; M S (E S I) m / z : C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₄ O ₄ に関する計算値 : 5 1 8 . 2 ; 実測値 : 5 1 9 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 2 7 9 】

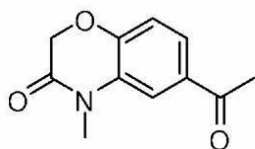
実施例 3 3

6 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 - メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン
以下に示された中間体を介し下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【 0 2 8 0 】

6 - アセチル - 4 - メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

【 化 9 5 】

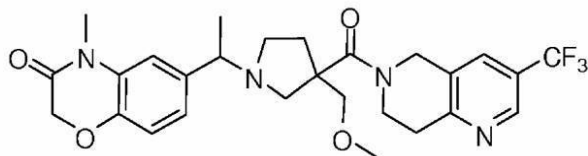


6 - アセチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (1 g 、 5 . 2 3 m m o l) 、 ヨウ化メチル (1 . 1 3 g 、 7 . 8 4 m m o l) および炭酸セシウム (2 . 5 5 g 、 7 . 8 4 m m o l) を、DMF (2 m L) に溶解した。反応混合物を、1 0 0 ° で 3 0 分間マイクロ波により照射した。溶媒を留去し、ジクロロメタンで抽出した。シリカクロマトグラフィー (I S C O) による精製により、6 - アセチル - 4 - メチル - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン (0 . 9 g 、 8 4 %)

を生成した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 7.63 (s、1H)、7.60 (d、1H)、7.01 (d、1H)、4.70 (s、2H)、3.42 (s、3H)、2.60 (s、3H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ に関する計算値 : 205.1 ; 実測値 : 206 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0281】

【化96】



10

1当量の $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ を用いて、スキーム6に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した(5mg、4%収率) : ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : 8.79 (s、1H)、7.80 (s、1H)、7.48 - 7.22 (m、1H)、7.12 - 6.98 (m、2H)、5.01 - 4.50 (m、5H)、4.22 - 3.70 (m、6H)、3.40 - 3.22 (m、8H)、2.61 - 2.30 (m、4H)、1.80 (d、3H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関する計算値 : 532.2 ; 実測値 : 533.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【0282】

実施例34

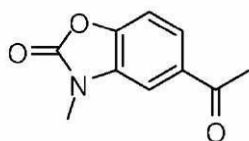
5 - (1 - (3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン

以下に示された中間体を介し下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0283】

5 - アセチル - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン

【化97】



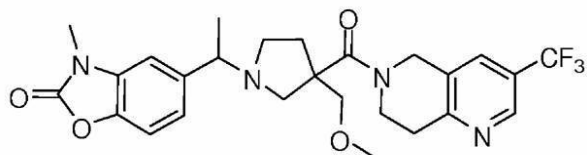
30

5 - アセチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン (0.5g、2.82 mmol)、ヨウ化メチル (0.6g、4.23 mmol) および炭酸セシウム (1.37g、4.23 mmol) を、DMF (2mL) に溶解した。反応混合物を、100℃で30分間マイクロ波により照射した。溶媒を留去し、ジクロロメタンで抽出した。シリカクロマトグラフィー (ISCO) による精製により、5 - アセチル - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン (0.4g、74%) を生成した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 7.89 (d、1H)、7.80 (s、1H)、7.00 (d、1H)、3.48 (s、3H)、2.60 (s、3H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$ に関する計算値 : 191.1 ; 実測値 : 192.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0284】

【化 9 8】



1 当量の $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ を用いて、スキーム 6 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (9 mg、7% 収率) : ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : 8.70 (s、1H)、7.70 (s、1H)、7.50 - 7.48 (m、2H)、7.01 (m、1H)、4.80 - 4.70 (m、2H)、4.20 - 4.03 (m、2H)、3.90 - 3.81 (m、3H)、3.40 (s、6H)、3.31 - 3.05 (m、6H)、2.60 - 2.48 (m、2H)、1.80 (d、3H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関する計算値 : 518.2 ; 実測値 : 519.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

【0285】

実施例 35

(1 - (4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル) メタノン

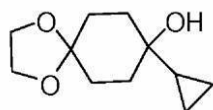
20

以下に示された中間体を介し下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0286】

8 - シクロプロピル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - オール

【化 9 9】



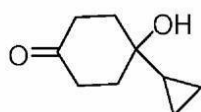
30

1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - オン (2 g、12.80 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解した。反応混合物を -78 に冷却した。臭化シクロプロピルマグネシウム (51.2 mL、25.61 mmol) を、10 分間かけて滴下により加えた。この反応混合物を 4 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を蒸発させ、粗製物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0287】

4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシシクロヘキサノン

【化 100】



40

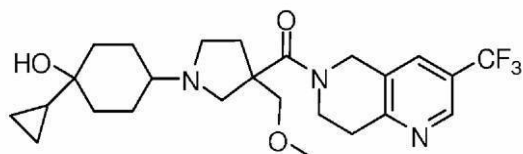
8 - シクロプロピル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4, 5] デカン - 8 - オール (1.8 g) を、アセトン (30 mL) に溶解した。水 (15 mL) および濃 HCl の溶液を添加した。この反応溶液を一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。シリカクロマトグラフィーによる精製により、4 - シクロプロピル - 4 -

50

ヒドロキシシクロヘキサノン (0.5 g、27%) を生成した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 2.80 - 2.69 (m、2H)、2.50 - 2.42 (m、2H)、1.99 - 1.78 (m、4H)、1.01 - 0.99 (m、1H)、0.50 - 0.47 (m、4H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ に関する計算値 : 154.1 ; 実測値 : 155.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0288】

【化101】



10

スキーム 8 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (12 mg、6% 収率) : ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : 11.50 (br s、1H)、8.80 (s、1H)、7.82 (s、1H)、4.90 - 4.68 (m、4H)、3.99 - 3.03 (m、8H)、3.35 (s、3H)、2.77 - 2.72 (m、1H)、2.60 - 1.50 (m、10H)、0.05 - 0.01 (m、5H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ に関する計算値 : 481.3 ; 実測値 : 482.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【0289】

実施例 36

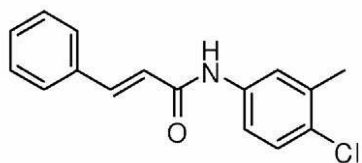
6 - クロロ - 7 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン

以下に示された中間体を介し下記の手法を用いて標題化合物を調製した。

【0290】

N - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) シンナムアミド

【化102】



30

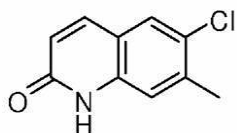
ジクロロメタン (100 mL) およびピリジン (20 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - メチルアニリン (3.33 g、19.98 mmol) に、塩化シンナモイル (2.83 g、19.98 mmol) を 0 で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒およびピリジンをロータリーエバポレータにより減圧留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N HCl (2 x 100 mL)、水 (2 x 100 mL)、重炭酸ナトリウム液 (2 x 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、白色固体を回収した (5.38 g、99% 収率)。粗製物をさらに精製することなく次のステップに使用した。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 7.76 - 7.24 (m、10H)、6.58 (d、1H)、2.55 (s、3H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}\text{NO}$ に関する計算値 : 271.1 ; 実測値 : 272 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0291】

6 - クロロ - 7 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン

【化 1 0 3】



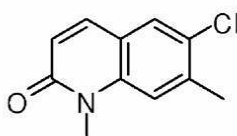
N - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) シンナムアミド (2 . 7 5 g 、 1 0 . 1 5 m m o l) および塩化アルミニウム (1 . 3 5 g 、 1 0 . 1 5 m m o l) を、100 で2時間加熱した。この反応混合物に氷を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中4%メタノールで溶出) により精製して、異性体混合物 (1 : 1) (6 0 0 m g) である6 - クロロ - 7 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オンおよび6 - クロロ - 5 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オンを得た。この混合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z : C₁₀H₈ClNOに関する計算値 : 193.0 ; 実測値 : 194 (M + H)⁺。

10

【0292】

6 - クロロ - 1 , 7 - ジメチルキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 0 4】



20

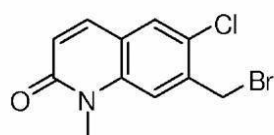
DMF中、6 - クロロ - 7 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン、6 - クロロ - 5 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン、Cs₂CO₃、およびヨードメタンの混合物を、マイクロ波反応器内で100 で30分間加熱した。この混合物を、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、粗製物 (6 0 0 m g) をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z : C₁₁H₁₀ClNOに関する計算値 : 207.1 ; 実測値 : 208 (M + H)⁺。

30

【0293】

7 - (プロモメチル) - 6 - クロロ - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン

【化 1 0 5】

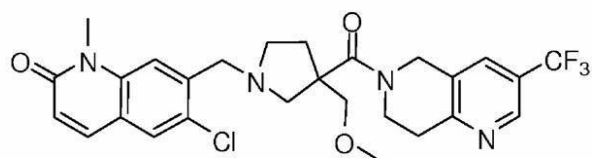


40

四塩化炭素 (3 0 m L) に溶解された粗製 6 - クロロ - 1 , 7 - ジメチルキノリン - 2 (1 H) - オン (6 0 0 m g) に、NBS (5 1 5 . 9 m g 、 2 . 9 m m o l) およびAIBN (2 3 . 8 m g 、 0 . 1 4 5 m m o l) を加えた。この混合物を還流下3時間加熱し、ジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム液と水とで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカクロマトグラフィー (ジクロロメタンで溶出) により精製して2つの異性体混合物 (5 5 0 m g) を得た。この混合物をさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z : C₁₁H₉BrClNOに関する計算値 : 285 ; 実測値 : 286 (M + H)⁺。

【0294】

【化 1 0 6】



V I c を用いてスキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (5 mg、1 % 収率)。¹ H NMR (4 0 0 M H z、D M S O - d₆) : 1 0 . 1 2 (b r s、1 H)、1 0 . 0 5 (b s、1 H)、8 . 7 9 (s、1 H)、8 . 4 2 (d、1 H)、8 . 1 7 (s、1 H)、7 . 8 2 (m、1 H)、7 . 4 2 (s、1 H)、6 . 6 8 (d、1 H)、4 . 8 0 - 2 . 2 1 (m、2 0 H) ; M S (E S I) m / z : C₂₇ H₂₈ C l F₃ N₄ O₃ に関する計算値 : 5 4 8 . 2 ; 実測値 : 5 4 9 (M + H)⁺。

10

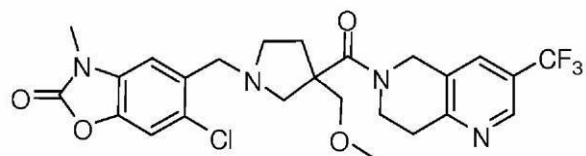
【 0 2 9 5】

実施例 3 7

6 - クロロ - 5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 1 0 7】

20



V I c を用いてスキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (1 0 m g、6 % 収率)。¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D₃ O D) : 8 . 6 1 (s、1 H)、7 . 9 3 (s、1 H)、7 . 4 5 (s、1 H)、7 . 3 5 (s、1 H)、4 . 5 3 (s、2 H)、3 . 8 8 - 2 . 4 7 (m、1 8 H)、2 . 4 9 - 2 . 4 7 (m、2 H) ; M S (E S I) m / z : C₂₅ H₂₆ C l F₃ N₄ O₄ に関する計算値 : 5 3 8 . 2 ; 実測値 : 5 3 9 (M + H)⁺。

30

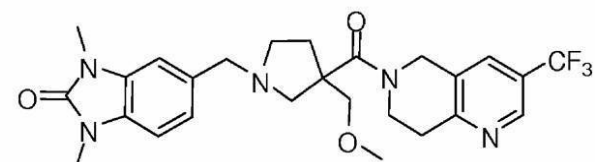
【 0 2 9 6】

実施例 3 8

5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン

【化 1 0 8】

40



スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (1 5 m g、8 % 収率)。¹ H NMR (4 0 0 M H z、C D₃ O D) : 8 . 6 1 (s、1 H)、7 . 9 3 (s、1 H)、7 . 2 0 - 7 . 1 5 (m、3 H)、4 . 5 6 (s、2 H)、3 . 8 6 - 2 . 2 4 (m、2 3 H) ; M S (E S I) m / z : C₂₆ H₃₀ F₃ N₅ O₃ に関する計算

50

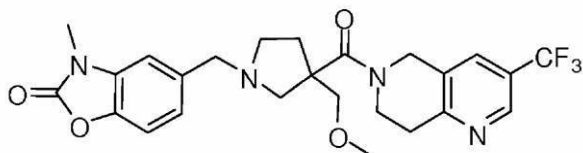
値：517.2；実測値：518 (M+H)⁺。

【0297】

実施例39

5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン

【化109】



10

V I c を用いてスキーム5に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (15.3mgのTFA塩、17%収率)：¹H NMR (400MHz、MeOH-d₄)：8.70 (s、1H)、8.03 (s、1H)、7.33 (m、3H)、4.84 (m、2H)、4.45 (m、4H)、3.95 (m、4H)、3.78 - 3.52 (m、4H)、3.43 (s、3H)、3.40 - 3.20 (m、1H)、3.09 (m、2H)、2.65 (s、2H)；MS (ESI) m/z：C₂₅H₂₇F₃N₄O₄に関する計算値：504.2；実測値：505.1 (M+H)⁺。

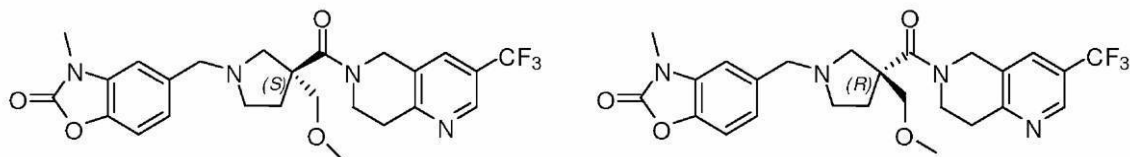
20

【0298】

実施例40および41

(R) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オンおよび (S) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン

【化110】



30

キラルカラムを用いる順相分取HPLCより、ラセミ混合物 (約1:1比) を2つの鏡像異性体に分離して、鏡像異性体I (6.98分に溶出)、および鏡像異性体II (14.47分に溶出) を生成した。

40

【0299】

異性体I > 99% ee；¹H NMR (300MHz、CDCl₃)：8.69 (s、1H)、7.65 (s、1H)、7.12 (m、3H)、7.06 (d、1H)、6.98 (s、1H)、4.82 (m、2H)、4.04 - 3.99 (m、2H)、3.98 - 3.62 (m、4H)、3.23 (m、3H)、3.08 - 2.96 (m、3H)、2.78 - 2.74 (m、2H)、2.51 (m、1H)、2.25 (m、1H)、2.06 - 2.00 (m、1H)、1.63 (m、1H)；MS (ESI) m/z：C₂₅H₂₇F₃N₄O₄に関する計算値：504.54；実測値：505.1 (M+H)⁺。

【0300】

異性体II > 98.6% ee；¹H NMR (300MHz、CDCl₃)：8.6

50

9 (s、1H)、7.61 (s、1H)、7.12 (d、1H)、7.06 (d、1H)、6.98 (s、1H)、4.83 (m、2H)、4.06 - 3.74 (m、2H)、3.64 - 3.57 (m、4H)、3.23 (m、3H)、3.06 (m、2H)、2.97 (m、1H)、2.78 - 2.71 (m、2H)、2.52 (m、1H)、2.30 (m、1H)、2.06 (m、1H)、1.62 (m、1H) ; MS (ESI) m/z : C₂₅H₂₇F₃N₄O₄ に関する計算値 : 504.54 ; 実測値 : 505.1 (M + H)⁺。

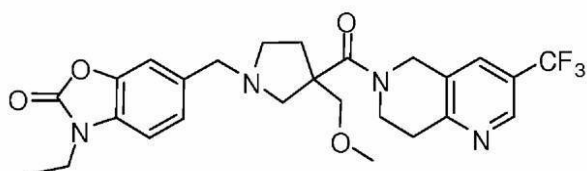
【0301】

実施例 42

3 - エチル - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

10

【化 1 1 1】



20

VIc を用いてスキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (9.0 mg の TFA 塩、3 % 収率) : ¹H NMR (400 MHz、MeOH - d₄) : 8.61 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.25 (m、3H)、4.75 (m、2H)、4.35 (m、2H)、3.86 (m、4H)、3.56 (m、4H)、3.43 (s、3H)、3.15 (m、2H)、2.99 (m、2H)、2.30 (m、2H)、1.28 (t、3H) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 8.79 (s、1H)、8.16 (s、1H)、7.45 (m、2H)、7.28 (m、1H)、4.79 (m、2H)、4.42 (m、2H)、3.85 (m、5H)、3.75 - 3.35 (m、4H)、3.34 - 2.92 (m、7H)、2.30 - 2.05 (m、1H)、1.28 (t、3H) ; MS (ESI) m/z : C₂₆H₂₉F₃N₄O₄ に関する計算値 : 518.2 ; 実測値 : 519.2 (M + H)⁺。

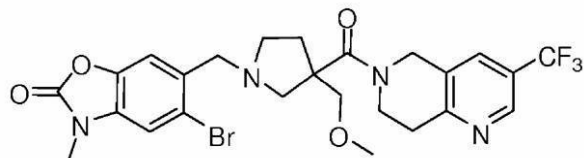
30

【0302】

実施例 43

5 - ブロモ - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 1 1 2】



40

VIc を用いてスキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (45.0 mg の TFA 塩、3 % 収率) : ¹H NMR (300 MHz、MeOH - d₄) : 8.61 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.61 (s、1H)、7.36 (s、1H)、4.76 (m、2H)、4.54 (m、2H)、3.86 (m、2H)、3.60 (m、3H)、3.45 (m、3H)、3.33 (s、3H)、3.25 (m、3H)、3.01 (m、2H)、2.54 (m、2H) ; ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) : 8.79 (s、1H)、8.17 (s、1H)、7.86 (s、1H)

50

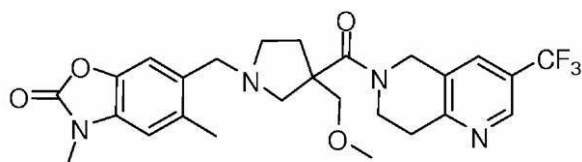
、7.58 (s, 1H)、4.81 (m, 2H)、4.70 - 4.30 (m, 3H)、3.88 (m, 3H)、3.80 - 3.50 (m, 4H)、3.34 (m, 3H)、3.30 - 3.10 (m, 3H)、3.01 (m, 2H)、2.60 - 2.20 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z : C₂₅H₂₆BrF₃N₄O₄ に関する計算値 : 582.1 ; 実測値 : 583.2 (M + H)⁺。

【0303】

実施例 4 4

6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3, 5 - ジメチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 1 1 3】



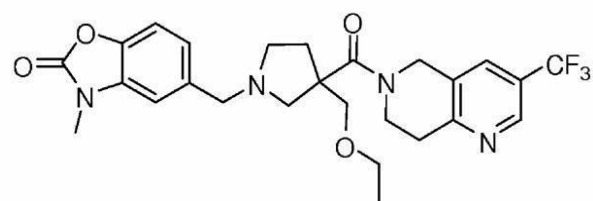
5 - ブロモ - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (30 mg、0.04 mmol) を、窒素下マイクロ波チューブ内で THF 中に溶解した。塩化メチル亜鉛 (0.06 mL の 2 M 溶液、0.12 mmol) および Pd (Pt Bu₃)₂ (1 mg、0.002 mmol) を加えた。この反応混合物を 5 分間窒素でバージし、引き続きマイクロ波照射 (Personal Chemistry Emrys (商標) Optimizer) 下、100 で 30 分間加熱した。反応完結後、混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、セライトを通してろ過した。ろ液を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して純粋な生成物 (1 mg の TFA 塩、19 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、MeOH - d₄) : 8.72 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.28 (m, 2H)、4.52 (m, 4H)、3.97 (m, 4H)、3.70 (m, 4H)、3.53 - 3.50 (m, 5H)、3.20 - 3.10 (m, 3H)、2.70 - 2.50 (m, 2H)、2.51 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : C₂₆H₂₉F₃N₄O₄ に関する計算値 : 518.2 ; 実測値 : 519.2 (M + H)⁺。

【0304】

実施例 4 5

5 - ((3 - (エトキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【化 1 1 4】



スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (110.0 mg) : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.69 (s, 1H)、7.64 (s

10

20

30

40

50

、1 H)、7.58 (s、1 H)、7.13 - 6.94 (m、3 H)、4.60 - 4.03 (m、2 H)、3.83 - 3.78 (m、1 H)、3.62 (s、3 H)、3.58 - 3.55 (m、2 H)、3.40 - 3.26 (m、5 H)、3.10 - 3.03 (m、2 H)、2.96 - 2.93 (m、1 H)、2.78 - 2.73 (m、2 H)、2.55 - 2.46 (m、1 H)、2.30 - 2.23 (m、1 H)、2.09 - 2.02 (m、1 H)、1.02 - 0.98 (m、3 H)；MS (ESI) m/z: C₂₆H₂₉F₃N₄O₄ に関する計算値: 518.53；実測値: 519.2 (M+H)⁺。

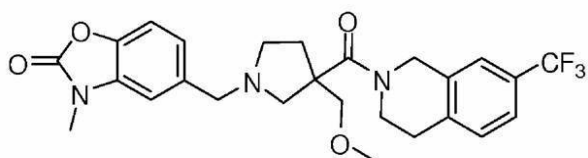
【0305】

実施例 46

5 - ((3 - (メトキシメチル) - 3 - (7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3 H) - オンの塩酸塩

10

【化115】



20

VIcを用いてスキーム5に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した(100.0 mg)；¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：7.69 - 7.61 (m、2 H)、7.55 - 7.51 (m、2 H)、7.00 - 6.92 (m、2 H)、4.80 - 4.63 (m、2 H)、4.40 - 4.32 (m、2 H)、3.80 - 3.60 (m、4 H)、3.50 - 3.40 (m、2 H)、3.38 (s、3 H)、3.36 (s、3 H)、3.20 - 3.01 (m、2 H)、2.95 - 2.88 (m、1 H)、2.77 - 2.74 (m、1 H)、2.44 - 2.41 (m、1 H)、2.30 - 2.20 (m、1 H)；MS (ESI) m/z: C₂₆H₂₈F₃N₃O₄ に関する計算値: 503.51；実測値: 504.2 (M+H)⁺。

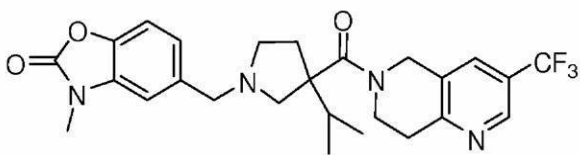
【0306】

30

実施例 47

5 - ((3 - イソプロピル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3 H) - オンの塩酸塩

【化116】



40

スキーム5に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した(48.5 mg)；¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：8.76 (s、1 H)、8.16 (s、1 H)、7.47 - 7.32 (m、3 H)、4.82 - 4.79 (m、2 H)、4.45 - 4.19 (m、2 H)、3.83 - 3.79 (m、2 H)、3.40 - 3.35 (m、2 H)、3.54 (s、3 H)、3.00 - 2.85 (m、4 H)、2.59 - 2.56 (m、2 H)、2.22 - 2.03 (m、1 H)、0.98 (s、6 H)；MS (ESI) m/z: C₂₆H₂₉F₃N₄O₃ に関する計算値: 502.53；実測値: 503.1 (M+H)⁺。

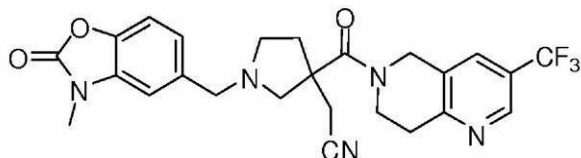
50

【 0 3 0 7 】

実施例 4 8

2 - (1 - ((3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトニトリルの塩酸塩

【 化 1 1 7 】



10

スキーム 5 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (4 8 0 . 0 m g) : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d_6) : 8 . 8 0 (s 、 1 H) 、 8 . 2 0 (s 、 1 H) 、 7 . 6 1 - 7 . 6 1 - 7 . 3 0 (m 、 3 H) 、 4 . 8 1 - 4 . 7 9 (m 、 2 H) 、 4 . 5 0 - 4 . 3 9 (m 、 2 H) 、 3 . 9 0 - 3 . 8 0 (m 、 2 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 4 4 (m 、 2 H) 、 3 . 3 9 (s 、 3 H) 、 3 . 2 0 - 3 . 0 0 (m 、 2 H) 、 2 . 8 5 - 2 . 7 9 (m 、 3 H) 、 2 . 4 5 - 2 . 2 5 (m 、 1 H) 、 2 . 3 5 - 2 . 2 0 (m 、 1 H) 、 2 . 3 0 - 2 . 2 0 (m 、 1 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ に関する計算値 : 4 9 9 . 4 8 ; 実測値 : 5 0 0 . 3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

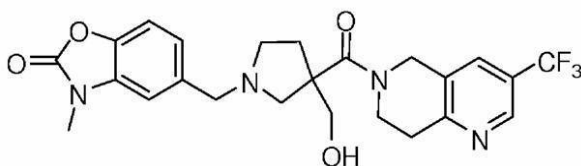
20

【 0 3 0 8 】

実施例 4 9

5 - ((3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン

【 化 1 1 8 】



30

1 4 m L の D C M 中、実施例 3 9 からの化合物 (7 7 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l) の攪拌溶液に、D C M 中の BBr_3 (4 . 5 8 m m o l) 溶液を - 7 8 で加えた。1 時間後、反応混合物を - 2 5 に温めて、T L C により反応をモニターした。完結後、混合物を飽和 NaHCO_3 でクエンチした。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮すると粗製物が得られ、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して 1 7 2 m g (0 . 3 5 1 m m o l 、 2 3 %) の標題化合物を得た : ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 CD_3OD) : 8 . 6 3 (s 、 1 H) 、 7 . 8 9 (s 、 1 H) 、 7 . 2 0 - 7 . 1 5 (m 、 3 H) 、 4 . 8 3 - 4 . 7 9 (m 、 2 H) 、 4 . 1 5 - 3 . 8 5 (m 、 2 H) 、 3 . 8 1 - 3 . 6 0 (m 、 2 H) 、 3 . 4 0 (s 、 2 H) 、 3 . 3 5 (s 、 3 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 0 0 (m 、 3 H) 、 2 . 8 0 - 2 . 6 0 (m 、 3 H) 、 2 . 3 2 - 2 . 2 0 (m 、 1 H) 、 2 . 1 0 - 1 . 9 9 (m 、 1 H) ; MS (ESI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ に関する計算値 : 4 9 0 . 4 7 ; 実測値 : 4 9 1 . 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

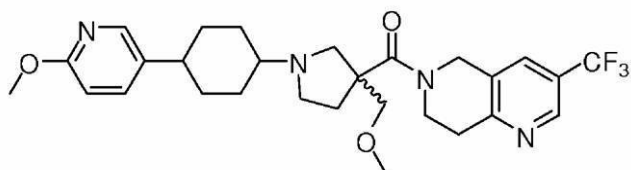
40

【 0 3 0 9 】

実施例 5 0 および 5 1

50

(3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)シクロヘキシル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン
【化 1 1 9】



10

実施例 5 2 および 5 3 からの化合物を用いてスキーム 8 (ステップ 2) に記載された手法に従って標題化合物を調製した: 異性体混合物として得られた粗製物を、さらに逆相分取 HPLC により分離すると異性体 I および異性体 II を生成した。

【0310】

異性体 I (1.3 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.258 (m, 8H), 1.50 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ に関する計算値: 532.60; 実測値: 533.4 ($M+H$)⁺。

20

【0311】

異性体 II (16.1 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.258 (m, 8H), 1.50 (m, 6H); MS (ESI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ に関する計算値: 532.60; 実測値: 533.2 ($M+H$)⁺。

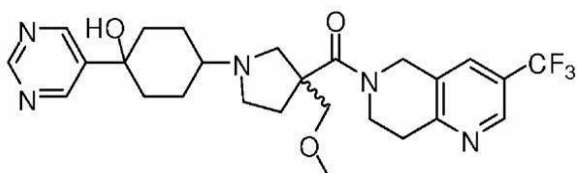
【0312】

実施例 5 2 および 5 3

30

(1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル)シクロヘキシル) - 3 - (メトキシメチル)ピロリジン - 3 - イル)(3 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 (5H) - イル)メタノン

【化 1 2 0】



40

実施例 3 0 および 3 1 (ステップ 8) における手法に従って標題化合物を調製した。異性体混合物として得られた粗製物を、さらに逆相分取 HPLC により分離すると異性体 I および異性体 II を生成した。

【0313】

異性体 I: MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ に関する計算値: 519.56; 実測値: 520 ($M+H$)⁺。

【0314】

異性体 II: MS (ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ に関する計算値: 519.56; 実測値: 520 ($M+H$)⁺。

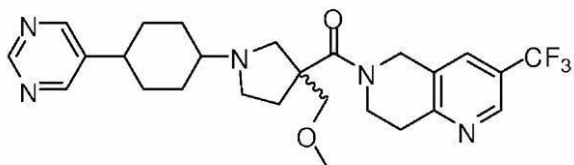
50

【0315】

実施例54および55

(3-(メトキシメチル)-1-(4-(ピリミジン-5-イル)シクロヘキシル)ピロリジン-3-イル)(3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メタノン

【化121】



10

実施例52および53からの化合物を用いてスキーム8(ステップ2)に記載された手法に従って標題化合物を調製した。異性体混合物として得られた粗製物を、さらに逆相分取HPLCにより分離すると異性体Iおよび異性体IIを生成した。

【0316】

異性体I(33.8mg): ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): 8.89(s, 1H)、8.74-8.70(m, 2H)、8.69(s, 1H)、8.10(s, 1H)、4.85-4.82(m, 2H)、4.10-3.90(m, 2H)、3.70-3.57(m, 2H)、3.40(s, 3H)、3.00-2.70(m, 4H)、2.55-2.12(m, 3H)、2.10-1.90(m, 5H)、1.80-1.65(m, 4H)、1.40-1.25(m, 2H); MS(ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ に関する計算値: 503.55; 実測値: 504($M+H$) $^+$ 。

20

【0317】

異性体II: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): 8.99(s, 1H)、8.71(s, 2H)、8.68(s, 1H)、8.01(s, 1H)、4.90(m, 2H)、4.05(m, 1H)、3.94(m, 1H)、3.60(m, 2H)、3.30-1.35(m, 23H); MS(ESI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ に関する計算値: 503.56; 実測値: 504($M+H$) $^+$ 。

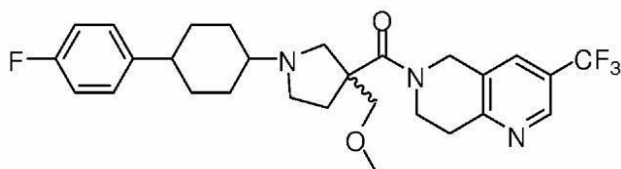
30

【0318】

実施例56および57

(1-(4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル)-3-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル)(3-(トリフルオロメチル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)メタノン

【化122】



40

スキーム8に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した。異性体混合物として得られた粗製物を、さらに逆相分取HPLCにより分離すると異性体Iおよび異性体IIを生成した。

【0319】

異性体I(60mg): ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): 8.95(d, 1H)、8.43(d, 1H)、7.41(m, 2H)、7.01(m, 2H)、4.90(m, 2H)、4.65(m, 1H)、4.05(m, 3H)、3.72(m, 4H)

50

)、3.45 - 1.70 (m、17H)；MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{33}F_4N_3O_2$ に関する計算値: 519.57；実測値: 520 (M+H)⁺。

【0320】

異性体 II (30mg)：¹H NMR (400MHz、CD₃OD)：8.83 (s、1H)、8.24 (s、1H)、7.23 (m、2H)、7.01 (m、2H)、4.90 (m、2H)、4.61 (m、1H)、4.00 (m、3H)、3.72 (m、4H)、3.45 - 1.60 (m、17H)；MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{33}F_4N_3O_2$ に関する計算値: 519.57；実測値: 520 (M+H)⁺。

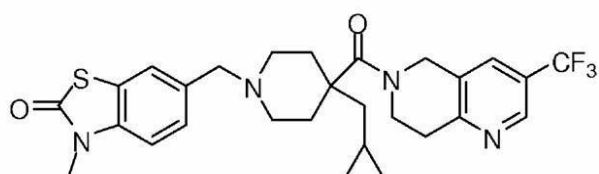
【0321】

実施例 58

10

6 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 (3H) - オン

【化123】



20

スキーム 4 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (15mg、4.5% 収率)：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆)：9.56 (bs、2H)、8.77 (s、1H)、8.22 (s、1H)、7.79 - 7.73 (m、1H)、7.43 (s、1H)、7.30 (d、1H)、5.00 - 4.84 (m、2H)、4.31 - 4.30 (m、2H)、4.02 - 3.90 (m、2H)、3.48 (s、3H)、3.34 - 2.80 (m、6H)、2.20 - 1.31 (m、7H)、0.90 - 0.80 (m、6H)；MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{33}F_3N_4O_2S$ に関する計算値: 546.65；実測値: 547 (M+H)⁺。

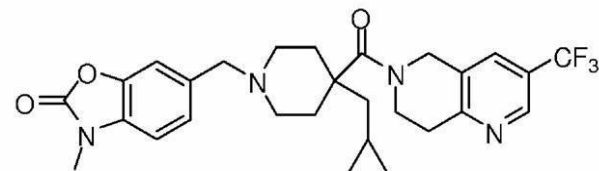
【0322】

30

実施例 59

6 - ((4 - イソブチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン

【化124】



40

スキーム 4 に記載された一般的手法に従って標題化合物を調製した (48mg)：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆)：8.62 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.24 - 7.13 (m、3H)、4.80 (m、2H)、4.20 (s、2H)、3.94 (s、2H)、3.32 (m、5H)、3.10 (m、4H)、2.56 (d、2H)、1.59 (m、4H)、0.713 (m、6H)；MS (ESI) m/z: $C_{28}H_{33}F_3N_4O_3$ に関する計算値: 530.58；実測値: 531.2 (M+H)⁺。

【0323】

50

実施例 60

本明細書に記載された化合物の生物活性は、AequoScreen (商標) アッセイなどの当該技術分野で知られたアッセイを用いて評価することができる。

【0324】

AequoScreen (商標) アッセイに関する一般的手法：

抗体なしの培養培地において中間対数期に増殖させたAequoScreen (商標) CCR2b (FAST-060A) 細胞を、PBS-EDTAで分離し、遠心分離して 1×10^6 個の細胞/mLの濃度でアッセイ緩衝液 (フェノールレッドを含まないHEPES + プロテアーゼを含まない0.1%のBSAを有するDMEM/HAMのF12) 中に再懸濁させる。細胞をコエレンテラジンhと共に室温で少なくとも4時間インキュベートする。試験前に用量応答曲線を実施する。参照アゴニストはMCP-1である。

10

【0325】

アゴニストの試験については、96ウェルのプレート内で、50 μ Lの細胞懸濁液を50 μ Lの試験化合物と混合する。生じる発光を、Hamamatsu Functional Drug Screening System 6000 (FDSS 6000) を用いて記録する。

【0326】

第一の注入後、15分のインキュベーションに続いて、試験化合物を含有する100 μ Lの生成細胞懸濁液を、96ウェルのプレート内で100 μ Lの参照アゴニストと混合する。アゴニスト試験と同じルミノメータを用いて、生じる発光を記録する。

20

【0327】

複数プレートおよび種々の実験に亘って記録された発光を標準化 (「100%シグナル」の判定) するために、幾つかのウェルには、100 μ Mのジギトニン、飽和濃度のATP (20 μ M) および試験検証の際に得られたEC₅₀に等しい参照アゴニストの濃度を含有させた。

【0328】

試験化合物のアゴニスト活性は、そのEC₁₀₀濃度における参照アゴニストの活性パーセントとして表すことができる。試験化合物のアнтаゴニスト活性は、そのEC₈₀濃度における参照アゴニスト活性の阻害パーセントとして表すことができる。

【0329】

結果：

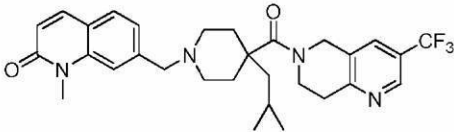
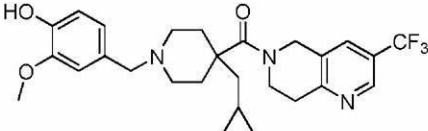
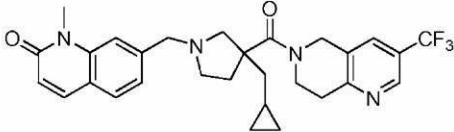
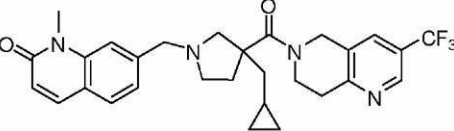
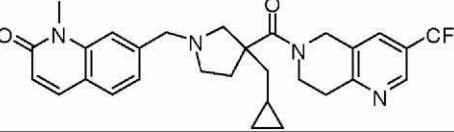
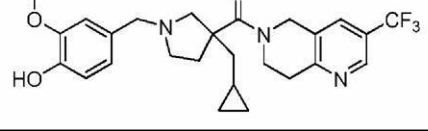
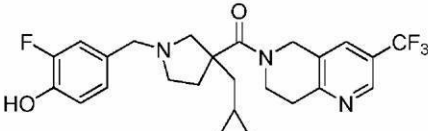
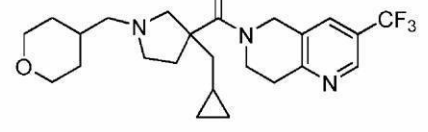
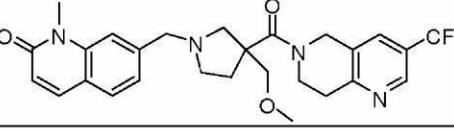
上記の方法を用いて回収された幾つかの化合物に関する生物活性データを表2に提供する。

30

【0330】

【表 9】

表 2

実施例番号	構造	IC ₅₀ (μM) Ca ⁺⁺ フラックス
1		++
2		+
3		+++
4,5 (鏡像異性体 I)		+++
4,5 (鏡像異性体 II)		+++
6		++
7		+
8		++
25		+++

【 0 3 3 1 】

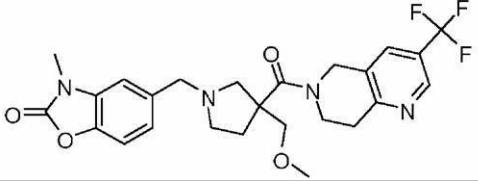
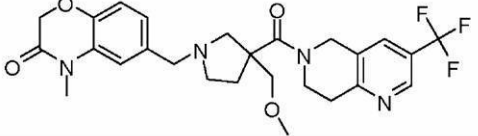
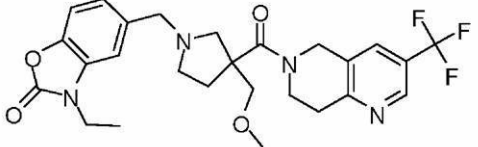
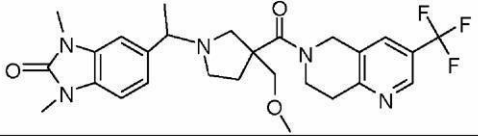
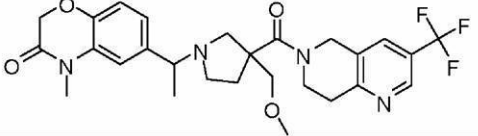
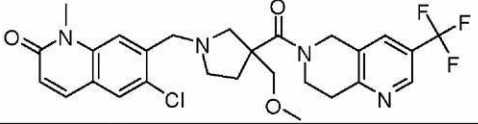
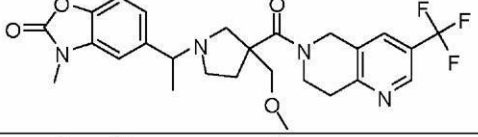
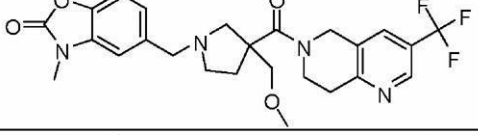
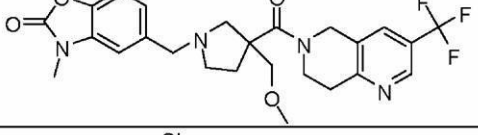
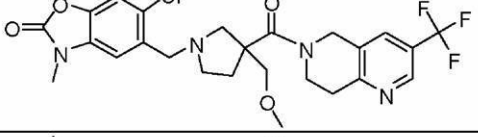
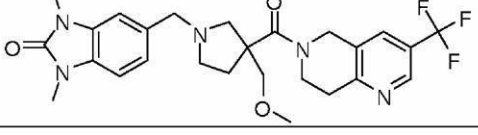
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	構造	IC ₅₀ (μM) Ca ⁺⁺ フラックス
39		+++
32		+++
42		+++
29		+++
33		+++
36		++
34		+++
40, 41 (鏡像異性体 I)		+++
40, 41 (鏡像異性体 II)		++
37		+++
38		+

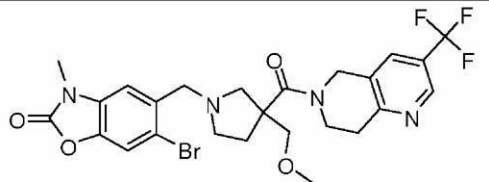
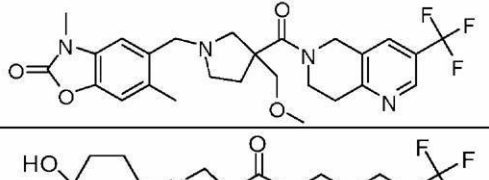
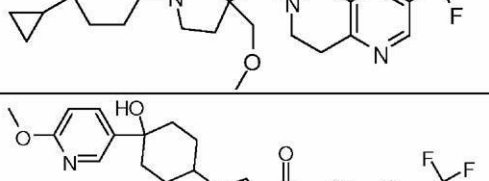
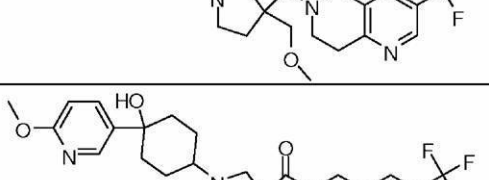
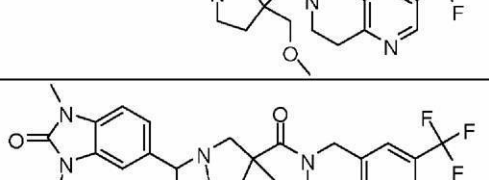
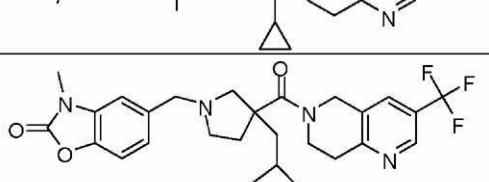
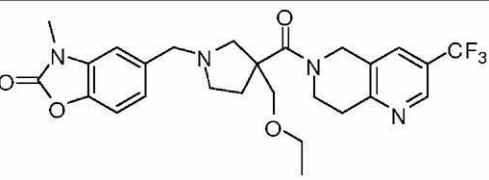
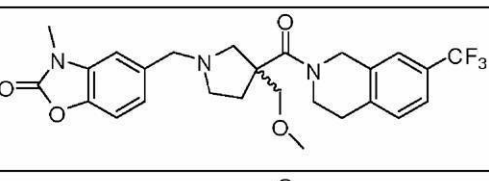
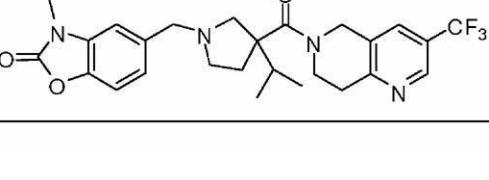

10

20

30

40

【表 1 2】

実施例番号	構造	IC ₅₀ (μM) Ca ⁺⁺ フラックス
43		+++
44		+++
35		++
30, 31 (異性体 I)		+++
30, 31 (異性体 II)		+
16		+
24		+++
45		+++
46		+++
47		+++

10

20

30

40

【表 13】

実施例番号	構造	IC ₅₀ (μM) Ca ⁺⁺ フラックス
48		++
49		+
50, 51 (異性体 I)		+++
50, 51 (異性体 II)		+++
52, 53 (異性体 II)		++
52, 53 (異性体 II)		+
54, 55 (異性体 II)		++
54, 55 (異性体 II)		++
56, 57 (異性体 I)		+++
56, 57 (異性体 I)		+++
58		+

a. IC₅₀>1000nM の場合、「+」と示す；1000nM>IC₅₀>200nM の場合、「++」と示す；IC₅₀<200nM の場合、「+++」と示す

【0335】

等価物

10

20

30

40

50

当業者は、本明細書に記載された特定の手法に対して通常の実験のみを用いて、多数の等価物を認識し、確認できるであろう。このような等価物は、本発明の範囲内に入ることが考慮されている。本発明の意図および範囲から逸脱することなく、本発明に対して種々の代替、変更、および修飾を成すことができる。他の態様、利点、および修飾も本発明の範囲内にある。本出願を通して引用された全ての参考文献、発行特許、および公開特許出願の内容は、全ての目的のために参照として本明細書に援用されている。これらの特許、出願および他の文献の適切な成分、工程、ならびに方法は、本発明およびその実施形態のために選択することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/086388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61P37/06	A61P19/02	A61P17/00 A61K31/4375 C07D471/04
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)		
A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 186 601 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]) 13 March 2002 (2002-03-13) page 16 - page 29	1,2,6, 9-14
X	WO 2004/080976 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; MAYBRIDGE LTD [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) page 58 - page 59; examples 42,43 page 84; example 245	1,2, 11-14,20
X	US 2007/082932 A1 (JIAANG WEIR-TORN [TW] ET AL) 12 April 2007 (2007-04-12) paragraph [0006]	1,2,6, 11-13,20
X	US 4 243 666 A (CAMPBELL SIMON F ET AL) 6 January 1981 (1981-01-06) column 19; example 54	1,2, 11-13,20
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 February 2009		04/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2008/086388

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 306 375 A (SYNTHELABO [FR]) 8 March 1989 (1989-03-08) page 6; example 1c page 7; example 2a page 8; examples 4b, 5a page 10; example 11b -----	1, 2, 6, 9, 11-15, 20
X	LUO Z ET AL: "FLUOROUS BOC (FBOC) CARBAMATES: NEW AMINE PROTECTING GROUPS FOR USE IN FLUOROUS SYNTHESIS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON.; US, vol. 66, no. 12, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 4261-4266, XP001061425 ISSN: 0022-3263 page 4265; compound 6 -----	1, 2, 11-13
X	TABUCHI S ET AL: "Novel Potent Antagonists of Human Neuropeptide Y Y5 Receptor. Part 1: 2-Oxobenzothiazolin-3-acetic Acid Derivatives" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 12, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 1171-1175, XP002453275 ISSN: 0960-894X page 1173; compound 5R -----	1, 2, 6, 7, 11-14
A	WO 2004/082616 A (MERCK & CO INC [US]; GOBLE STEPHEN D [US]; PASTERNAK ALEXANDER [US]; M) 30 September 2004 (2004-09-30) page 93; example 21 page 98; example 22 page 114; example 27 -----	1-29
A	WO 2006/042954 A (SANOFIS AVENTIS [FR]; CASELLAS PIERRE [FR]; FLOUTARD DANIEL [FR]; FRAI) 27 April 2006 (2006-04-27) page 46; example 14 page 51; example 50 page 62; example 133 page 66; example 162 -----	1-29
A	MANUEL FERIA ET AL: "The CCR2 receptor as a therapeutic target" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 16, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 49-57, XP002421316 ISSN: 1354-3776 the whole document -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/086388

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1186601 A	13-03-2002	AT 262518 T	15-04-2004
		AU 4952800 A	28-12-2000
		CA 2373880 A1	14-12-2000
		CN 1379773 A	13-11-2002
		DE 60009287 D1	29-04-2004
		DE 60009287 T2	17-02-2005
		DK 1186601 T3	01-06-2004
		ES 2214276 T3	16-09-2004
		WO 0075133 A1	14-12-2000
		JP 3741042 B2	01-02-2006
		MX PA01012392 A	30-07-2002
		PT 1186601 T	30-06-2004
		US 6573279 B1	03-06-2003
WO 2004080976 A	23-09-2004	AU 2004220321 A1	23-09-2004
		BR PI0408284 A	07-03-2006
		CA 2517629 A1	23-09-2004
		EC SP056094 A	01-03-2006
		EP 1633724 A1	15-03-2006
		GB 2415430 A	28-12-2005
		HK 1079530 A1	20-10-2006
		HR 20050895 A2	31-12-2005
		IS 8052 A	28-09-2005
		JP 4027406 B2	26-12-2007
		JP 2006519827 T	31-08-2006
		JP 2008001718 A	10-01-2008
		KR 20060054172 A	22-05-2006
		MA 27758 A1	01-02-2006
		MX PA05009661 A	08-03-2006
		NZ 542680 A	29-08-2008
US 2007082932 A1	12-04-2007	NONE	
US 4243666 A	06-01-1981	AR 223487 A1	31-08-1981
		AR 224784 A1	15-01-1982
		AU 512947 B2	06-11-1980
		AU 4710179 A	22-11-1979
		BE 876297 A1	16-11-1979
		CA 1240325 A1	09-08-1988
		CH 643553 A5	15-06-1984
		CS 214796 B2	28-05-1982
		DD 143613 A5	03-09-1980
		DE 2919800 A1	22-11-1979
		DK 159079 A	19-11-1979
		ES 480671 A1	16-08-1980
		ES 8101584 A1	16-03-1981
		FI 791562 A	19-11-1979
		FR 2434162 A1	21-03-1980
		GR 72824 A1	06-12-1983
		HU 182562 B	28-02-1984
		IL 57297 A	23-02-1983
		IN 153045 A1	26-05-1984
		IT 1114222 B	27-01-1986
		JP 1080926 C	25-01-1982
		JP 55004370 A	12-01-1980
		JP 56023992 B	03-06-1981
		LU 81284 A1	16-12-1980
		NL 7903853 A	20-11-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/086388

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4243666	A	NQ	791648 A
		NZ	190465 A
		PH	14802 A
		PL	215626 A1
		PL	223844 A1
		PT	69622 A
		SE	439306 B
		SE	7904358 A
		YU	115279 A1
		YU	256382 A1
		ZA	7902390 A
EP 0306375	A	08-03-1989	AU
			AU
			DK
			FI
			JP
			NO
			NZ
			US
			US
			US
			US
WO 2004082616	A	30-09-2004	AJ
			CA
			CN
			EP
			JP
			US
			US
WO 2006042954	A	27-04-2006	AR
			AU
			CA
			CN
			EP
			FR
			JP
			KR
			PA
			SV
			US
			UY
			UY

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
	A 6 1 P 31/04	

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

(72)発明者 チェン , ドンリ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02135 , ブライトン , コモンウェルス アベニュー
2031 , ナンバー 14

(72)発明者 フィッチマン , メラブ
イスラエル国 71700 モディイン , アドモニット ストリート 8

(72)発明者 ゴーシュ , シュミール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446 , ブルックライン , シウォール アベニュー
134

(72)発明者 コーナー , ステフィ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155 , メドフォード , アーリントン ストリート
231

(72)発明者 リン , チアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730 , ワルボール , ロイス ドライブ 6

- (72)発明者 マランツ, エール
イスラエル国 99788 クラフ シュムエル, ポブ 263
- (72)発明者 メレンデス, ローザ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01801, ウォーバーン, キンバール コート 1,
アパートメント 306
- (72)発明者 モハンティー, プラデュムナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01801, ウォーバーン, ミル ストリート 50,
アパートメント ナンバー 4
- (72)発明者 シャチム, シャロン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02467, チェストナット ヒル, ハイ ロック テ
ラス 16
- (72)発明者 チャン, チャオダ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01810, アンドーバー, インウッド レーン 4
- F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH03 JJ01 KK09 LL01 PP07
PP08 PP09 PP10 PP12 PP13 PP14 PP16 PP19
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA08 ZA36
ZA37 ZA44 ZA45 ZA54 ZA59 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89
ZA96 ZB08 ZB15 ZB35 ZC02 ZC21 ZC35 ZC42