

(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2010-513393

(P2010-513393A)

(43) 公表日 平成22年4月30日 (2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/04</b> (2006.01)	C07D 401/04	4C063
<b>C07D 403/06</b> (2006.01)	C07D 403/06 C S P	4C086
<b>A61K 31/502</b> (2006.01)	A61K 31/502	
<b>A61K 31/5377</b> (2006.01)	A61K 31/5377	
<b>A61P 11/02</b> (2006.01)	A61P 11/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-542033 (P2009-542033)  
 (86) (22) 出願日 平成19年12月18日 (2007.12.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年7月16日 (2009.7.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/064140  
 (87) 国際公開番号 W02008/074803  
 (87) 国際公開日 平成20年6月26日 (2008.6.26)  
 (31) 優先権主張番号 60/870,875  
 (32) 優先日 平成18年12月20日 (2006.12.20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/978,447  
 (32) 優先日 平成19年10月9日 (2007.10.9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/991,227  
 (32) 優先日 平成19年11月30日 (2007.11.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

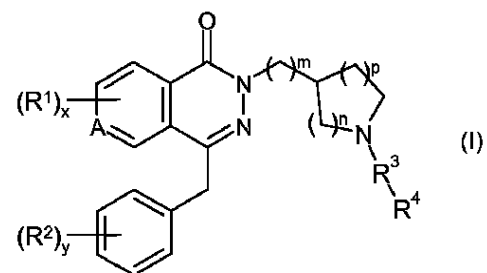
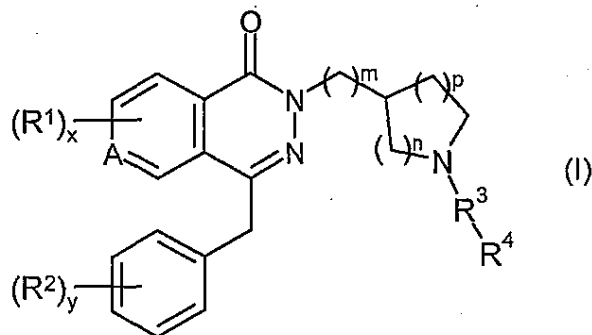
(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 オエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 H1 受容体アンタゴニストとしての4-ベンジルーL (2H) -フタラジノン

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物およびその塩、それらの調製方法、それらを含む組成物、およびアレルギー性鼻炎などの様々な疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

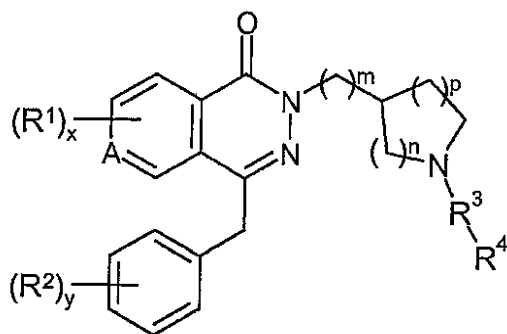


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物：

## 【化 1】



(I)

[式中、

Aは、NまたはCHを表し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ、ヒドロキシまたはトリフルオロメチルを表し、

xおよびyは、それぞれ独立に、0、1または2を表し、

mは0を表し、nは2を表し、pは1を表し、または

mは1を表し、nは0を表し、pは2を表し、

R<sup>3</sup>は、1個または2個のC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルで置換されていてもよい直鎖C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキレンを表し、R<sup>4</sup>は、式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：[(i) -C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>

(式中、

R<sup>5</sup>は、水素または-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルを表し、

R<sup>6</sup>は、水素、-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル(式中、前記C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルは、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、前記C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、アリーール(ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアリーール(式中、前記C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、前記アリーールは、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、あるいは-(C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキル)<sub>z</sub>Het(zは、0または1を表し、Hetは、OおよびSから独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和複素環を表す)を表し、

あるいは、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒に、OおよびSから独立に選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい5~7員の飽和複素環を表す)、

(ii) -N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>

(式中、

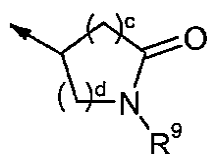
R<sup>7</sup>は、水素または-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルを表し、R<sup>8</sup>は、-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換

基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 3$ アルキル $C_3 \sim 7$ シクロアルキル(式中、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルは、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、前記 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、アリール(ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、前記アリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、あるいは $-(C_1 \sim 3 \text{アルキル})_z \text{Het}$ ( $z$ は、0または1を表し、Hetは、OおよびSから独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和複素環を表す)を表す)、

10

(iii)

【化2】



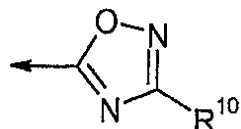
20

(式中、 $c$ は0または1を表し、 $d$ は2または3を表し、あるいは $c$ は2または3を表し、 $d$ は0または1を表し、

$R^9$ は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルを表す)、

(iv)

【化3】



30

(式中、 $R^{10}$ は、水素、または $-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、アリール(ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、または $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、前記アリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)を表す)]の基を表す]

、またはその塩。

40

【請求項2】

AがCHを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$m$ が1を表し、 $n$ が0を表し、 $p$ が2を表す、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

$x$ が0である、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

$R^2$ がハロゲンであり、 $y$ が1である、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

$R^4$ が $-C(O)N(R^5)R^6$ を表す、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

50

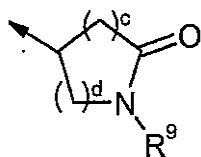
## 【請求項 7】

$R^4$ が $-N(R^7)C(O)R^8$ を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^4$ が、

## 【化 4】



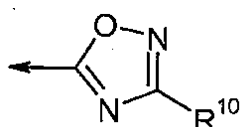
を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 9】

$R^4$ が、

## 【化 5】



を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

## 【請求項 10】

実施例1から実施例84である化合物、またはその塩。

## 【請求項 11】

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである化合物、またはその塩。

## 【請求項 12】

遊離塩基の形態のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである化合物。

## 【請求項 13】

酒石酸塩の形態のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである化合物。

30

## 【請求項 14】

L-酒石酸塩の形態のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである化合物。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩。

## 【請求項 16】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩。

40

## 【請求項 17】

炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩。

## 【請求項 18】

アレルギー性鼻炎の治療に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩。

## 【請求項 19】

遊離塩基の形態のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フ

50

タラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

1 種もしくは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤と共にかまたはそれなしで、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

前記化合物が遊離塩基の形態の N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである、請求項 20 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 22】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩と、1 種または複数の他の治療化合物とを含む組合せ。

【請求項 23】

前記化合物が遊離塩基の形態の N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである、請求項 22 に記載の組合せ。

【請求項 24】

炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩の使用。

20

【請求項 25】

前記化合物が遊離塩基の形態の N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

それを必要としている患者に有効量の請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または製薬上許容されるその塩を投与するステップを含む、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療および/または予防方法。

【請求項 27】

前記化合物が遊離塩基の形態の N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである、請求項 26 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一群の化合物、それらの調製方法、それらを含む製薬組成物、および様々な炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患、特に気道の炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

40

【0002】

アレルギー性鼻炎、肺炎症およびうっ血は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの他の状態と関連することが多い病状である。一般に、これらの状態は、様々な細胞、特に肥満細胞からのヒスタミンの放出に関連した炎症によって少なくとも部分的に仲介されている。

【0003】

「花粉症」としても知られているアレルギー性鼻炎は、世界の人口の大部分に影響を与えている。2 つタイプのアレルギー性鼻炎、すなわち季節性鼻炎および通年性鼻炎がある。季節性アレルギー性鼻炎の臨床症状には、典型的には鼻のかゆみおよび過敏、くしゃみ、並びに鼻閉を伴う場合が多い水様性鼻漏が挙げられる。通年性アレルギー性鼻炎の臨床

50

症状は、鼻詰まりがより顕著である場合があること以外は同様である。アレルギー性鼻炎の両方のタイプはまた、のどおよび/または目のかゆみ、流涙、並びに目の周りの浮腫などの他の症状をもたらす場合がある。アレルギー性鼻炎の症状は、不愉快なレベルから衰弱させるレベルまで度合いが異なる場合がある。

【 0 0 0 4 】

アレルギー性鼻炎および他のアレルギー状態は、様々な細胞型からのヒスタミンの放出に関連するが、特に肥満細胞からのヒスタミンの放出に関連する。ヒスタミンの生理学的効果は、H1、H2およびH3と称される3種の受容体サブタイプによって古典的に仲介される。H1受容体は、CNSおよび末梢全体に亘って広範に分布し、覚醒および急性炎症に参与している。H2受容体は、ヒスタミンに反応した胃酸分泌を媒介する。H3受容体は、CNSおよび末梢の両方における神経終末に存在し、神経伝達物質放出の阻害を仲介する[Hillら、*Pharmacol. Rev.*, 49:253~278, (1997)]。最近、H4受容体と称されるヒスタミン受容体ファミリーの第4のメンバーが同定された[Hough、*Mol. Pharmacol.*, 59:415~419, (2001)]。H4受容体の分布は、免疫系および炎症系の細胞に限定されているようであるが、この受容体の生理的役割は依然として特定されていない。

10

【 0 0 0 5 】

血管および神経終末におけるH1受容体の活性化は、かゆみ、くしゃみおよび水様性鼻漏の発生を含めたアレルギー性鼻炎の症状の多くに参与する。クロルフェニラミン、セチリジン、デスロラチジンおよびフェキソフェナジンなどの選択的H1受容体アンタゴニストである経口抗ヒスタミン化合物は、アレルギー性鼻炎と関連するかゆみ、くしゃみおよび鼻漏の治療において効果的である。アゼラスチンおよびレボカバステチンなどの選択的H1受容体アンタゴニストである鼻腔内抗ヒスタミン剤は、経口の相当物と同様の治療効果を有すると考えられる。しかし、このような化合物は、一般に1日2回の投与を必要とし、局所投与にも関わらず鎮静作用をもたらす場合がある。

20

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 Hillら、*Pharmacol. Rev.*, 49:253~278, (1997)

【 非特許文献 2 】 Hough、*Mol. Pharmacol.*, 59:415~419, (2001)

【 発明の概要 】

30

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

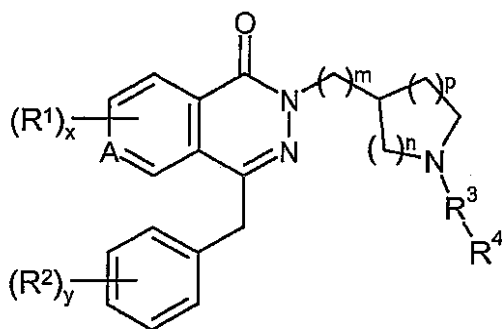
H1受容体アンタゴニストである新規な部類の化合物が同定された。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

したがって、第1の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物：

【 化 1 】



(I)

40

【 0 0 0 9 】

【 式中、

50

Aは、NまたはCHを表し、

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシまたはトリフルオロメチルを表し、

xおよびyは、それぞれ独立に、0、1または2を表し、

mは0を表し、nは2を表し、pは1を表し、または

mは1を表し、nは0を表し、pは2を表し、

$R^3$ は、1個または2個の $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよい直鎖 $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し、

$R^4$ は、式(i)、(ii)、(iii)または(iv)

[(i)  $-C(O)N(R^5)R^6$

10

(式中、

$R^5$ は、水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

$R^6$ は、水素、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 3$ アルキル $C_3 \sim 7$ シクロアルキル(式中、 $C_1 \sim 3$ アルキルは、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、アリール(ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、アリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、あるいは $-(C_1 \sim 3 \text{アルキル})_z \text{Het}$ (zは、0または1を表し、Hetは、OおよびSから独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和複素環を表す)を表し、

20

あるいは、 $R^5$ および $R^6$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、OおよびSから独立に選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい5~7員の飽和複素環を表す)、

30

(ii)  $-N(R^7)C(O)R^8$

(式中、

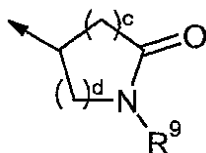
$R^7$ は、水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

$R^8$ は、 $-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 3$ アルキル $C_3 \sim 7$ シクロアルキル(式中、 $C_1 \sim 3$ アルキルは、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 3$ アルキルから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、アリール(ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、アリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、あるいは $-(C_1 \sim 3 \text{アルキル})_z \text{Het}$ (zは、0または1を表し、Hetは、OおよびSから独立に選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和複素環を表す)を表す)、

40

(iii)

## 【化 2】



## 【 0 0 1 0 】

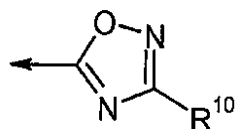
(式中、cは0または1を表し、dは2または3を表し、あるいはcは2または3を表し、dは0または1を表し、

$R^9$ は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルを表す)、

(iv)

10

## 【化 3】



## 【 0 0 1 1 】

(式中、 $R^{10}$ は、水素、または $-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル(ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、アリール(ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)、または $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 3$ アルキル、ハロゲンおよびヒドロキシから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよく、アリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、およびシアノから独立に選択される3個までの置換基で置換されていてもよい)を表す)]の基を表す]

、あるいはその塩を提供する。

20

## 【 0 0 1 2 】

本発明の化合物は、様々な疾患、特に、肥満細胞などの細胞からのヒスタミンの放出に関連する気道の炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患(例えば、アレルギー性鼻炎)などの炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療に有用であることが期待できる。さらに、この化合物は、下記の特性の1つまたは複数を有し得るという点で向上したプロファイルを示し得る：

30

- (i) H3受容体を超える強い選択性、
- (ii) より低いCNS浸透、
- (iii) 長時間の作用持続時間、
- (iv) hERG受容体および/または 受容体を超える選択性、および
- (v) より低いバイオアベイラビリティ/経口吸収。

## 【 0 0 1 3 】

このようなプロファイルを有する化合物は、鼻腔内送達に特に適切である場合があり、かつ/または1日1回投与ができる場合があり、かつ/またはさらに他の既存の治療と比べて改善された副作用プロファイルを有する場合がある。

40

## 【 0 0 1 4 】

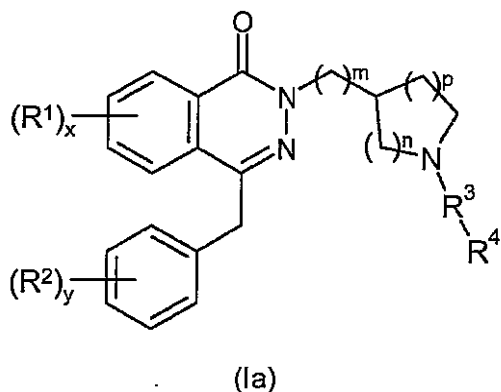
「選択性」とは、この化合物が、H3受容体、hERGおよび/または 受容体、特に、H3受容体を超えて、H1受容体に対して、より効力を有し得ることを意味する。H1受容体に対する活性は、H3受容体、hERGおよび/または 受容体、特にH3受容体に対する活性より、少なくとも約10倍大きい(例えば、100倍より大きい)場合がある。

## 【 0 0 1 5 】

第2の実施形態では、下記の式(1a)を有する式(1)の化合物：



## 【化 4】



10

## 【 0 0 1 6 】

(式中、

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシまたはトリフルオロメチルを表し、

$x$ および $y$ は、それぞれ独立に、0、1または2を表し、

$m$ は0を表し、 $n$ は2を表し、 $p$ は1を表し、または

$m$ は1を表し、 $n$ は0を表し、 $p$ は2を表し、

$R^3$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよい直鎖 $C_1 \sim 6$ アルキレンを表し、

20

$R^4$ は、基 $C(O)NR^5R^6$ または $-N(R^7)C(O)R^8$ を表し、

$R^5$ は、水素または $-C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

$R^6$ は、水素、ハロゲンで置換されていてもよい $-C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、アルキル部分は、 $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよく、アリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、またはシアノで置換されていてもよい)を表し、

あるいは、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になって、0およびSから選択される1個または複数のさらなるヘテロ原子を含有してもよい5~7員の飽和複素環を表し、

$R^7$ は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルを表し、

$R^8$ は、ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよい $-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル、または $-C_1 \sim 6$ アルキルアリール(式中、アルキル部分は、 $C_1 \sim 3$ アルキルで置換されていてもよく、アリール部分は、ハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、トリフルオロメチル、またはシアノで置換されていてもよい)を表す)

30

、あるいはその塩を提供する。

## 【 0 0 1 7 】

$C(O)NR^5R^6$ は、 $C(O)N(R^5)R^6$ であることが理解されるであろう。

## 【 0 0 1 8 】

他の実施形態では、 $R^4$ は、 $-C(O)N(R^5)R^6$ を表す。

## 【 0 0 1 9 】

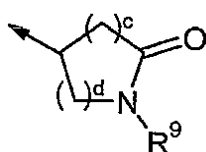
他の実施形態では、 $R^4$ は、 $-N(R^7)C(O)R^8$ を表す。

40

## 【 0 0 2 0 】

他の実施形態では、 $R^4$ は、

## 【化 5】



## 【 0 0 2 1 】

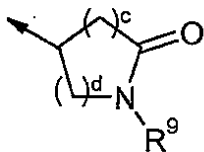
50

を表す。

【0022】

他の実施形態では、 $R^4$ は、

【化6】



【0023】

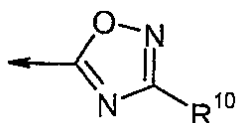
を表し、

式中、 $c$ は0を表し、 $d$ は3を表し、 $R^9$ は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、 $C_1 \sim 3$ アルキル)を表し、さらなる実施形態では、 $R^9$ は、水素を表す。

【0024】

他の実施形態では、 $R^4$ は、

【化7】



【0025】

を表す。

【0026】

他の実施形態では、 $A$ は、 $CH$ を表す。

【0027】

他の実施形態では、 $A$ は、 $N$ を表す。

【0028】

他の実施形態では、 $R^2$ は、ハロゲンを表し、さらなる実施形態では、 $R^2$ は、クロロを表し、又さらなる実施形態では、 $R^2$ は、パラ位において置換されているクロロを表す。他の実施形態では、 $y$ が1である場合、 $R^2$ はパラ位にある。

【0029】

他の実施形態では、 $x$ は0である。

【0030】

他の実施形態では、 $y$ は1である。

【0031】

他の実施形態では、 $m$ は0を表し、 $n$ は2を表し、 $p$ は1を表す。

【0032】

他の実施形態では、 $m$ は1を表し、 $n$ は0を表し、 $p$ は2を表す。

【0033】

他の実施形態では、 $R^3$ は、メチルで置換されていてもよい直鎖 $C_1 \sim 3$ アルキレンを表す。 $R^3$ の代表例には、それぞれがメチルで置換されていてもよいメチレン $[-(CH_2)-]$ 、エチレン $[-(CH_2)_2-]$ 、およびプロピレン $[-(CH_2)_3-]$ が挙げられる。

【0034】

他の実施形態では、 $R^5$ は、水素または $-C_1 \sim 3$ アルキル、例えば $-C_1 \sim 2$ アルキルを表す。

【0035】

他の実施形態では、 $R^6$ は、水素、ハロゲン(例えば、1個もしくは複数のフルオロ原子、例えば、3個のフルオロ原子)で置換されていてもよい $-C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン(例えば、1個もしくは複数のフルオロ原子、例えば、3個のフルオロ原子)で置換されていてもよい $-C_1 \sim 3$ アルキル- $O$ - $C_1 \sim 2$ アルキル、または $-CH_2$ アリールを表す。

【0036】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、 $R^6$ は、水素、ハロゲン(例えば、1個もしくは複数のフルオロ原子、例えば、3個のフルオロ原子)で置換されていてもよい $-C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン(例えば、1個もしくは複数のフルオロ原子、例えば、3個のフルオロ原子)で置換されていてもよい $-C_1 \sim 3$ アルキル- $O-C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 3$ アルキル $C_5 \sim 6$ シクロアルキル(例えば、 $-CH_2C_5 \sim 6$ シクロアルキル)、または $-C_1 \sim 3$ アルキルアリール(例えば、 $CH_2$ アリール)を表す。

【0037】

他の実施形態では、 $R^6$ は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_z \text{ Het}$ ( $z$ は、0または1を表し、Hetは、1個のO原子を含有する5~7(例えば、5~6)員の飽和複素環を表す)を表す。

【0038】

10

他の実施形態では、 $R^5$ および $R^6$ は、一緒になって1個のO原子を含有してもよい5員または6員の飽和複素環、例えば1個のO原子を含有してもよい6員の飽和複素環を表す。

【0039】

他の実施形態では、 $R^7$ は、水素またはメチルを表す。

【0040】

他の実施形態では、 $R^7$ は、水素を表す。

【0041】

他の実施形態では、 $R^8$ は、ハロゲン(例えば、1個もしくは複数のフルオロ原子、例えば、3個のフルオロ原子)で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、または $-C_1 \sim 3$ アルキル- $O$ -メチルを表す。

20

【0042】

他の実施形態では、 $R^8$ は、ハロゲン(例えば、1個もしくは複数のフルオロ原子、例えば、3個のフルオロ原子)で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 3$ アルキル- $O$ -メチル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 3$ アルキル $C_5 \sim 6$ シクロアルキル(例えば、 $-CH_2C_5 \sim 6$ シクロアルキル)、または $-C_1 \sim 3$ アルキルアリール(例えば、 $CH_2$ アリール)を表す。

【0043】

他の実施形態では、 $R^8$ は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_z \text{ Het}$ ( $z$ は、0または1を表し、およびHetは、1個のO原子を含有する5~7(例えば、5~6)員の飽和複素環を表す)を表す。

【0044】

他の実施形態では、 $R^9$ は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキル、例えば、水素またはメチルを表す。

30

【0045】

他の実施形態では、 $R^{10}$ は、 $C_1 \sim 3$ アルキルまたは $C_1 \sim 3$ アルキル- $O$ -メチルを表す。

【0046】

本発明の化合物には、その個々の異性体および異性体混合物(例えば、ラセミ体またはラセミ混合物)、およびその塩(例えば、製薬上許容される塩)を含めた実施例1~84の化合物が挙げられる。

【0047】

特に重要であるのは、以下の化合物である。

【0048】

40

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、またはその塩。

【0049】

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド、またはその塩。

【0050】

したがって一実施形態では、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、またはその塩である化合物を提供する。

【0051】

50

他の実施形態では、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、または製薬上許容されるその塩である化合物を提供する。

【0052】

他の実施形態では、その遊離塩基の形態のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである化合物を提供する。

【0053】

他の実施形態では、酒石酸塩、特にL-酒石酸塩の形態のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドである化合物を提供する。

10

【0054】

他の実施形態では、式(1)の化合物またはその塩(ただし、この化合物は、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、またはその塩ではない)を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド(調製(b)において調製したような)のXRPDパターンを示す。

20

【図2】N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド(調製(b)において調製したような)のDSCサーモグラムを示す。

【図3】N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド酒石酸塩(実施例34dで調製したような)のXRPDパターンを示す。

【図4】N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド酒石酸塩(実施例34dで調製したような)のDSCサーモグラムを示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0056】

C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルは、単独でまたは他の基の一部として、別段の指示がない限り直鎖状または分岐状炭化水素鎖でよく、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシは、同様に解釈される。代表例には、それだけに限らないが、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオ-ペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられる。特定のアルキルおよびアルコキシ基は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルコキシである。置換されている場合、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルキル)およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>アルコキシ)は、3個までの置換基、例えば、1個または2個の置換基、例えば1個の置換基を有する場合がある。アルキルおよび/またはアルコキシ上の代表的な置換基には、それだけに限らないが、メチル、エチル、クロロ、および/またはフルオロが挙げられる。

40

【0057】

C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキレンの代表例には、メチレン[-(CH<sub>2</sub>)-]、エチレン[-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-]、プロピレン[-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-]、ブチレン[-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-]、ペンチレン[-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-]およびヘキシレン[-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-]が挙げられる。

【0058】

C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキルは、3~7個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環を意味する。代表例には、それだけに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。置換されている場合、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub>シクロアルキルは、3個までの置換基、例えば、1個または2個の置換基、例えば1個の置換基を有する場合があ

50

る。シクロアルキル上の代表的な置換基には、それだけに限らないが、メチル、エチル、クロロ、およびフルオロが挙げられる。

【0059】

「アリール」という用語は、単独でまたは他の基の一部として、単一および縮合芳香族炭化水素環を説明するために使用される。代表的なアリール環には、フェニルおよびナフチルが挙げられる。特定のアリール環は、フェニルである。置換されている場合、アリールは、3個までの置換基、例えば、1個または2個の置換基、例えば1個の置換基を有する場合がある。アリール上の代表的な置換基には、それだけに限らないが、メチル、エチル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチルおよび/またはシアノが挙げられる。

【0060】

「ハロゲン」という用語は、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、例えばフッ素および塩素から選択される基を説明するために本明細書において使用される。

【0061】

窒素原子を含有し、OおよびSから独立に選択される1個または2個(例えば、1個)のさらなるヘテロ原子を含有してもよい代表的な5~7員の飽和複素環には、それだけに限らないが、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、モルホリンおよびチオモルホリンが挙げられる。

【0062】

OおよびSから独立に選択される1個または2個の(例えば、1個)ヘテロ原子を含有する代表的な5~7員の飽和複素環には、それだけに限らないが、テトラヒドロチオフエン(または、チオラン)、テトラヒドロチオピラン(または、チアン)、ヘキサヒドロチエピン、ヘキサヒドロオキセピン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキサチオラン、チオキサン、テトラヒドロオキサチエピンが挙げられる。

【0063】

本発明は、本明細書に記載する実施形態、代表的基および置換基の全ての組合せを含むことを理解すべきである。

【0064】

式(1)の化合物は、光学異性体、例えばエナンチオマーまたはジアステレオマーが形成し得るように1個もしくは複数の不斉炭素原子を有する場合があることを理解されたい。本発明は、他の異性体を実質的に存在しないように単離された(すなわち、純粋な)個々の異性体として、またはその混合物(すなわち、ラセミ体およびラセミ混合物)として、式(1)の化合物の全ての光学異性体を包含する。他の異性体を実質的に存在しないように単離された(すなわち、純粋な)個々の異性体は、約10%未満、特に約1%未満、例えば約0.1%未満の他の異性体が存在するように単離することができる。

【0065】

特定の式(1)の化合物は、いくつかの互変異性型の一つで存在する場合がある。本発明は、個々の互変異性体としてであれ、またはそれらの混合物としてであれ、式(1)の化合物の全ての互変異性体を包含することが理解されるであろう。

【0066】

式(1)の化合物は、結晶性またはアモルファス形態である場合がある。さらに、式(1)の化合物は、1種もしくは複数の多形形態で存在する場合がある。したがって、本発明は、その範囲内に式(1)の化合物の多形形態を含む。一般に、式(1)の化合物の最も熱力学的に安定的な多形形態は、特に重要である。

【0067】

式(1)の化合物の多形形態は、それだけに限らないが、X線粉末回折(XRPD)パターン、赤外(IR)スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および固体核磁気共鳴(NMR)が挙げられるいくつかの従来の分析技術を使用して特性決定および鑑別することができる。

【0068】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、製薬上許容される塩の形態である場合があり、かつ/または製薬上許容される塩の形態として投与することができる。適切な塩についての概説については、Bergeら、J. Pharm. Sci., 1977、66、1~19を参照されたい。適切な製薬上許容される塩には、酸および塩基付加塩が挙げられる。本明細書で使用する場合、「製薬上許容される塩」という用語は、レシピエントに投与されると(直接または間接に)本発明の化合物、またはその活性代謝物もしくは残渣を提供することができる、本発明の化合物の任意の製薬上許容される塩を意味する。

【0069】

典型的には、製薬上許容される塩は、所望の酸または塩基を必要に応じて使用して容易に調製することができる。塩は、溶液から沈殿し、濾過によって回収され、または溶媒の蒸発によって回収される場合がある。

10

【0070】

製薬上許容される酸付加塩は、式(I)の化合物を、任意選択で有機溶媒などの適切な溶媒中で、適切な無機酸または有機酸(臭化水素酸、塩酸、ギ酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはナフタリンスルホン酸など)と反応させることによって形成することができ、例えば、結晶化および濾過によって通常単離される塩が生じる。したがって、式(I)の化合物の製薬上許容される酸付加塩は、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、ギ酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩またはナフタレンスルホン酸塩であり得る。

20

【0071】

例えば本発明の化合物の単離において、他の製薬上許容されない塩、例えば、シュウ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩を使用することができ、これらは本発明の範囲内に含まれる。本発明は、その範囲内に式(I)の化合物の塩の全ての可能性のある化学量論的形態および非化学量論的形態を含む。

【0072】

したがって、本発明は、遊離塩基として、およびその塩として、例えば、製薬上許容される塩として、式(I)の化合物を包含することを理解すべきである。

【0073】

30

多くの有機化合物は、溶媒(有機化合物はその中で反応し、またはそこから沈殿または結晶化する)と共に溶媒和物を形成することができることを理解されたい。例えば、水との溶媒和物は、「水和物」として知られている。水、キシレン、N-メチルピロリジノンおよびメタノールなどの高い沸点を有する溶媒および/または水素結合を形成する傾向が強い溶媒を使用して、溶媒和物を形成することができる。溶媒和物の同定方法には、それだけに限らないが、NMRおよび微量分析が挙げられる。したがって、式(I)の化合物の溶媒和物は、本発明の範囲内である。

【0074】

本発明の化合物の塩、例えば製薬上許容される塩、溶媒和物、例えば水和物、異性体および多形形態は、本発明の範囲内に含まれることは上記から理解されるであろう。

40

【0075】

したがって、以下の本発明の化合物または式(I)の化合物への言及は、遊離塩基として、または塩、例えば製薬上許容される塩としての式(I)の化合物を意味し、それらの化合物の溶媒和物、異性体および多形形態を包含することを理解されたい。

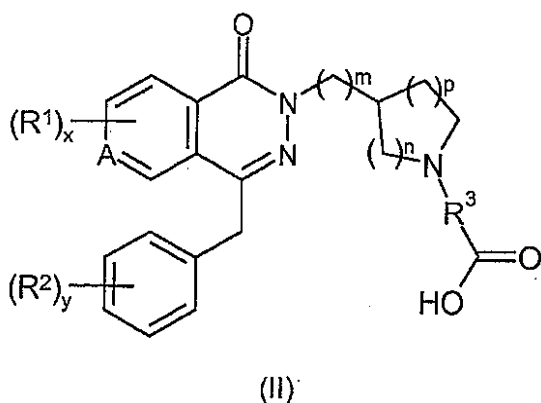
【0076】

本発明は又、式(I)の化合物またはその塩の調製方法を提供する。

【0077】

第1の方法Aによると、 $R^4$ が基 $C(O)N(R^5)R^6$ を表す式(I)の化合物は、式(II)の化合物：

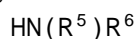
## 【化 8】



10

## 【 0 0 7 8 】

(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n、m、p、xおよびyは、式(I)について上記定義の通りである)を、式(III)のアミン



(III)

(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、式(I)について上記定義の通りである)と適切なカップリング条件下で反応させることによって調製することができる。

20

## 【 0 0 7 9 】

カップリング反応は典型的には、必要に応じて、適切な活性化剤、例えば、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、またはベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリスピロリジニルホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)を使用して、適切な塩基、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下で、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの適切な溶媒中で、場合により温度を上げた状態、例えば約140~160で、約10~40分間行うことができる。

## 【 0 0 8 0 】

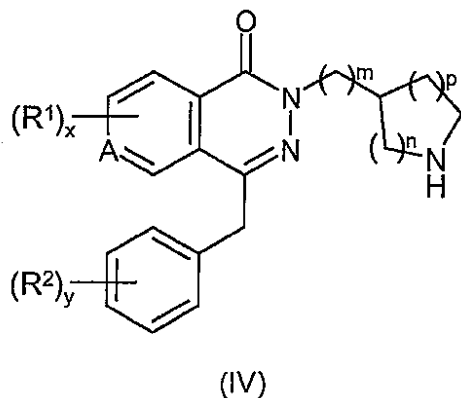
方法Aの一実施形態では、Aは、CHを表す。

30

## 【 0 0 8 1 】

式(II)の化合物は、式(IV)の化合物：

## 【化 9】

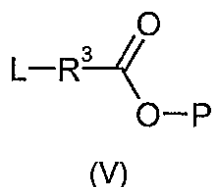


40

## 【 0 0 8 2 】

(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、n、m、p、xおよびyは、式(I)について上記定義の通りである)を、式(V)の化合物：

## 【化 1 0】

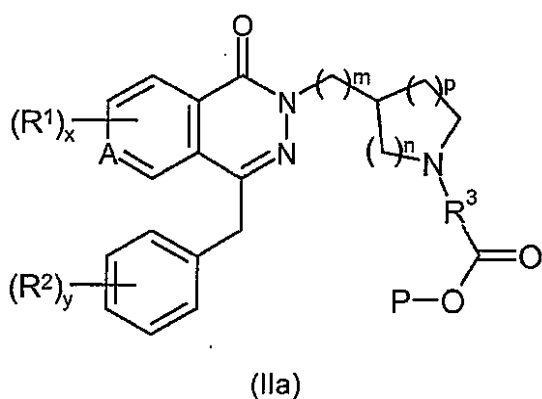


## 【 0 0 8 3】

(式中、 $R^3$ は、式(I)について上記定義の通りであり、Lは、適切な脱離基[ハロゲン化物(例えば、クロロ、ブロモもしくはヨード)またはスルホネート(例えば、メシレート、トシレートまたはトリフレート)など]であり、Pは、アルキル基(例えば、メチル、エチルもしくはtert-ブチル)またはベンジルなどの保護基である)でアルキル化することによって調製することができ、保護誘導体(IIa)：

10

## 【化 1 1】



20

## 【 0 0 8 4】

(式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、n、m、p、xおよびyは、式(I)について上記定義の通りであり、Pは、アルキル基(例えば、メチル、エチルまたはtert-ブチル)またはベンジルなどの保護基である)が生じ、続いて脱保護し、式(II)の化合物が生じる。

## 【 0 0 8 5】

30

アルキル化反応は、適切な塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、例えばマイクロ波オープン中で、約80℃など場合により温度を上げた状態で、適切な溶媒、例えば、DMF中で行うことができる。反応物は、ヨウ化ナトリウムなどの活性化剤を場合により含有する。式(V)の特に反応性の化合物については、反応を、室温でまたはそれより低い温度で行うことができる。

## 【 0 0 8 6】

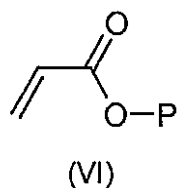
式(IIa)の化合物は、所望であれば脱保護の前に単離して、式(II)の化合物を得ることができる。

## 【 0 0 8 7】

$R^3$ がエチレンである式(II)の化合物は又、式(IV)の化合物を式(VI)：

40

## 【化 1 2】



## 【 0 0 8 8】

(式中、Pは、アルキル基(例えば、メチル、エチルもしくはtert-ブチル)またはアラルキル(ベンジルなど)などの保護基である)の化合物と反応させることによって調製するこ

50



とができる。適切な溶媒、例えばDMFまたはテトラヒドロフラン(THF)中で、場合により温度を上げた状態、例えば約50～60℃で、式(VI)の化合物を使用したアルキル化反応を行うことができる。

【0089】

式(II)の化合物を生じさせるための式(IIa)の化合物の脱保護は、保護基Pがアルキル基(例えば、メチルもしくはエチル)またはベンジルである場合、室温(または場合により温度を上げた状態)で、適切な水性溶媒系、例えばメタノール/水またはTHF/水中において、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムを使用した、カルボン酸エステルの加水分解によって、場合により続いてイオン交換カラム(例えば、SCXまたはアミノプロピルカラム)上で精製することによって典型的には行われる。

10

【0090】

保護基Pがtert-ブチルである場合、脱保護は又、ジクロロメタン(DCM)中のトリフルオロ酢酸(TFA)またはジオキサン中の塩化水素(HCl)などの適切な酸を使用して、酸加水分解によって達成することができる。

【0091】

保護基がベンジルである場合、脱保護はまた、水素化分解によって、例えばパラジウム炭素などの適切な触媒上で水素を使用して行うことができる。

【0092】

式(III)、(V)および(VI)の化合物は、例えば、Aldrich、ABCR、Rare Chemicals、Sigma、BDH、Apollo、Acros、Berry & Associates、Fluorochem、Fluka、Enamine、Chembridge、TCI-Europeおよび/またはGL Synthesisから市販されており、並びに/あるいは本明細書に記載する方法によって調製することができ、並びに/あるいは当業者には周知の方法によって調製することができる。

20

【0093】

式(III)の化合物には、それだけに限らないが、アンモニア、メチルアミン、(R)-(-)-2-アミノブタン、ヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジヘキシルアミン、2-フルオロエチルアミン、2,2-ジフルオロエチルアミン、2,2,2-トリフルオロエチルアミン、2-アミノエタノール、シクロプロピルアミン、シクロヘプチルアミン、N-メチルシクロヘキシルアミン、N-(1-エチルプロピル)シクロヘプチルアミン、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン、アニリン、2-アミノベンゾニトリル、2-フルオロアニリン、2-アミノベンゾトリフルオリド、3-アミノ-4-フルオロベンゾトリフルオリド、N-ヘキシルアニリン、ベンジルアミン、(5-フェニルブチル)メチルアミン塩酸塩、ピロリジン、チアゾリジン、モルホリン、3-エトキシプロピルアミン、1-アミノ-3-メトキシ-プロパン-2-オールおよび6,7-ジヒドロキシ-4-オキサヘプチルアミンが挙げられる。

30

【0094】

式(V)の化合物には、それだけに限らないが、エチル2-プロモアセテート、エチル7-プロモヘプタノエートおよびベンジルクロロアセテートが挙げられる。あるいは、Lがスルホネートを表す式(V)の化合物は、塩化メシルもしくは塩化トシルとの、またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物との反応など当業者には周知の方法によって、対応するヒドロキシル化合物の活性化によって調製することができる。対応するヒドロキシル化合物の例には、(+)-tert-ブチルD-ラクテートおよびベンジルグリコレートが挙げられる。

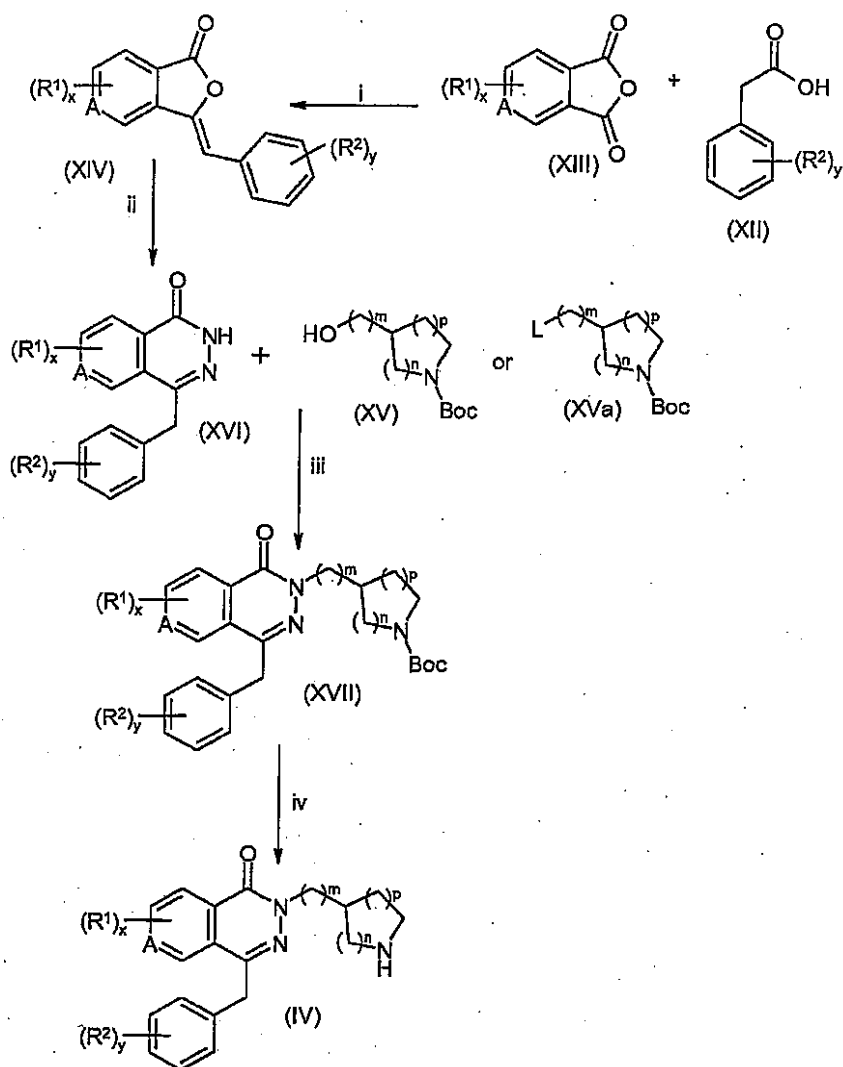
40

【0095】

式(VI)の化合物には、それだけに限らないが、アクリル酸メチル、アクリル酸エチルおよびクロトン酸エチルが挙げられる。式(IV)の化合物は、本明細書に記載の方法によって調製することができる(スキーム1および2を参照されたい)。したがって、AがCHを表す式(IV)の化合物は、下記のスキーム1によって調製することができる：

## 【化 1 3】

## スキーム1: AがCHを表す式(IV)の化合物の合成



10

20

30

40

50

## 【0096】

式中、Aは、CHを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $p$ 、 $x$ および $y$ は、式(1)について上記定義の通りであり、Bocはtert-ブトキシカルボニルを表し、Lは、スルホネート、例えばメシレートまたはトシレートなどの適切な脱離基を表す。

## 【0097】

試薬および条件: (i) 高温、約180~250、例えば約240 など、適切な塩基(例えば酢酸ナトリウム( $\text{NaOAc}$ ))、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)などの適切な溶媒; (ii) 場合により約80~90 など温度を上げた状態で、エタノールなどの適切な溶媒中、 $\text{NH}_2\text{NH}_2$ 、硫酸ヒドラジンまたはヒドラジーン水和物および水酸化ナトリウム( $\text{NaOH}$ ); (iii) 式(XV)の化合物を使用する場合、反応条件は下記の通りである。場合によりより低い温度で、適切な溶媒、例えばTHF、適切なアゾジカルボキシレート、例えばジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)または他の試薬(ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(TBAD)など)、適切なホスフィン、例えばトリフェニルホスフィン( $\text{PPh}_3$ ); 式(XVa)の化合物を使用する場合、反応条件は下記の通りである: 約90~110 など温度を上げた状態で、適切な溶媒(ブタン-2-オールなど)、適切な塩基、例えば炭酸セシウム; (iv) 適切な溶媒、例えばジオキサン、イソ-プロピルアルコールまたはDCM中で、場合により約70~90などの温度を上げた状態で、酸触媒、例えばHClまたはTFAを使用した脱保護。

## 【0098】

上記の合成の修正において、ステップ(iii)および(iv)は、Boc-保護中間体の単離および精製なしに順次に行うことができる。

## 【 0 0 9 9 】

式(XIII)の化合物は、Sigma-Aldrich、Apollo、Fluorochem、Apin、Davosおよび/またはMerckから市販されており、それだけに限らないが、無水フタル酸、無水3-クロロフタル酸、無水4-フルオロフタル酸、無水3,6-ジクロロフタル酸、無水3-ヒドロキシフタル酸および無水4-メチルフタル酸が挙げられ、かつ/または当業者には周知の方法を使用して調製することができる。例えば、無水3,6-ジヒドロキシフタル酸は、Wakoから市販されている無水3,6-ジアセトキシフタル酸から調製することができる。 $C_1 \sim 6$ アルキル置換無水フタル酸は、市販の臭化物化合物から当業者には周知の方法を使用して調製することができる。このような反応は典型的には、適切な高温、例えば70～100℃で、 $K_2CO_3$ などの適切な塩基と共に、適切な溶媒、例えばDMF中で、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムなど適切なパラジウム触媒と共に、適切なトリアルキルボラン(例えば、トリエチルボランおよびトリブチルボランは、例えばSigma-Aldrichから入手可能である)を使用して行うことができる。

10

## 【 0 1 0 0 】

式(XII)の化合物は、Sigma-Aldrichおよび/またはApolloから市販されており、それだけに限らないが、フェニル酢酸、3-クロロフェニル酢酸、4-メチルフェニル酢酸、4-メトキシフェニル酢酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸、3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸および2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸が挙げられる。

## 【 0 1 0 1 】

式(XIV)の化合物には、例えば、Honeywellおよび/またはAldrichおよび/またはAurora Chemicalsから市販されている、ベンザルフタリド、4-フルオロベンジリデンフタリド、3-(2-プロモ-ベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オンおよび4-クロロベンジリデンフタリドが挙げられる。

20

## 【 0 1 0 2 】

式(XV)の化合物は、Sigma-Aldrichおよび/またはFlukaから市販されており、(R)-1-BOC-2-ピロリジンメタノール、(S)-1-BOC-2-ピロリジンメタノールおよび1-BOC-4-ヒドロキシピペリジンが挙げられる。式(XVa)の化合物は、塩化メチルスルホニルまたは塩化トシルを使用して活性化によって市販のアルコール(XV)から調製することができる。反応は典型的には、メチルイソブチルケトンなどの適切な溶媒中で、適切な塩基、例えばトリエチルアミンと共に、任意選択でより低い温度、例えば約0℃で行われる。

30

## 【 0 1 0 3 】

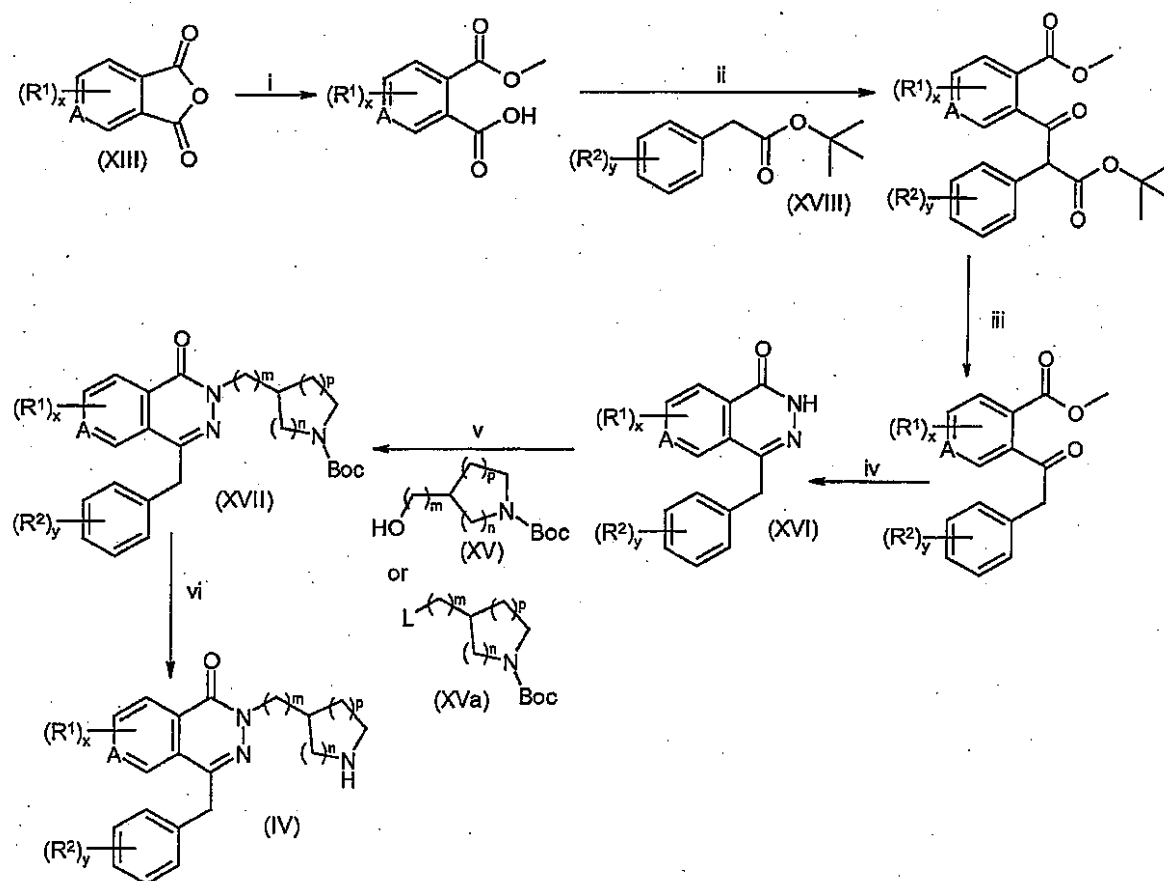
AがCHを表す式(XVI)の化合物は、米国特許第US4,841,047号、米国特許第US1,377,231号において、およびG.SchefferらによるArch. Pharm., 321:205～208(1988)(化合物4を参照されたい)において開示されており、または本明細書に記載の方法によって調製することができる。

## 【 0 1 0 4 】

AがNを表す式(IV)の化合物は、下記のスキーム2によって調製することができる：

## 【化 1 4】

## スキーム2: AがNを表す式(IV)の化合物の合成



10

20

## 【 0 1 0 5】

式中、Aは、Nを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $y$ および $z$ は、式(1)について本明細書において上記に記載する通りであり、Bocは、tert-ブトキシカルボニルを表し、Lは、スルホネート、例えばメシレートまたはトシレートなど適切な脱離基を表す。

30

## 【 0 1 0 6】

試薬および条件: (i) ナトリウムメトキシド、THF/メタノール(MeOH); (ii) (a) カルボニルジイミダゾールまたは塩化オキサリルなどの適切な活性化剤、DMFなどの適切な溶媒、約50 などの適切な高温、(b) 適切な塩基、例えばNaH、(c) 式(XVIII)の化合物; (iii) 適切な酸触媒、例えばTFA、適切な溶媒(DCMなど); (iv)  $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ 、適切な溶媒、例えばエタノール、触媒量の酸(酢酸など)中; (v) 式(XV)の化合物を使用する場合、反応条件は下記の通りである: 適切な溶媒、例えばTHF、適切なアゾジカルボキシレート、例えばDIADまたは他の試薬(TBADなど)、適切なホスフィン、例えば $PPh_3$ 、場合によりより低い温度; 式(XVa)の化合物を使用する場合、反応条件は下記の通りである: 適切な溶媒(ブタン-2-オールなど)、適切な塩基、例えば炭酸セシウム、約90 ~ 110 などの温度を上げた状態; (vi) 適切な溶媒(例えばジオキサン、イソ-プロピルアルコールまたはDCM)中、場合により約70 ~ 90 などの温度を上げた状態での、酸触媒、例えばHClまたはTFAを使用した脱保護。

40

## 【 0 1 0 7】

AがNを表す式(XIII)の化合物は、市販されており、または公知の方法から調製することができる。例えば、ピリジン-3,4-ジカルボン酸無水物は、Sigma-Aldrichから入手可能である。2-メチル-ピリジン-4,5-ジカルボン酸無水物は、Werner, W., Graefe, U., Ihn, W., Tresselt, D., Winter, S., Paulus, E., Tetrahedron, 53(1):109~118(1997)(化合物4を参照されたい)によって記載された方法によって調製することができる。3-メトキシピリジン-4,5-ジカルボン酸無水物は、Krapcho, A. P., Maresch, M. J., Gallagher, C. E., Hacker, M.P., J. Het. Chem., 32(6):1693~702, (1995)(化合物10を参照されたい

50

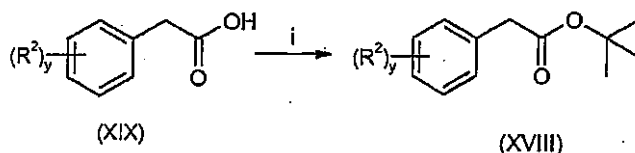
によって開示された方法によって調製することができる。2-メチル-3,4-ピリジンジカルボン酸無水物は、Moriconi, E. J.およびSpano, F. A., J.Amer. Chem. Soc., 86(1):38~46, (1964)(化合物14を参照されたい)によって記載された方法によって調製することができる。

【0108】

式(XVIII)の化合物は、下記のスキーム3に記載された方法によって、またはW02002/079143(調製149を参照されたい)に記載された方法によって調製することができる：

【化15】

スキーム3:式(XVIII)の化合物の合成



10

【0109】

式中、 $\text{R}^2$ および $y$ は、式(I)について本明細書において上記に記載する通りである。

【0110】

試薬および条件:(i)ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタール、トルエンなどの適切な溶媒、高温、例えば約80℃、約18時間。

【0111】

ジメチルホルムアミドジ-tert-ブチルアセタールは、例えば、Sigma-Aldrichから市販されている。

20

【0112】

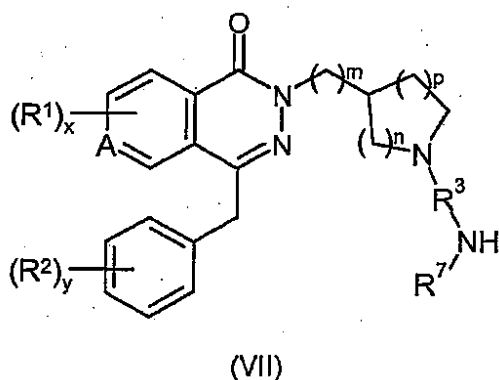
式(XIX)の化合物は、Sigma-Aldrichおよび/またはApolloから市販されており、それだけに限らないが、フェニル酢酸、3-クロロフェニル酢酸、4-メチルフェニル酢酸、4-メトキシフェニル酢酸、4-ヒドロキシフェニル酢酸、3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸、および4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル酢酸が挙げられる。

【0113】

第2の方法Bによると、 $\text{R}^4$ が $\text{N(R}^7\text{)C(O)R}^8$ を表す式(I)の化合物は、式(VII)の化合物：

30

【化16】

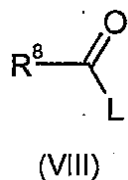


40

【0114】

(式中、A、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^7$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $p$ 、 $x$ および $y$ は、式(I)について上記定義の通りである)を、式(VIII)の化合物：

【化17】



50

## 【 0 1 1 5 】

(式中、 $R^8$ は、式(1)について上記定義の通りであり、Lは、適切な脱離基、例えばヒドロキシまたはクロロである)と反応させることによって調製することができる。Lがクロロである場合、反応は典型的には、DCMなどの適切な溶媒中で、トリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、室温で行うことができる。Lがヒドロキシを表す場合、反応は典型的には、適切な塩基(例えばトリエチルアミンまたはN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA))と共に、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBop)または2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)などの適切な活性化剤の存在下で、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)などの適切な溶媒中で行うことができる。別の活性化剤は、T3P(登録商標)(プロパンホスホン酸無水物)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)である。反応物を、必要に応じて、例えばマイクロ波オーブンを使用して、適切な高温、例えば約140~160 で、約10~40分間、場合により加熱する。

10

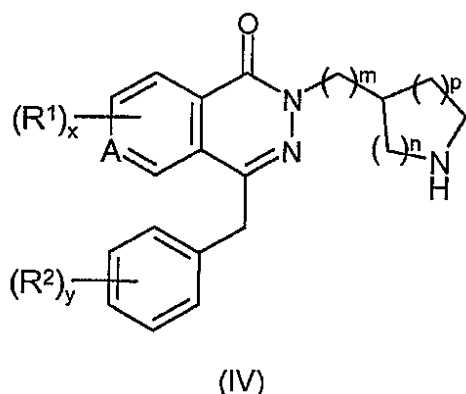
## 【 0 1 1 6 】

方法Bの一実施形態では、AはCHを表す。

## 【 0 1 1 7 】

式(VII)の化合物は、式(IV)の化合物：

## 【 化 1 8 】



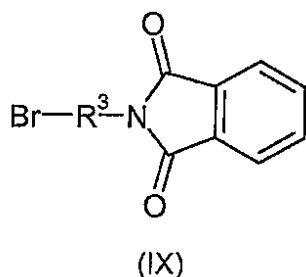
20

30

## 【 0 1 1 8 】

(式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、n、m、p、xおよびyは、式(1)について上記定義の通りである)を、式(IX)の化合物

## 【 化 1 9 】

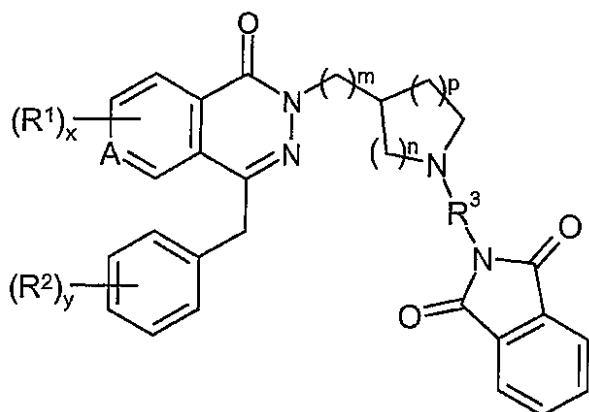


40

## 【 0 1 1 9 】

(式中、 $R^3$ は、式(1)について上記定義の通りである)でアルキル化することによって調製することができ、化合物(IVa)：

## 【化 2 0】



(VIa)

10

## 【 0 1 2 0】

が形成され、これを所望であれば単離することができ、続いて脱保護し、式(VII)の化合物がもたらされ、式(VII)の化合物( $R^7$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルを表す)については、式(X)の化合物：



20

(式中、Lは、適切な脱離基(例えば、クロロ、ブロモまたはヨード)またはスルホネート(例えば、メシレート、トシレートまたはトリフレート)である)とアルキル化される。

## 【 0 1 2 1】

アルキル化反応は、適切な溶媒、例えばメチルエチルケトンまたは3-ペンタノン中で、適切な塩基、例えば炭酸カリウムまたはトリエチルアミンの存在下、場合により温度を上げた状態、例えば約80 ~ 100 °で行うことができ、これによってフタルイミド中間化合物(IVa)がもたらされ、これは所望であれば単離することができる。

## 【 0 1 2 2】

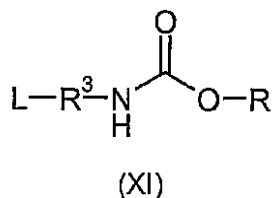
次いで、ヒドラジンまたはヒドラジーン水和物によって、適切な溶媒、例えばエタノール中で、場合により高温、例えば約80 ~ 120 °で脱保護を行うことができる。あるいは、場合により2-メチルテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、エタノールアミンを使用することができる。

30

## 【 0 1 2 3】

あるいは、式(VII)の化合物は、式(IV)の化合物を式(XI)の化合物：

## 【化 2 1】



40

## 【 0 1 2 4】

(式中、Lは、式(X)について上記定義の通りの適切な脱離基であり、 $R^3$ は、式(I)について上記定義の通りであり、Rは、 $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、tert-ブチル)またはベンジルを表す)と反応させることによって調製することができる。

## 【 0 1 2 5】

適切な反応条件には、適切な塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、場合により温度を上げた状態、例えば約80 °での、適切な溶媒、例えばメチルエチルケトンが含まれる。

## 【 0 1 2 6】

式(VIII)、(IX)、(X)および(XI)の化合物は、例えばAldrich、ABCR、Chembridge、Mile

50

stone Pharmtech、Toronto、Timtec、TCI-Europe、Lancaster、Alfa Aesar、Apollo、Matrix、Flukaおよび/またはAcrosから市販されており、あるいは公知の方法または本明細書に記載の方法によって調製することができる。

【0127】

Lがクロロを表す式(VIII)の化合物は市販されており、それだけに限らないが、アセチルクロリド、3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロリド、ヘキサノイルクロリド、2-ブロモプロピオニルクロリド、メトキシアセチルクロリド、シクロプロパンカルボニルクロリド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、ベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリド、m-トルオイルクロリド、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、4-シアノベンゾイルクロリド、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド、3-シアノ-4-フルオロベンゾイルクロリド、4-フェニルブチリルクロリドおよび2-(4-クロロフェニル)-3-メチルブチリルクロリドが挙げられる。

10

【0128】

Lがヒドロキシを表し市販である式(VIII)の化合物には、それだけに限らないが、ギ酸、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸、4-メチルシクロヘキサン酢酸、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸、メトキシ酢酸、3-メトキシプロピオン酸、4-(2,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシブタン酸、4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブタン酸、3-(トリフルオロメチル)酪酸、4,4,4-トリフルオロ酪酸、7-フェニルヘプタン酸および3-(4-シアノフェニル)プロパン酸が挙げられる。

20

【0129】

Lがヒドロキシルを表す式(VIII)の化合物はまた、当業者には周知の方法によって、例えば対応するエステル加水分解によって調製することができる。反応は典型的には、適切な酸、例えば水酸化ナトリウムを使用して、メタノールまたはエタノールなどの適切な溶媒中で行うことができる。市販の対応するエステルの例には、エチル3-エトキシプロピオネート、エチル4-エトキシブチレートおよびメチル4-(メチルオキシ)ブタノエートが挙げられる。

【0130】

式(IX)の化合物は市販されており、2-(2-ブロモエチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン、N-(プロモメチル)フタルイミド、N-(3-プロモプロピル)フタルイミド、N-(4-プロモブチル)フタルイミド、N-(5-プロモペンチル)フタルイミドおよびN-(6-プロモヘキシル)フタルイミドが挙げられる。

30

【0131】

式(X)の化合物は市販されており、ヨウ化メチル、ヨードエタン、1-ヨードプロパン、1-ヨードブタン、2-ヨードブタン、1-ヨードペンタンおよび1-ヨードヘキサンが挙げられる。

【0132】

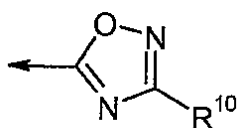
式(XI)の化合物は市販されており、2-(Boc-アミノ)エチルブロミド、3-(Boc-アミノ)プロピルブロミド、4-(Boc-アミノ)ブチルブロミド、5-(Boc-アミノ)ペンチルブロミドおよび6-(Boc-アミノ)ヘキシルブロミドが挙げられる。

40

【0133】

第3の方法Cによると、R<sup>4</sup>が、基：

【化22】

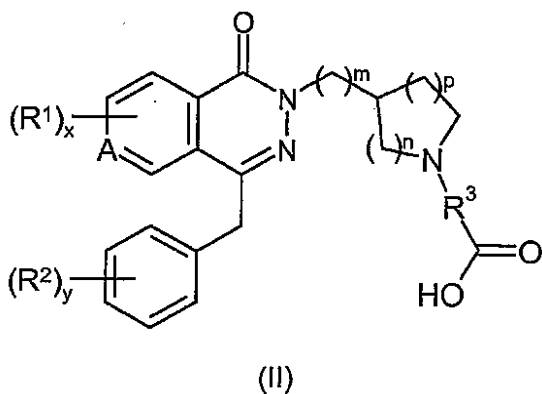


【0134】

を表す式(I)の化合物は、式(II)の化合物：



## 【化23】

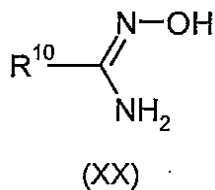


10

## 【0135】

(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、n、m、p、xおよびyは、式(I)について上記定義の通りである)を式(XX)の化合物：

## 【化24】



20

## 【0136】

(R<sup>10</sup>は、式(I)について上記定義の通りである)と反応させることによって調製することができる。

## 【0137】

反応は典型的には、DMFなどの適切な溶媒中で、式(II)の化合物をTBTUまたは塩化オキサリルなどの適切な活性化剤と場合により温度を上げた状態で最初に反応させ、続いて式(XX)の化合物と、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で、温度を上げた状態、例えば約80~100 で、例えばマイクロ波オーブンを使用して反応させることによって行うことができる。

30

## 【0138】

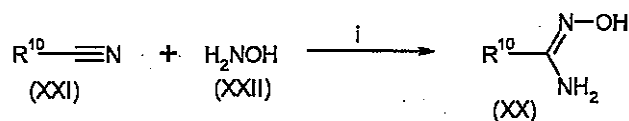
式(XX)の化合物は、例えば、Apollo、Alfa Aesar、Maybridge、Tuger Scientificおよび/またはFulcrum Scientificから市販されており、N-ヒドロキシ-3-(メチルオキシ)プロパンイミドアミド、N-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミドアミド、N-ヒドロキシプロパンイミドアミド、N-ヒドロキシ-2-(メトキシロキシ)エタンイミドアミド、N-ヒドロキシブタンイミドアミドが挙げられる。

## 【0139】

あるいは、式(XX)の化合物は、下記のスキーム4によって調製することができる：

## 【化25】

40

スキーム4: 式(XX)の化合物の合成

## 【0140】

式中、R<sup>10</sup>は、本明細書において上記で記載されている通りである。

## 【0141】

試薬および条件: (i) エタノール、トルエンまたはTHFなどの適切な溶媒、化合物(XXII)が塩の形態である場合、場合により水性炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、またはナト

50

リウムメトキシドなどの適切な塩基を添加。

【 0 1 4 2 】

式(XXI)の化合物は、例えば、Aldrichおよび/またはApolloおよび/またはAlfa Aesarおよび/またはABCRおよび/またはBetapharmaから市販されており、それだけに限らないが、アセトニトリル、ヘキサンニトリル、3-ヒドロキシプロピオニトリル、トリフルオロアセトニトリル、3-メトキシプロピオニトリル、3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピオニトリルベンゾニトリル、2-クロロベンゾニトリル、2-クロロ-6-メチルベンゾニトリル、4-ペンチルベンゾニトリル、4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、イソフタロニトリル、4-フェニルブチロニトリルおよび3-(3-クロロ-フェニル)-プロピオニトリルが挙げられる。

10

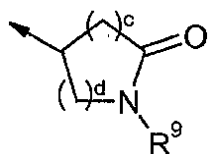
【 0 1 4 3 】

式(XXII)の化合物(ヒドロキシルアミン、ヒドロキシルアミン塩酸塩およびヒドロキシルアミン水和物)は、例えば、Aldrichから市販されている。

【 0 1 4 4 】

第4の方法Dによると、 $R^4$ が、

【 化 2 6 】

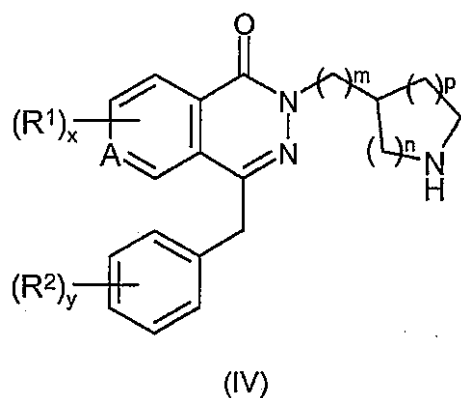


20

【 0 1 4 5 】

を表す式(I)の化合物は、式(IV)の化合物：

【 化 2 7 】

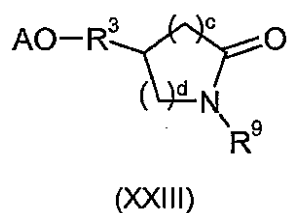


30

【 0 1 4 6 】

を、式(XXIII)の化合物：

【 化 2 8 】



40

【 0 1 4 7 】

(式中、AOは、メシレートまたはトシレートなどの活性化ヒドロキシル基を表す)と反応させることによって調製することができる。

【 0 1 4 8 】

反応は典型的には、DMFなどの適切な溶媒中で、適切な塩基、例えば重炭酸ナトリウム(炭酸水素ナトリウム)と共に、ヨウ化ナトリウムなどの適切な活性化剤の存在下で行うこ

50

とができる。反応物を、必要に応じて、例えばマイクロ波オーブンを使用して、適切な高温、例えば約140～160 で、約10～40分間通常加熱する。

【0149】

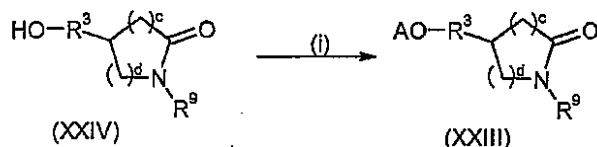
式(IV)の化合物は、上記のスキーム1およびスキーム2によって調製することができる。

【0150】

式(XXIII)の化合物は、下記のスキーム5によって調製することができる：

【化29】

スキーム5:式(XXIII)の化合物の合成



10

【0151】

式中、c、d、R<sup>3</sup>およびR<sup>9</sup>は、本明細書において上記で記載されている通りであり、AOは、メシレートまたはトシレートなどの活性化ヒドロキシル基を表す。

【0152】

試薬および条件:(i)DCMなどの適切な溶媒、適切な塩基、例えばトリエチルアミン、活性化剤、例えばメタンスルホニルクロリドまたは塩化トシルスルホニル(両方とも、例えば、Aldrichから市販されている)。

20

【0153】

式(XXIV)の化合物は、市販されており、かつ/または当業者には周知の方法によって調製することができる。市販の化合物の例には、例えば、Aldrichから入手可能である(R)-(-)-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジノンおよび(S)-(+)-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジノンが挙げられる。5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノンは、欧州特許第EP537606B1号(実施例2を参照されたい)において開示されている方法によって調製することができる。4-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジノンは、ドイツ特許出願第DE2557335A1号(実施例1を参照されたい)において開示されている方法によって調製することができる。(S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノンは、Hanessian, S.ら、J. Org. Chem., 58(19):5032～5034、(1993)(チャート1を参照されたい)によって開示されている方法によって調製することができる。3-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリジノンは、Otto, A.ら、Tetrahedron Asymmetry, 10(17):3381～3389、(1999)(化合物7aを参照されたい)によって開示されている方法によって調製することができる。6-(ヒドロキシメチル)-ピペリジン-2-オンは、Synthetic Comm., 26(4):687～696、(1996)によって開示されている方法によって調製することができる。6-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピペリジノンは、Mohammad, T.ら、J. Label. Compds. and Radiopharmaceuticals, 28(9):1087～1092、(1990)によって開示されている方法によって調製することができる。5-(ヒドロキシメチル)-2-ピペリジノンは、Lerchner, A.ら、Chemistry-A European Journal, 12(32):8208～8219、(2006)(化合物30を参照されたい)によって開示されている方法によって調製することができる。3-(ヒドロキシメチル)-2-ピペリジノンは、Smith, R. D.ら、J. Med. Chem., 24:104、(1981)(化合物2aを参照されたい)によって開示されている方法によって調製することができる。7-ヒドロキシメチル-アゼパン-2-オンは、国際出願第WO2006/103255A1号(化合物F1を参照されたい)において開示されている方法によって調製することができる。ヘキサヒドロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-2H-アゼピン-2-オンは、Can. J. Chem., 49(10):1648～1658、(1971)において開示されている方法によって調製することができる。ヘキサヒドロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-2H-アゼピン-2-オンは、Cummings, W.A.W.ら、J. Chem. Soc., 4591～4604、(1964)(化合物(VIII)を参照されたい)によって開示されている方法によって調製することができる。

30

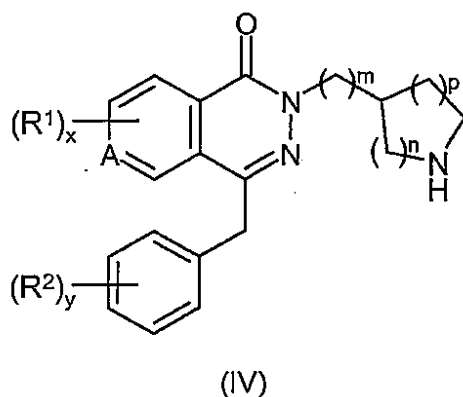
40

【0154】

第5の方法Eによると、式(I)の化合物は、式(IV)の化合物：

50

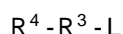
## 【化 3 0】



10

## 【 0 1 5 5】

(式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、n、m、p、xおよびyは、式(I)について上記定義の通りである)を、式(XXIV)の化合物：



(XXV)

(式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式(I)について定義の通りであり、Lは、適切な脱離基(例えば、クロロ、プロモまたはヨード)またはスルホネート(例えば、メシレート、トシレートまたはトリフレート)である)と反応させることによって調製することができる。

20

## 【 0 1 5 6】

反応は、適切な溶媒、例えばメチルエチルケトン中で、適切な塩基、例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、またはN,N'-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、場合により温度を上げた状態、例えば約80℃で行うことができる。

## 【 0 1 5 7】

式(XXV)の化合物は、当業者には周知の方法および/または本明細書に記載する方法によって調製することができ、かつ/または市販されている。例えばApollo、Aldrichから市販されている式(XXV)の化合物の例には、2,2,2-トリフルオロ-N-(2-ヨードエチル)アセトアミド、N1-(3-クロロプロピル)-3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンアミド、N-(2-クロロエチル)ベンズアミド、N1-(2-クロロエチル)-4-メチルベンズアミド、N-(プロモアセチル)-2'-クロロアセトアニリン、N1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロモアセトアミド、N1-(2,6-ジメチルフェニル)-3-プロモプロパンアミドおよびN1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-3-プロモプロパンアミドが挙げられる。あるいは、Lがスルホネートを表す式(XXV)の化合物は、当業者には周知の方法、塩化メシルまたは塩化トシルによる反応などによって、対応するヒドロキシル化合物の活性化によって調製することができる。対応するヒドロキシル化合物の例には、例えば、Aldrichから市販されている4-(トリフルオロアセトアミド)-1-ブタノール、5-(トリフルオロアセトアミド)-1-ペンタノール、6-(トリフルオロアセトアミド)-1-ヘキサノールが挙げられる。

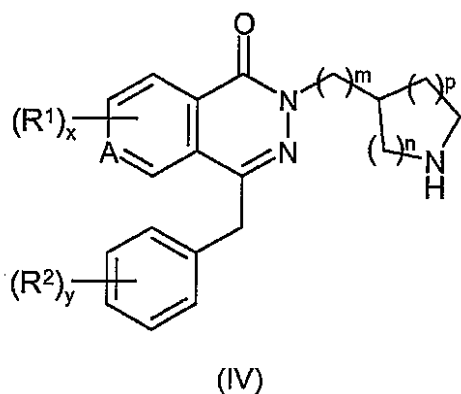
30

## 【 0 1 5 8】

第6の方法Fによると、R<sup>3</sup>がエチレンであり、R<sup>4</sup>が-C(O)N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>を表す式(I)の化合物は、式(IV)の化合物：

40

## 【化 3 1】

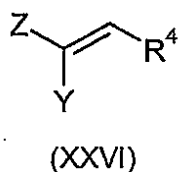


10

## 【 0 1 5 9】

(式中、A、R¹、R²、n、m、p、xおよびyは、式(1)について上記定義の通りである)を、式(XXVI)の化合物：

## 【化 3 2】



20

## 【 0 1 6 0】

(式中、R⁴は、-C(O)N(R⁵)R⁶を表し、YおよびZは、それぞれ独立に、C₁~₃アルキルを表す)と反応させることによって調製することができる。

## 【 0 1 6 1】

反応は、DMFまたはTHFなどの適切な溶媒中で、温度を上げた状態、例えば約70~90℃で行うことができる。

## 【 0 1 6 2】

式(XXVI)の化合物は、当業者には周知の方法および/または本明細書に記載する方法によって調製することができ、かつ/あるいは市販されている。例えば、Apollo、Aldrich、および/またはABCR chemicalsから市販されている式(XXVI)の化合物の例には、クロトンアミド、3-メチル-ブタ-2-エン酸-(4-クロロ-フェニル)-アミド、3-メチル-ブタ-2-エン酸-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-アミド、3-メチル-ブタ-2-エン酸-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド、N-ベンジルアクリルアミド、N-(ヒドロキシメチル)アクリルアミド、N-tert-ブチルアクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、N-(イソブトキシメチル)アクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、およびN-(n-ブトキシメチル)アクリルアミドが挙げられる。

30

## 【 0 1 6 3】

第7の方法Gによると、式(1)の化合物を、他の式(1)の化合物からの相互変換によって調製することができる。

40

## 【 0 1 6 4】

相互変換には、それだけに限らないが、当業者には周知の標準状態下でのアルキル化および脱保護が挙げられる。

## 【 0 1 6 5】

したがって典型的には、アルキル化反応は、式(1)の化合物とC₁~₆アルキルとの間で行うことができ、ハロゲンなどの脱離基、またはメシレートもしくはトシレートなどの活性化ヒドロキシル基によって活性化され置換される。反応は通常、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたは炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で、2-ブタノンまたはDMFなどの適切な溶媒中で、場合により約80℃などの適切な高温で行われる。

## 【 0 1 6 6】

50

第8の方法Hによると、式(1)の化合物の塩は、対イオンの交換、または遊離塩基からの前記塩の沈殿によって調製することができる。

【0167】

記載した合成経路において用いることのできる保護基の例、およびそれらの除去手段は、T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (第3版、J. Wiley and Sons、1999)に見出すことができる。適切なアミン保護基には、スルホニル(例えば、トシル)、アシル(例えば、アセチル、2',2',2'-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル)およびアリールアルキル(例えば、ベンジル)が挙げられ、それらは必要に応じてジオキサン中の塩化水素またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸を使用して、あるいはベンジル基の水素化分解によって還元的に、あるいは酢酸中の亜鉛を使用した2',2',2'-トリクロロエトキシカルボニル基の還元的除去によって除去することができる。他の適切なアミン保護基には、トリフルオロアセチル(-COCF<sub>3</sub>) (塩基触媒加水分解によって除去することができる)、またはメリフィールド樹脂結合2,6-ジメトキシベンジル基(Ellmanリンカー)などの固相樹脂結合ベンジル基(例えばトリフルオロ酢酸による酸触媒加水分解によって除去することができる)が挙げられる。

10

【0168】

本発明の化合物を調製するために使用される全ての新規な中間体は、本発明のさらなる態様を形成することを理解されたい。

【0169】

式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩は、様々な炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療のために有用であり得る。式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩はまた、様々な炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の予防のために有用である場合がある。

20

【0170】

式(1)の化合物、または製薬上許容されるその塩が、潜在的に有益な抗炎症性および/または抗アレルギー性効果を有し得る疾患の例には、(慢性気管支炎を含めた)気管支炎、(アレルギーで誘発された喘息反応を含めた)喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、洞炎および(季節性および通年性)アレルギー性鼻炎などの気道の疾患が挙げられる。

【0171】

さらに、本発明の化合物は、腎炎、皮膚疾患(乾癬、湿疹、アレルギー性皮膚炎および過敏性反応など)の治療において有用であり得る。また、本発明の化合物は、虫刺されおよび昆虫咬傷の治療において有用であり得る。

30

【0172】

本発明の化合物はまた、鼻ポリープ、結膜炎またはそう痒症の治療において有用であり得る。

【0173】

特に重要な疾患は、アレルギー性鼻炎である。

【0174】

ヒスタミンが病態生理学的役割を有する他の疾患には、非アレルギー性鼻炎、また炎症性腸疾患(例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎)、放射線曝露またはアレルギー曝露に続発する腸の炎症性疾患を含めた腸の炎症性疾患などの消化管の疾患が挙げられる。

40

【0175】

上記のように、式(1)の化合物は、治療剤として有用であり得る。したがって、本発明のさらなる態様として、治療に使用するための式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を提供する。

【0176】

他の実施形態では、治療に使用するための、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を提供する。

【0177】

50

本発明の他の態様では、上記の疾患のいずれかの治療および/または予防のための医薬の製造のための、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩の使用を提供する。

【0178】

他の実施形態では、上記の疾患のいずれかの治療および/または予防のための医薬の製造のための、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を提供する。

【0179】

本発明のまた別の態様では、上記の疾患のいずれかの治療および/または予防において使用するための式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を提供する。

10

【0180】

他の実施形態では、上記の疾患のいずれかの治療および/または予防において使用するための、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を提供する。

【0181】

さらなる態様において、それを必要としている患者に有効量の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を投与するステップを含む、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患(上記の疾患のいずれかなど)の治療および/または予防法を提供する。

【0182】

20

他の実施形態では、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患(上記の疾患のいずれかなど)の治療法および/または予防法を提供し、この方法は、それを必要としている患者に、有効量のN-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を投与するステップを含む。

【0183】

治療において使用される場合、式(1)の化合物は通常、適切な医薬組成物に製剤される。このような医薬組成物は、標準的手順を使用して調製することができる。

【0184】

したがって、本発明はさらに、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を、場合により1種もしくは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤と共に含む医薬組成物を提供する。

30

【0185】

他の実施形態では、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を、場合により1種もしくは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤と共に含む組成物を提供する。

【0186】

適切に周囲温度および大気圧で混合することによって調製することができる式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物は、局所投与(皮膚上、吸入、鼻腔内または目への投与を含めた)、経腸投与(経口または直腸投与を含めた)または非経口投与(注射または注入によるなど)に適切である場合がある。重要であるのは、局所投与に適した、特に鼻腔内投与に適切な式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物である。

40

【0187】

一般に組成物は、投与経路による必要に応じて、溶液剤または懸濁剤(水性もしくは非水性)、錠剤、カプセル剤、経口液体剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ、ローション剤、クリーム剤、軟膏、ゲル剤、フォーム剤、再調製可能な散剤または坐薬の形態である場合がある。

【0188】

50

一般に、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物は、投与経路によって、約0.1%～99%(w/w)(約10～60%(w/w)など)(組成物の全重量に基づいて)の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含有する場合がある。上記の疾患の治療において使用される化合物の用量は、疾患の重篤度、患者の体重、および他の同様の要因によって通常の方法で変化するであろう。しかし、一般的なガイドとして、適切な単位用量は、約0.05～1000mg、例えば約0.05～200mgである場合があり、このような単位用量は、1日2回以上、例えば1日2回もしくは3回、または所望により投与することができる。このような治療は、数週間または数カ月延長される場合がある。

#### 【0189】

局所組成物中の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩の割合は、調製される組成物の正確なタイプおよび特定の投与経路によって変わるであろうが、一般に組成物の全重量に基づいて約0.001～10%(w/w)の範囲内であろう。しかし一般に、製剤の大部分のタイプについては、使用される割合は、組成物の全重量に基づいて約0.005～1%(w/w)の範囲内(約0.01～1%(w/w)、例えば約0.01～0.5%(w/w)など)であろう。しかし、吸入用の散剤においては、用いられる割合は、一般に組成物の全重量に基づいて約0.1～5%(w/w)の範囲内であろう。

#### 【0190】

一般に、鼻腔内または吸入投与に適した組成物は、場合により1種もしくは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤(水性もしくは非水性ビヒクル、増粘剤、等張性調節剤、抗酸化剤および/または保存剤など)と共に、エアゾール剤、溶液剤、懸濁剤、滴剤、ゲル剤または乾燥散剤として都合よく製剤することができる。

#### 【0191】

鼻腔内または吸入投与に適した組成物のために、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩は典型的には、従来の技術、例えば、微粒子化および粉碎によって調製することができる縮小した粒径の形態である場合がある。一般に、粉碎された(例えば、微粒子化された)式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩は、(例えば、レーザー回折を使用して測定して)約2～4ミクロンなどの約0.5～10ミクロンの $D_{50}$ 値によって定義することができる。

#### 【0192】

一実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物は、鼻腔内投与に適切である。式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む鼻腔内組成物は、化合物(複数可)が鼻腔(標的組織)の全ての領域に送達されることを可能にする場合があり、さらに、化合物(複数可)が標的組織とより長期間接触を続けることを可能にする場合がある。鼻腔内組成物のための適切な投与計画は、患者が鼻腔の通りをよくした後で鼻からゆっくりと吸い込むことであろう。吸入の間、組成物を(例えば、スプレーまたは液滴として)一つの鼻孔に投与し、一方他の鼻孔を手で押さえる。次いで、この手順を他の鼻孔で繰り返す。典型的には、鼻孔毎に1回または2回のスプレーを、上記の手順によって毎日2回または3回まで、理想的には1日1回投与する。特に重要なのは、1日1回投与に適した鼻腔内組成物である。

#### 【0193】

鼻腔内組成物は、所望により1種もしくは複数の懸濁化剤、1種もしくは複数の保存剤、1種もしくは複数の湿潤剤、および/または1種もしくは複数の等張性調節剤を場合により含有してもよい。鼻腔内投与に適した組成物は、抗酸化剤(例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム)、矯味剤(メントールなど)、あるいは甘味剤(例えば、デキストロース、グリセロール、サッカリンおよび/またはソルビトール)などの他の賦形剤を場合によりさらに含有してもよい。

#### 【0194】

懸濁化剤が含まれている場合、典型的には鼻腔内組成物中に、組成物の全重量に基づいて約0.1～5%(w/w)(約1.5%～2.4%(w/w)など)の量で存在するであろう。懸濁化剤の例には、Avicel(登録商標)、カルボキシメチルセルロース、ビーガム、トラガカント、ベント

10

20

30

40

50



ナイト、メチルセルロースおよびポリエチレングリコール、例えば微結晶性セルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。懸濁化剤はまた、吸入投与、目への投与および経口投与に適した組成物において必要に応じて含むことができる。

#### 【0195】

安定化の目的のために、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む鼻腔内組成物は、保存剤を含めることによって微生物または真菌汚染および増殖から保護することができる。製薬上許容される抗菌剤または保存剤の例には、第四級アンモニウム化合物(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミドおよび塩化セチルピリジニウム)、水銀剤(例えば、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀およびチメロサル)、アルコール剤(例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコール)、抗菌性エステル(例えば、パラ-ヒドロキシ安息香酸のエステル)、キレート剤(エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA)など)、並びに他の抗菌剤(クロルヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸およびその塩(ソルビン酸カリウムなど)およびポリミキシンなど)が挙げられる。製薬上許容される真菌薬または保存剤の例には、安息香酸ナトリウムが挙げられる。保存剤は、含まれている場合、組成物の全重量に基づいて約0.001~1%(w/w)(約0.015%(w/w)など)の量で存在し得る。保存剤は、必要に応じて他の投与経路に適した組成物中に含まれ得る。

10

#### 【0196】

懸濁した医薬を含有する組成物は、組成物の水相中での組成物の分散を促進するために医薬の粒子を湿らせるように機能する製薬上許容される湿潤剤を含むことができる。典型的には、使用される湿潤剤の量は、混合の間に分散物の泡立ちを生じさせないであろう。湿潤剤の例には、脂肪アルコール、エステルおよびエーテル(ポリオキシエチレン(20)モノオレイン酸ソルビタン(ポリソルベート80)など)が挙げられる。湿潤剤は、鼻腔内組成物中に組成物の全重量に基づいて約0.001~0.05%(w/w)、例えば約0.025%(w/w)の量で存在することができる。湿潤剤は、他の投与経路、例えば吸入投与および/または目への投与に適した組成物中に、必要に応じて含むことができる。

20

#### 【0197】

等張性調節剤は、体液、例えば鼻腔液との等張性を実現するために含まれ、刺激性のレベルの低下をもたらすことができる。等張性調節剤の例には、塩化ナトリウム、デキストロース、キシリトールおよび塩化カルシウムが挙げられる。等張性調節剤は、組成物の全重量に基づいて約0.1~10%(w/w)(約5.0%(w/w)など)の量で鼻腔内組成物中に含めることができる。等張性調節剤はまた、他の投与経路に適した組成物、例えば吸入投与、目への投与、経口液体投与および非経口投与に適した組成物中に必要に応じて含まれることができる。

30

#### 【0198】

さらに、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む鼻腔内組成物は、クエン酸ナトリウム、クエン酸、リン酸塩(リン酸二ナトリウム(例えば、十二水化物、七水化物、二水和物および無水物形態)またはリン酸ナトリウムなど)、並びにこれらの混合物などの適切な緩衝剤を加えることによって緩衝することができる。緩衝剤はまた、他の投与経路に適した組成物に必要に応じて含まれることができる。

40

#### 【0199】

鼻または肺への局所投与のため、例えば、鼻炎の治療のための組成物には、加圧式ポンプによって鼻腔に送達される加圧式エアゾール組成物および水性組成物が挙げられる。非加圧式で、鼻腔への局所投与に適合された組成物が、特に重要である。適切な組成物は、この目的のために希釈剤または担体として水を含有する。肺または鼻への投与のための水性組成物は、緩衝剤、等張化剤などの従来の賦形剤と共に提供される場合がある。水性組成物はまた、噴霧化によって鼻に投与することができる。

#### 【0200】

流体ディスペンサーは典型的には、流体組成物を鼻腔に送達するために使用することができる。流体組成物は、水性または非水性であり得るが、典型的には水性である。このよ

50

うな流体ディスペンサーは、流体ディスペンサーのポンプ機構に使用者が力を加えることによって流体組成物の定量が分注される分注ノズルまたは分注オリフィスを有することができる。このような流体ディスペンサーは一般に、流体組成物の複数定量のタンクを備えており、用量は連続したポンプ操作によって分注することができる。分注ノズルまたはオリフィスは、鼻腔への流体組成物のスプレー分注のために、使用者の鼻孔に挿入するように構成することができる。前述のタイプの流体ディスペンサーは、全内容が参照により本明細書中に組み込まれるWO05/044354において記載され例示されている。ディスペンサーは、流体放出装置(流体組成物を含有するための容器上に取り付けた圧縮ポンプを有する)を収容するハウジングを有する。ハウジングは、ハウジング内で容器を上方向に移動させて、ポンプを圧縮させ、ハウジングの経鼻ノズルを通して組成物の定量をポンプ基部からの排出させるための、ハウジングに対して内側に動かすことのできる指で操作可能な少なくとも1つのサイドレバーを有する。一実施形態では、流体ディスペンサーは、WO05/044354の図30～40において例示されている一般のタイプである。

10

#### 【0201】

一実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む鼻腔内組成物を提供する。

#### 【0202】

他の実施形態では、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を含む鼻腔内組成物を提供する。他の実施形態では、このような鼻腔内組成物は、塩化ベンザルコニウムを含有しない。

20

#### 【0203】

吸入投与は、エアゾールまたは乾燥粉末組成物によるなどの肺への局所投与を伴う。

#### 【0204】

吸入投与に適したエアゾール組成物は、製薬上許容される水性または非水性溶媒中に、化合物の溶液または微細懸濁液を含むことができる。吸入に適したエアゾール組成物は、懸濁液または溶液である場合があり、一般に式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と、過フッ化炭化水素または水素含有クロロフルオロカーボンまたはその混合物(ヒドロフルオロアルカン、例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはこれらの混合物など)などの適切な噴射剤とを含有する。エアゾール組成物は、界面活性剤または共溶媒などの当技術分野で周知のさらなる賦形剤を場合により含有することができる。界面活性剤の例には、それだけに限らないが、例えばWO94/21229およびWO98/34596に記載されているようなオレイン酸、レシチン、オリゴ乳酸または誘導体が挙げられる。共溶媒の例には、これらだけに限らないが、エタノールが含まれる。エアゾール組成物は、噴霧装置もしくは吸入器と共に使用するためのカートリッジまたは詰め替え容器の形態をとる場合があるシール容器中の滅菌形態の単回または多回用量で提示することができる。あるいは、シール容器は、容器の内容物を使い尽くすと処分することが意図されている、計量弁(定量吸入器)が内蔵された単回用量の鼻吸入器またはエアゾールディスペンサーなどの単一の分注装置でもよい。

30

#### 【0205】

乾燥粉末の吸入可能な組成物は、吸入器または注入器中で使用するための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジ、または例えばはり合わせアルミホイルのプリスターの形態をとることができる。このような組成物は、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との混合粉体を含んで製剤することができる。

40

#### 【0206】

場合により、吸入可能な乾燥粉末の組成物のために、吸入投与に適した組成物を、適切な吸入装置内のストリップまたはリボン内に長手方向に載せた(例えば、乾燥粉末組成物を含んだ)複数の密封した一回量容器に組み込むことができる。容器は、要望に応じて破裂させることができ、または剥がして開けることができ、例えば1回分の乾燥粉末組成物

50

は、GlaxoSmithKlineによって市販されているDISKUS(商標)装置などの装置を介して吸入によって投与することができる。DISKUS(商標)吸入装置は、例えばGB2242134Aに記載されており、このような装置中に、粉末形態の組成物のための少なくとも一つの容器(一つまたは複数の容器は、例えば、ストリップまたはリボン内に長手方向に載せた複数の密封した一回量容器の場合がある)が、互いに剥離できるように固着された二つの部材の間に画定されており、この装置は、前記一つまたは複数の容器のための開口ステーションを画定する手段と、容器を開けるために開口ステーションにおいて部材を剥がすための手段と、使用者が開いた容器から粉末の組成物を吸入することができる開口した容器と通じている放出口とを含む。

#### 【0207】

エアゾール組成物は典型的には、エアゾールのそれぞれの定量または「一吹き」が、約 $20\mu\text{g}$ ~ $2000\mu\text{g}$ 、特に約 $20\mu\text{g}$ ~ $500\mu\text{g}$ の式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含有するように準備される。投与は、1日1回または1日数回、例えば2回、3回、4回もしくは8回の場合があり、例えば、毎回1、2または3服分となる。エアゾールの全体的な1日用量は、約 $100\mu\text{g}$ ~ $10\text{mg}$ (約 $200\mu\text{g}$ ~ $2000\mu\text{g}$ など)の範囲であろう。吸入器または注入器中のカプセルおよびカートリッジによって送達される全体的な1日用量および定量は一般に、エアゾール組成物の倍になるであろう。

#### 【0208】

他の実施形態では、皮膚上への投与に適した式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物を提供する。1日1回または複数回の投与により罹患した領域、例えば、皮膚に投与される皮膚上への組成物は、例えば、軟膏、クリーム剤、乳剤、ローション剤、フォーム剤、スプレー剤、水性ゲル剤、またはマイクロエマルジョンの形態の場合がある。このような組成物は、1種もしくは複数の可溶化剤、皮膚浸透増強剤、界面活性剤、香料、保存剤または乳化剤を任意選択で含有してもよい。

#### 【0209】

軟膏、クリーム剤およびゲル剤は、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤および/または溶媒を添加して水性もしくは油性基剤で製剤することができる。したがって、このような基剤は、例えば、水および/または油(流動パラフィンなど)または植物油(ラッカセイ油もしくはヒマシ油など)、または溶媒(ポリエチレングリコールなど)を含むことができる。基剤の性質に応じて使用することのできる増粘剤およびゲル化剤には、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体、および/またはモノステアリン酸グリセリルおよび/または非イオン性乳化剤が挙げられる。ローション剤は、水性もしくは油性基剤で製剤することができ、また一般に1種もしくは複数の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤または増粘剤を含有するであろう。

#### 【0210】

他の実施形態では、目への投与に適した式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物を提供する。このような組成物は、場合により1種もしくは複数の懸濁化剤、1種もしくは複数の保存剤、1種もしくは複数の湿潤剤/滑沢剤および/または1種もしくは複数の等張性調節剤を含有する場合がある。眼の湿潤剤/滑沢剤の例には、セルロース誘導体、デキストラン70、ゼラチン、液体ポリオール、ポリビニルアルコールおよびボビドン(セルロース誘導体およびポリオールなど)が挙げられる。

#### 【0211】

他の実施形態では、経口投与に適した式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含有する組成物を提供する。経口投与のための錠剤およびカプセル剤は、単位用量形態の場合があり、結合剤、充填剤、打錠滑沢剤、崩壊剤および許容される湿潤剤などの従来の賦形剤を含有する場合がある。錠剤は、通常の薬務において周知の方法によってコーティングすることができる。

#### 【0212】

経口液体製剤は、例えば、水性もしくは油性懸濁剤、溶液剤、乳剤、シロップ剤または

10

20

30

40

50

エリキシル剤の形態の場合があり、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルで再調製するための乾燥製品の形態の場合がある。このような液体製剤は、懸濁化剤、乳化剤、非水性ビヒクル(食用油を含むことができる)、保存剤、および所望であれば、従来の香味剤または着色剤などの従来の添加剤を含有する場合がある。

#### 【0213】

他の実施形態では、非経口投与に適した式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組成物を提供する。非経口投与に適した流体の単位剤形は、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と、水または油をベースとする場合がある滅菌ビヒクルとを用いて調製することができる。化合物は、使用されるビヒクルおよび濃度によって、ビヒクル中に懸濁されるか、または溶解される場合がある。溶液剤の調製において、化合物を適切なバイアルまたはアンプル中に充填し密封する前に、注射のために溶解し、濾過滅菌することができる。場合により、局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤などの補助剤を、ビヒクルに溶解することができる。安定性を増すために、組成物をバイアルに充填した後に冷凍し、真空下で水を除去することができる。凍結乾燥した非経口組成物は、投与の直前に適切な溶媒で再調製することができる。非経口懸濁剤は、化合物をビヒクルに溶解する代わりに懸濁させること、および滅菌が濾過によって実現できないこと以外は、実質的に同様に調製することができる。化合物は、滅菌ビヒクル中での懸濁の前に、エチレンオキシドに曝すことによって滅菌することができる。界面活性剤または湿潤剤を組成物中に含めて、化合物の均一な分布を容易にすることができる。

10

#### 【0214】

本発明による化合物および医薬組成物はまた、1種もしくは複数の他の治療剤、例えば他の抗ヒスタミン剤、例えばH4もしくはH3受容体アンタゴニスト、抗コリン剤、抗炎症剤(副腎皮質ステロイド(例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フロ酸モメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、およびWO02/12265において開示されているステロイド)など);または非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(例えば、クロマグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム)、PDE-4阻害剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、リポキシゲナーゼ阻害剤、ケモカインアンタゴニスト(例えば、CCR3、CCR1、CCR2、CCR4、CCR8、CXCR1、CXCR2)、IKKアンタゴニスト、iNOS阻害剤、トリプターゼおよびエラスターゼ阻害剤、 $\alpha$ -2インテグリンアンタゴニストおよびアデノシン2aアゴニスト;または アドレナリン作動薬(例えば、サルメテロール、サルブタモール、ホルモテロール、フェノテロール、テルブタリン、並びにWO02/66422、WO02/270490、WO02/076933、WO03/024439およびWO03/072539に記載されている アゴニスト、並びにその塩);または抗感染症薬、例えば抗生物質製剤および抗ウイルス剤と組み合わせ使用することができ、あるいはそれらを含むことができる。

20

30

#### 【0215】

適切な場合には、他の治療剤(複数可)を、塩(例えば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩として、または酸付加塩として)またはプロドラッグの形態で、あるいはエステル(例えば、低級アルキルエステル)として、あるいは溶媒和物(例えば、水和物)として使用して、治療剤の活性および/または安定性および/または物理的特性(例えば、溶解度)を最適化することができることは、当業者であれば明らかであろう。適切な場合には、治療剤を光学的に純粋な形態で使用することができることもまた明らかであろう。

40

#### 【0216】

他の実施形態では、1種もしくは複数(1種もしくは2種など、例えば1種)の他の治療活性剤と共に、場合により1種もしくは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤と共に、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩を含む組合せを提供する。

#### 【0217】

他の実施形態では、1種もしくは複数(1種もしくは2種など、例えば1種)の他の治療活性剤(本明細書に記載するものなど)と共に、場合により1種もしくは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤と共に、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタン

50

アミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を含む組合せを提供する。

【0218】

他の実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と、H3および/またはH4アンタゴニストとを含む組合せを提供する。

【0219】

単独で、またはH1受容体アンタゴニストと組み合わせて使用することができる他のヒスタミン受容体アンタゴニストには、H4受容体のアンタゴニスト(および/またはインバースアゴニスト)、例えば、Jablonowskiら、J. Med. Chem. 46:3957~3960(2003)に開示されている化合物、およびH3受容体のアンタゴニスト(および/またはインバースアゴニスト)、例えばWO2004/035556に記載されている化合物、WO2006/125665に記載されている化合物、およびWO2006/090142に記載されている化合物が挙げられる。

10

【0220】

他の実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとを含む組合せを提供する。

【0221】

$\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストの例には、サルメテロール(ラセミ体またはR-エナンチオマーなどの単一のエナンチオマーであり得る)、サルブタモール(ラセミ体またはR-エナンチオマーなどの単一のエナンチオマーであり得る)、ホルモテロール(ラセミ体またはR,R-ジアステレオマーなどの単一のジアステレオマーであり得る)、サルメファモール、フェノテロール、カルモテロール、エタンテロール、ナミンテロール、クレンブテロール、ピルブテロール、フレルブテロール、レプロテロール、バンブテロール、インダカテロール、テルブタリンおよびその塩、例えば、サルメテロールのキシナホ酸(1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボキシレート)塩、サルブタモールの硫酸塩または遊離塩基、あるいはホルモテロールのフマル酸塩が挙げられる。一実施形態では、式(1)の化合物を含有する組合せは、より長い時間作用する $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、約12h以上効果的な気管支拡張を実現する化合物を含むことができる。

20

【0222】

他の $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストには、WO02/066422、WO02/070490、WO02/076933、WO03/024439、WO03/072539、WO03/091204、WO04/016578、WO2004/022547、WO2004/037807、WO2004/037773、WO2004/037768、WO2004/039762、WO2004/039766、WO01/42193およびWO03/042160において記載されているものが挙げられる。

30

【0223】

$\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストの例には、  
 3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド;  
 3-(3-{[7-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル)フェニル]エチル]-アミノ)ヘプチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミド;  
 4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール;  
 4-({(1R)-2-[(6-{4-[3-(シクロペンチルスルホニル)フェニル]ブトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール;  
 N-[2-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[[2-4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]アミノ]フェニル]エチル]アミノ]エチル]フェニル]ホルムアミド;  
 N-2{2-[4-(3-フェニル-4-メトキシフェニル)アミノフェニル]エチル}-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン-5-イル)エチルアミン;および  
 5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロボキシ)-フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン  
 が挙げられる。

40

【0224】

$\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストは、硫酸、塩酸、フマル酸、ヒドロキシナフトエ酸

50

(例えば、1-または3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)、ケイ皮酸、置換ケイ皮酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ナフタレンアクリル酸、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-または4-オキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸および4-フェニル安息香酸から選択される製薬上許容される酸と共に形成される塩の形態であり得る。

【0225】

他の実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と抗炎症剤とを含む組合せを提供する。

【0226】

抗炎症剤には、副腎皮質ステロイドが含まれる。式(1)の化合物と組み合わせて使用することができる適切な副腎皮質ステロイドは、抗炎症活性を有する経口および吸入副腎皮質ステロイドおよびそれらのプロドラッグである。例には、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フロ酸フルチカゾン)、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-シアノメチルエステルおよび6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、ベクロメタゾンエステル(例えば、17-プロピオン酸エステルまたは17,21-ジプロピオン酸エステル)、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル(例えば、フロ酸モメタゾン)、トリアムシノロンアセトニド、ロフレボニド、シクレソニド(16,17-[[R]-シクロヘキシルメチレン]ビス(オキシ))-11,21-ジヒドロキシ-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン)、プロピオン酸ブチキソコルト、RPR-106541、およびST-126が挙げられる。特に重要な副腎皮質ステロイドには、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-シアノメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-(1-メチルシクロプロピルカルボニル)オキシ-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルおよびフロ酸モメタゾンが挙げられる。一実施形態では、副腎皮質ステロイドは、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フロ酸フルチカゾン)またはフロ酸モメタゾンである。

【0227】

さらなる実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と、副腎皮質ステロイド(プロピオン酸フルチカゾンまたは6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フロ酸フルチカゾン)またはフロ酸モメタゾンなど、特に、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フロ酸フルチカゾン))とを含む組合せを提供する。このような組合せは、鼻腔内投与のために特に重要である場合がある。

10

20

30

40

50

## 【0228】

他の実施形態では、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物と、6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フロ酸フルチカゾン)とを含む組合せを提供する。

## 【0229】

他の実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩とグルココルチコイドアゴニストとを含む組合せを提供する。

## 【0230】

転写活性化より転写抑制への選択性を有する場合があり、併用療法に有用であり得るグルココルチコイド拮抗作用を有する非ステロイド性化合物には、下記の特許出願および特許(WO03/082827、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651、WO03/08277、WO06/000401、WO06/000398およびWO06/015870)に包含されるものが挙げられる。

## 【0231】

抗炎症剤には、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が含まれる。

## 【0232】

NSAIDには、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤(例えば、テオフィリン、PDE4阻害剤または混合PDE3/PDE4阻害剤)、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン合成の阻害剤(例えば、モンテルカスト)、iNOS(誘導性一酸化窒素シンターゼ)阻害剤(例えば、経口iNOS阻害剤)、IKKアンタゴニスト、トリプターゼおよびエラスターゼ阻害剤、 $\alpha$ -2インテグリンアンタゴニストおよびアデノシン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト(例えば、アデノシン2aアゴニスト)、サイトカインアンタゴニスト(例えば、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4もしくはCCR8アンタゴニストなどのケモカインアンタゴニスト)、またはサイトカイン合成阻害剤、または5-リボキシゲナーゼ阻害剤が挙げられる。iNOS阻害剤には、WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534およびWO99/62875において開示されているものが挙げられる。

## 【0233】

他の実施形態では、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤と組み合わせた式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩の使用を提供する。この実施形態において有用なPDE4特異的阻害剤は、PDE4酵素を阻害することが知られており、またはPDE4阻害剤として作用することが見出され、PDE4のみの阻害剤であり、PDE4だけでなくPDE3およびPDE5などのPDEファミリーの他のメンバーを阻害する化合物でない任意の化合物でよい。

## 【0234】

重要であり得る化合物には、6-({3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)-8-メチル-4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド(国際出願第WO04/103998の実施例399)、cis-4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンおよびcis-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]が挙げられる。また、1996年9月3日に発行された米国特許第5,552,438号に記載されているcis-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロミラストとしても知られている)およびその塩、エステル、プロドラッグまたは物理的形態が挙げられる。

## 【0235】

他のPDE4阻害剤には、ElbionからのAWD-12-281(Hofgen, N.ら、15th EFMC Int. Symp. Med. Chem., (9月6~10日、エディンバラ)1998、アブストラクト98頁;CAS参照番号247584 020-9);NCS-613(INSERM)と称される9-ベンジルアデニン誘導体;ChiroscienceおよびScher

10

20

30

40

50

ing-PloughからのD-4418;CI-1018(PD-168787)として同定され、Pfizerに帰属するベンゾジアゼピンPDE4阻害剤;協和発酵によってWO99/16766において開示されているベンゾジオキソール誘導体;協和発酵からのK-34;NappからのV-11294A(Landells, L.J.ら、Eur. Resp. J. [Ann. Cong. Eur. Resp. Soc.(9月19~23日、ジュネーブ)1998] 1998、12(Suppl.28):アブストラクト2393頁);Byk-Guldenからのロフルミラスト(CAS参照番号162401-32-3)およびフトラジノン(WO99/47505);Byk-Gulden(現Altana)により調製され公開された混合PDE3/PDE4阻害剤であるブマフェントリン、(-)-p-[(4aR<sup>+</sup>,10bS<sup>+</sup>)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[c][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド;Almirall-Prodesfarmaが研究開発を進めているアロフィリン;VernalisからのVM554/UM565;またはT-440(田辺製薬;Fuji,K.ら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 284(1):162、(1998))、およびT2585が挙げられる。

10

#### 【0236】

重要であり得るさらなる化合物は、国際公開第WO04/024728号(Glaxo Group Ltd)、同第WO04/056823号(Glaxo Group Ltd)および同第WO04/103998号(Glaxo Group Ltd)において開示されている。

#### 【0237】

他の実施形態では、N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フトラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミドまたは製薬上許容されるその塩、および6-({3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)-8-メチル-4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミドまたは製薬上許容されるその塩である化合物を含む組合せを提供する。

20

#### 【0238】

他の実施形態では、式(1)の化合物または製薬上許容されるその塩と抗コリン剤とを含む組合せを提供する。

#### 【0239】

抗コリン剤は、ムスカリン受容体においてアンタゴニストとして作用する化合物、特にM<sub>1</sub>またはM<sub>3</sub>受容体のアンタゴニスト、M<sub>1</sub>/M<sub>3</sub>またはM<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>受容体のデュアルアンタゴニスト、あるいはM<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>/M<sub>3</sub>受容体の汎アンタゴニストである化合物である。吸入によって投与するための例示的化合物には、イプラトロピウム(例えば、Atroventという名で販売されている臭化物としてCAS22254-24-6)、オキシトロピウム(例えば、臭化物として、CAS30286-75-0)およびチオトロピウム(例えば、Spirivaという名で販売されている臭化物としてCAS136310-93-5)が挙げられる。また重要なのは、レバトロパン酸(例えば、臭化水素酸塩としてCAS262586-79-8)およびWO01/04118において開示されているLAS-34273である。経口投与のための例示的化合物には、ピレンゼピン(例えば、CAS28797-61-7)、ダリフェナシン(例えば、Enablexという名で販売されている臭化水素酸塩については、CAS133099-04-4、またはCAS133099-07-7)、オキシブチニン(例えば、Ditropanという名で販売されているCAS5633-20-5)、テロジリン(例えば、CAS15793-40-5)、トルテロジン(例えば、Detrolという名で販売されている酒石酸塩については、CAS124937-51-5またはCAS124937-52-6)、オチロニウム(例えば、Spasmomenという名で販売されている臭化物としてCAS26095-59-0)、塩化トロスピウム(例えば、CAS10405-02-4)およびソリフェナシン(例えば、CAS242478-37-1、またはCAS242478-38-2、またはYM-905としても公知であり、Vesicareという名で販売されているコハク酸塩)が挙げられる。

30

40

#### 【0240】

他の抗コリン作用薬は、WO2004/012684、WO2004/091482、WO2005/009439、WO2005/009362、WO2005/009440、WO2005/037280、WO2005/037224、WO2005/046586、WO2005/055940、WO2005/055941、WO2005/067537、WO2005/087236、WO2005/086873、WO2005/094835、WO2005/094834、WO2005/094251、WO2005/095407、WO2005/099706、WO2005/104745、WO2005/112644、WO2005/118594、WO2006/005057、WO2006/017768、WO2006/017767、WO2006/050239、WO2006/055553、WO2006/055503、WO2006/065755、WO2006/065788、WO2007/018514、WO2007/018508、WO2007/016650、WO2007/016639、およびWO2007/022351において見出すことがで

50



きる。

【 0 2 4 1 】

特定の化合物には、

(3-endo)-3-(2,2-ジ-2-チエニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド;

(3-endo)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド;

(3-endo)-3-(2,2-ジフェニルエテニル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタン4-メチルベンゼンスルホネート;

(3-endo)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-チエニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド;および/または

(3-endo)-8,8-ジメチル-3-[2-フェニル-2-(2-ピリジニル)エテニル]-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド;

(Endo)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオニトリル;

(Endo)-8-メチル-3-(2,2,2-トリフェニル-エチル)-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン;

3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド;

3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオン酸;

(Endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

(Endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド;

3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロパン-1-オール;

N-ベンジル-3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピオンアミド;

(Endo)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

1-ベンジル-3-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素;

1-エチル-3-[3-((endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素;

N-[3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-アセトアミド;

N-[3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンズアミド;

3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-プロピオニトリル;

(Endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフエン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビシクロ[3.2.1]オクタンヨージド;

N-[3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド;

[3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-尿素;

N-[3-((Endo)-8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,2-ジフェニル-プロピル]-メタンスルホンアミド;および/または

(Endo)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンプロミド。

【0242】

(Endo)-3-(2-メトキシ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(Endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(Endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンプロミド；

(Endo)-3-(2-カルバモイル-2,2-ジフェニル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンヨージド；

(Endo)-3-(2-シアノ-2,2-ジ-チオフェン-2-イル-エチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンヨージド；および/または

(Endo)-3-{2,2-ジフェニル-3-[(1-フェニル-メタノイル)-アミノ]-プロピル}-8,8-ジメチル-8-アゾニア-ビスクロ[3.2.1]オクタンプロミド

が挙げられる。

【0243】

上記で言及した組合せは、医薬組成物の形態での使用のために好都合に提示することができ、したがって医薬組成物は、場合により製薬上許容される担体および/または賦形剤と共に、上記定義のような組合せを含む。

【0244】

このような組合せの個々の化合物は、別々の医薬組成物中で順次に、並びに合わせた医薬組成物中で同時に投与することができる。さらなる治療的に活性な成分は、式(1)の化合物と一緒に組成物中に懸濁させることができる。公知の治療剤の適切な用量は、当業者であれば容易に理解するであろう。

【0245】

本発明の化合物は、下記に記載する方法によってまたは同様の方法によって調製することができる。したがって、下記の中間体および実施例は、本発明の化合物の調製を例示するもので、本発明の範囲を何ら限定するものとは考えるべきではない。

【実施例】

【0246】

一般実験

10

20

30

## 【表 1】

## 略語

BOC (Boc):	tert-ブトキシカルボニル	
CV:	カラム容量	
DCM:	ジクロロメタン	
DIPEA:	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF:	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO:	ジメチルスルホキシド	10
EtOAc:	酢酸エチル	
EtOH:	エタノール	
HCl:	塩化水素	
HPLC:	高速液体クロマトグラフィー	
h:	時間	
LCMS:	液体クロマトグラフィー質量分析	
MDAP HPLC:	質量分析計直結自動分取HPLC	
MeCN:	アセトニトリル	
MeOH:	メタノール	20
MgSO <sub>4</sub> :	硫酸マグネシウム	
min:	分	
NaOH:	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	硫酸ナトリウム	
NEt <sub>3</sub> :	トリエチルアミン	
NMR:	核磁気共鳴	
Pd/C:	パラジウム活性炭素	
PyBOP:	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	30
RT:	保持時間	
s.g	比重	
TBTU:	O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TFA:	トリフルオロ酢酸	
THF:	テトラヒドロフラン	
TLC:	薄層クロマトグラフィー	40

## 【0247】

## 一般の手順

フラッシュシリカゲルとは、Merck Art No.9385を意味し、シリカゲルとは、Merck Art No.7734を意味する。SCXカートリッジは、固定相が高分子のベンゼンスルホン酸であるイオン交換SPEカラムである。これらは、アミンを単離するために使用される。SCX2カートリッジは、固定相が高分子のプロピルスルホン酸であるイオン交換SPEカラムである。これらは、アミンを単離するために使用される。

## 【0248】

LCMSを、水中の0.1%ギ酸および0.01Mの酢酸アンモニウム(溶媒A)およびMeCN中の0.05%ギ酸、5%水(溶媒B)で溶出するSupelcosil LCABZ+PLUSカラム(3.3cm×4.6mmID)で行っ

た(3ml分<sup>-1</sup>の流量で、下記の溶出グラジエント(0.0~7分は0%B、0.7~4.2分は100%B、4.2~5.3分は0%B、5.3~5.5分は0%B)を使用)。Fisons VG Platform分光計で、エレクトロスプレー正および負モード(ES+veおよびES-ve)を使用して質量スペクトルを記録した。

【0249】

Flashmaster IIは、使い捨ての順相SPEカートリッジ(2g~100g)を使用する、Argonaut Technologies Ltdから入手可能な自動マルチユーザーフラッシュクロマトグラフシステムである。それは、グラジエント方法を実行できるように4つの要素から成るオンライン溶媒混合を提供する。溶媒、流量、グラジエントプロファイルおよび回収条件を管理する多機能オープンアクセスソフトウェアを使用して試料を並べる。このシステムは、自動化したピークカッティング、回収およびトラッキングを可能とするKnauer可変波長UV検出器および2個のGilson FC204フラクションコレクターを備えている。

10

【0250】

水中の0.1%ギ酸(溶媒A)およびMeCN中の0.1%ギ酸(溶媒B)で溶出させ、20ml分<sup>-1</sup>の流量で15分間に亘って適切な溶出グラジエントを使用し、200~320nmで室温にて検出する、延長したポンプヘッドを有するWaters600ポンプ、Waters2700オートサンプラー、Waters996ダイオードアレイ、および10cm×2.54cm内径のABZ+カラム上のGilson202フラクションコレクターを含むWaters FractionLynxシステムで、質量分析計直結自動分取(MDAP)HPLCを行った。エレクトロスプレー正および負モード交互スキャンを使用して、Micromass ZMD質量分析計で質量スペクトルを記録した。使用したソフトウェアは、OpenLynxおよびFractionLynxのオプションを有するMassLynx3.5であった。

20

【0251】

<sup>1</sup>H NMRスペクトルを、400MHzで作動するBruker AV400で記録した。標準重水素化溶媒を使用した。テトラメチルシランを、内部標準として使用してもよい。

【0252】

TLC、LCMSおよび/またはHPLCなどの当業者には周知の方法によって、常法に従い反応をモニターする。反応の完了を評価するためにこのような方法を使用し、反応時間をそれに応じて変更させてもよい。

【0253】

化合物の結晶形態を分析するために用いられるXRPD方法は、下記の通りである。

【表 2】

製造業者	PANalytical-オランダ
計器	X'Pert Pro
回折計タイプ	DY1850
管アノード	Cu
K-Alpha1波長(A°)	1.54056
K-Alpha2波長(A°)	1.54439
定量 $\alpha$ 1:2	0.50000
発散スリット	Prog.Div.スリット
受光スリット	Prog.Rec.スリット
発電機電圧(kV)	40
管電流(mA)	45
検出器	X'celerator
データ角度範囲 (°2 $\theta$ )	2.000-39.997
スキャンタイプ	連続式
スキャンステップサイズ	0.0167
スキャンステップ時間(秒)	31.75
試料調製	フラッシュシリコンウエハー

10

20

## 【0254】

X'Celerator検出器を使用して、PANalytical X'Pert Pro X線粉末回折計(モデルX' Pert Pro PW3040/60、シリアルナンバーDY1850)でXRPD分析を行う。取得条件は、照射:Cu K、発電機電圧:40kV、発電機電流:45mA、出発角度:2.000°2 $\theta$ 、最終角度:39.997°2 $\theta$ 、ステップサイズ:0.0167°2 $\theta$ 、ステップ毎の時間:31.75秒である。試料は、フラッシュシリコンウエハーを使用して調製する。誤差限界は、ピーク評価のそれぞれについて約 $\pm 1^\circ 2\theta$ である。

30

## 【0255】

示差走査熱量測定(DSC)を、化合物をアルミニウムパン中で計量し、パンのふたをパンの上に圧着することによって、低温冷却装置を備えたTA instrumentsのQ1000示差走査熱量計で行う。特定の機器および用いるパンの構成、分析者の試料調製技術、および試料の大きさに基づいて、観察したピークのわずかな変化が予想される場合がある。上記に報告したピークの評価においていくらかの誤差限界が存在する。誤差限界は、ピーク最大値について約 $\pm 5^\circ$ 、融解熱について $\pm 10\text{J/g}$ である。

## 【0256】

化合物は、ACD/Name PRO6.02化学物質命名ソフトウェア(Advanced Chemistry Development Inc.; トロント、オンタリオ、M5H2L3、カナダ)を使用して命名した。

40

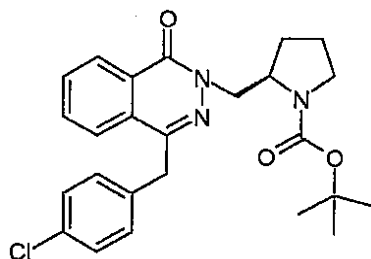
## 【0257】

中間体

中間体1

1,1-ジメチルエチル(2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジンカルボキシレート

## 【化 3 3】



## 【0258】

トリフェニルホスフィン(1.86g、7.09mmol)の乾燥THF(6ml)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.12ml、5.69mmol)を-15℃で加えた。このように得られた淡黄色の濃厚な懸濁液を、-15℃で2分間撹拌した。撹拌を補助するために、さらに乾燥THF(2ml)を加えた。次いで、反応混合物を、4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(米国特許第3,813,384号、実施例10、ステップ1において開示されているような)(0.571g、2.11mmol)およびN-tert-ブトキシカルボニル-D-プロリノール(例えば、Flukaから市販されている)(0.650g、3.23mmol)の乾燥THF(10ml)懸濁液で-15℃にて処理した。反応混合物を室温まで温め、20℃で23時間撹拌した。次いでMeOH(20ml)を加え、溶媒を減圧下で除去した。このように得られた残渣を、40分間に亘り0~50%EtOAc-シクロヘキサンのグラジエントで溶出するFlashmaster IIクロマトグラフィー(70gシリカカートリッジ)で精製した。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(1.05g)を得た。LCMS RT=3.71 min。

10

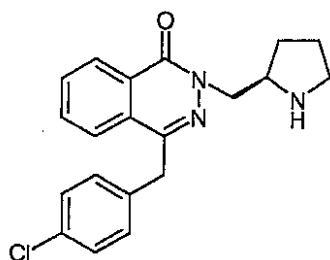
20

## 【0259】

## 中間体2

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン

## 【化 3 4】



30

## 【0260】

1,1-ジメチルエチル(2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジンカルボキシレート(例えば、中間体1のために調製したような)(1.05g、2.31mmol)の乾燥ジオキサン(12ml)溶液に、HClの1,4-ジオキサン(4.0M、6ml)溶液を加えた。溶液を20℃で2時間撹拌した。脱保護が完了するまで、TFA(4×約1ml)を10分間隔で加えた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をSCX-2カートリッジ(20g、MeOHで予め調節)上加え、MeOH(×2)で洗浄し、次いでMeOH中の10%アンモニア水(2×50ml)で溶出させた。溶媒を減圧下で除去し、このように得られた残渣を、40分間に亘り0~30%MeOH+1%トリエチルアミン-DCMのグラジエントで溶出するFlashmaster IIクロマトグラフィー(50gシリカカートリッジ)で精製し、表題化合物(0.351g)を得た。LCMS RT=2.45 min、ES+ve m/z 354/356(M+H)<sup>+</sup>。

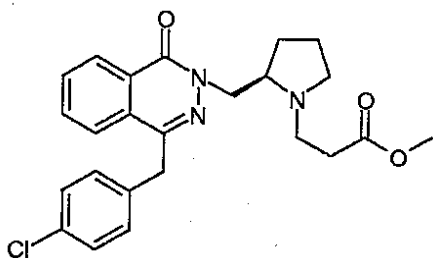
40

## 【0261】

## 中間体3

メチル3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパノエート

## 【化 3 5】



## 【 0 2 6 2】

10

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(2.40g、6.78mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、アクリル酸メチル(例えば、Aldrichから市販されている)(2.0ml、22mmol)を加えた。この溶液を50℃に20時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、オレンジ色のガムを得た。残渣を、40分間に亘り1%トリエチルアミンを含有するDCM中の0~15%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィー(flashmaster、100gカートリッジ)によって精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(2.59g、87%)を得た。LCMS RT=2.51 min、ES+ve m/z 440/442(M+H)<sup>+</sup>。

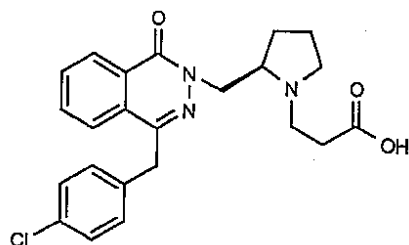
## 【 0 2 6 3】

20

## 中間体4

3-(((2R)-2-([4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル)-1-ピロリジニル)プロパン酸、トリエチルアミン塩(1:1)

## 【化 3 6】



30

## 【 0 2 6 4】

メチル3-(((2R)-2-([4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル)-1-ピロリジニル)プロパノエート(例えば、中間体3のために調製したような)(2.50g、5.68mmol)のMeOH(25ml)溶液に、2Mの水酸化ナトリウム水溶液(5ml、10mmol)を加えた。溶液を周囲温度で45分間撹拌した。さらなる量の2Mの水酸化ナトリウム水溶液(5ml、10mmol)を、この溶液に加えた。溶液をさらに2.25時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。残渣を水(25ml)に溶解し、pH6~5に達するまで2Mの塩酸水溶液(約10ml)で注意深く中和した。このように得られた油性懸濁液を、SCXカートリッジ(70g、MeOH、次いで水で予め調節)に加えた。カートリッジを水(1.5カラム容量)、次いでMeOH(1.5カラム容量)で洗浄した。カートリッジを、MeOH(1.5カラム容量)中の10%トリエチルアミンで溶出させた。合わせた塩基性画分を減圧下で濃縮し、表題化合物(2.393g、85%)を得た。LCMS RT=2.68 min、ES+ve m/z 426/428(M+H)<sup>+</sup>。

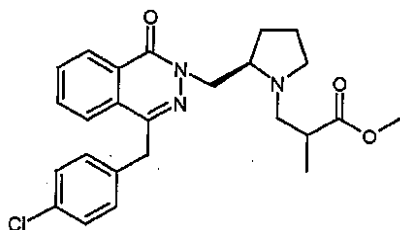
40

## 【 0 2 6 5】

## 中間体5

メチル3-(((2R)-2-([4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル)-1-ピロリジニル)-2-メチルプロパノエート

## 【化 3 7】



## 【 0 2 6 6】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(100mg、0.28mmol)を、テトラヒドロフラン(10 ml)中のメタクリル酸メチル(例えば、Aldrichから市販されている)(60  $\mu$ l、0.56mmol)と共に3日間還流させながら撹拌した。溶液を加熱し、乾燥するまで蒸発させ、残渣をDMF(1 ml)に溶解し、さらなるメタクリル酸メチル(60  $\mu$ l、0.56mmol)を加えた。反応物を、80 で窒素下さらに24時間加熱した。さらなるメタクリル酸メチル(180  $\mu$ l、1.66mmol)を加え、100 で加熱を6時間続けた。さらなるメタクリル酸メチル(4  $\times$  0.4ml)を2日間に亘り加え、さらに24時間後に加熱を止め、反応物をMeOHで希釈した。混合物を、MeOHで予め調節した10gのSCX-2カートリッジ上に注いだ。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いで生成物を、MeOH中の10% 0.880s.g. アンモニア水溶液で溶出させ、表題化合物(26mg)を得た。LCMS RT=2.65 min、ES+ve m/z 454/456(M+H)<sup>+</sup>。

10

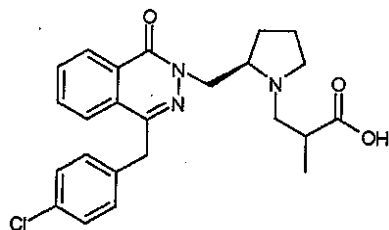
20

## 【 0 2 6 7】

## 中間体6

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-2-メチルプロパン酸、ギ酸塩(1:1)

## 【化 3 8】



30

## 【 0 2 6 8】

メチル3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-2-メチルプロパノエート(例えば、中間体5のために調製したような)(26mg、0.057mmol)をMeOH(1ml)に溶解し、2Nの水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml、0.4mmol)を加えた。24時間後、2Mの塩酸(0.2ml、0.4mmol)を加え、混合物を乾燥するまで蒸発させた。残渣をMeOHで浸出させ、MeOH溶液を濃縮し、生成物をMDAP HPLCで精製し、表題化合物(13.6mg)を得た。LCMS RT=2.60 min、ES+ve m/z 440/442(M+H)<sup>+</sup>。

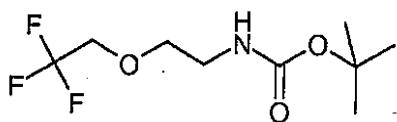
40

## 【 0 2 6 9】

## 中間体7

1,1'-ジメチルエチル{2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}カルバメート

## 【化 3 9】



## 【 0 2 7 0】

1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(例えば、Flukaから市販されている)(2.52g、10 mmol)を撹拌しながらトルエン(50ml)に溶解した。1,1,1-トリフルオロエタノール(例えば

50



、Aldrichから市販されている)(2.50g、25mmol)および1,1-ジメチルエチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(例えば、Aldrichから市販されている)(773  $\mu$ l、5mmol)を加え、室温で窒素雰囲気下にて撹拌を続けた。トリブチルホスフィン(例えば、Flukaから市販されている)(2.5ml、10.0mmol)を1滴ずつ加えると、固体物質の沈殿がもたらされた。さらなるトルエン(20ml)を加えたが、沈殿物が残った。このように得られたスラリーを室温にて窒素下で一晩撹拌した。反応混合物をMeOH(10ml)で処理すると、残りの固体の溶解がもたらされた。混合物を減圧下で濃縮し、白色固体(約6.4g)を得た。

【0271】

粗物質の一部(約650mg)を、シリカ上でクロマトグラフィーによって精製した(20g、EtOAc-シクロヘキサン10%、25%、50%で溶出)。画分のMS分析に続いて、適切なものを減圧下で濃縮し、表題化合物(103mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.88 (br s, 1H)、3.85 (q, J=9 Hz, 2H)、3.68 (t, J=5 Hz, 2H)、3.39~3.32 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)。

10

【0272】

粗物質の残りもまた、シリカ(Flashmaster、100g、40分間に亘り、EtOAc-シクロヘキサン0~50%で溶出)上のクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を減圧下で濃縮し、NM Rによって前の試料と同一の表題化合物(936mg)を得た。ES+ve m/z 244 (M+H)<sup>+</sup>。

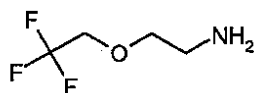
【0273】

中間体8

2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}アミン、塩酸塩

【化40】

20



【0274】

1,1-ジメチルエチル{2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}カルバメート(例えば、中間体7のために調製したような)(97mg、0.40mmol)を、撹拌しながらジオキサンに溶解し、溶液をジオキサン(4M、1ml)中のHClで処理した。1時間室温で撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、表題化合物(75mg、0.42mmol)を得た。LCMS RT=0.35 min(ELSDにより検出)、ES+ve m/z 144 (M+H)<sup>+</sup>。

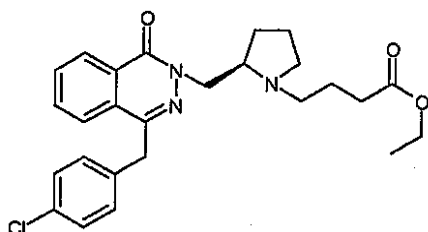
【0275】

30

中間体9

エチル4-((2R)-2-{[4-(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル}メチル)-1-ピロリジニル)ブタノエート

【化41】



40

【0276】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(107mg、0.3mmol)(例えば、中間体2のために調製したような)を、Smith Creator電子レンジ中で150℃にて15分間、DMF(1ml)中のエチル4-プロモブチレート(例えば、Aldrichから市販されている)(86  $\mu$ l、0.6mmol)および炭酸カリウム(84mg、0.6mmol)と共に撹拌した。反応物を、MeOHで予め調節したSCX-2カートリッジ(10g)上に注いだ。カートリッジにMeOH(約80ml)を流し、次いで生成物を、MeOH中の10%0.880s.g.アンモニア水溶液で溶出させ、表題化合物(106mg)を得た。LCMS RT=2.77 min、ES+ve m/z 468/470(M+H)<sup>+</sup>、プラス約25%メチルエステル;LCMS RT=2.65 min、ES+ve m/z 454/456(M+H)<sup>+</sup>。

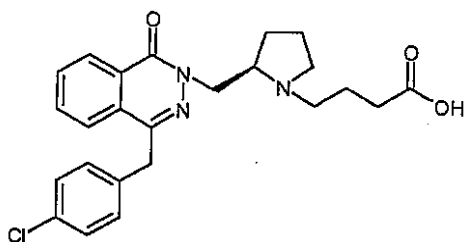
50

## 【 0 2 7 7 】

中間体10

4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)ブタン酸、ギ酸塩(1:1)

## 【化 4 2】



10

## 【 0 2 7 8 】

エチル4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)ブタノエート(約25%メチルエステルを含有)(例えば、中間体9のために調製したような)(106mg、約0.23mmol)を、MeOH(2ml)中の2Mの水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml、1mmol)と共に室温で65分間撹拌した。2Mの塩酸水溶液(0.5ml)を加え、混合物を乾燥するまで蒸発させた。残渣を1:1MeOH-DMSO(1ml)で浸出させ、溶液をMDAP HPLCで精製し、表題化合物(67mg)を得た。LCMS RT=2.55 min、ES+ve m/z 440/442(M+H)<sup>+</sup>。

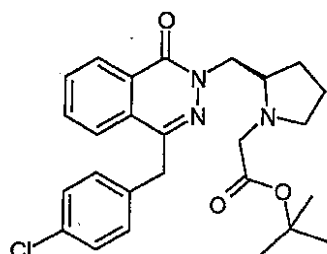
## 【 0 2 7 9 】

20

中間体11

1,1-ジメチルエチル((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)アセテート

## 【化 4 3】



30

## 【 0 2 8 0 】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(0.527g、1.49mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、炭酸カリウム(0.411g、2.97mmol)、続いてtert-ブチルプロモアセテート(例えば、Aldrichから市販されている)(0.330ml、2.23mmol)を加えた。このようにして得られた反応混合物を、室温にて窒素下で一晩撹拌した。さらなるtert-ブチルプロモアセテート(0.220ml、1.49mmol)を加え、反応物を80℃に1時間加熱した。次いで、反応混合物を濾過し、予め調節(MeOH)したSCX-2カートリッジ(20g)上加え、MeOH(×3)で洗浄し、次いでMeOH中の10%アンモニア水(×4)で溶出させた。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(0.547g)を得た。LCMS RT=2.87 min、ES+ve m/z 468/470(M+H)<sup>+</sup>。

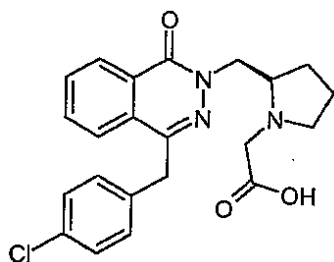
40

## 【 0 2 8 1 】

中間体12

((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)酢酸、トリフルオロ酢酸塩

## 【化 4 4】



## 【 0 2 8 2】

10

1,1-ジメチルエチル((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)アセテート(例えば、中間体11のために調製したような)(0.540g、1.15mmol)のDCM(5ml)溶液に、TFA(4ml)を加えた。このようにして得られた反応混合物を、3日間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、表題化合物(0.925g)を得た。LCMS RT=2.60min ES+ve m/z 412/414(M+H)<sup>+</sup>。

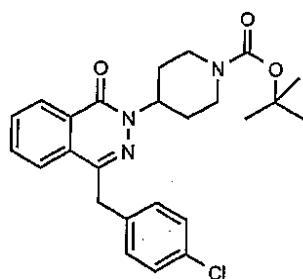
## 【 0 2 8 3】

中間体13

1,1-ジメチルエチル4-[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート

## 【化 4 5】

20



## 【 0 2 8 4】

30

トリフェニルホスフィン(3.80g、14.5mmol)(例えば、Aldrichから市販されている)の無水テトラヒドロフラン(12ml)溶液に、-5 ~ -10 でアゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.4ml、11.58mmol)(例えば、Aldrichから市販されている)を加えた。このように得られた懸濁液は固体に固まり、それを10~15分間放置した。この懸濁液に、-5 ~ 0 で4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(1.50g、5.54mmol)(米国特許第3,813,384号、実施例10、ステップ1において記載されているような)および1,1-ジメチルエチル4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート(例えば、Aldrichから市販されている)(1.50g、7.45mmol)の無水THF(30ml)懸濁液を加えた。このように得られた薄い懸濁液を20 で1.5時間攪拌し、次いでMeOH(10ml)でクエンチした。溶媒を減圧下で除去すると、茶色の油(10.5g)が残り、これを40分間に亘りシクロヘキサン中の0~50%酢酸エチルで溶出するシリカクロマトグラフィー(flashmaster、100g×3カートリッジ)で精製した。適切な画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(4.3g)を得た。LCMS RT=3.80 min、ES+ve m/z 454/456(M+H)<sup>+</sup>。

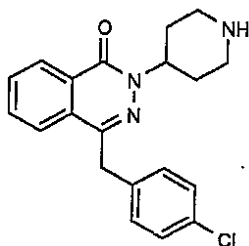
40

## 【 0 2 8 5】

中間体14

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-ピペリジニル)-1(2H)-フタラジノン

## 【化 4 6】



## 【 0 2 8 6】

粗1,1-ジメチルエチル4-[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]-1-ピペリジニカルボキシレート(例えば、中間体13のために調製したような)(4.30g)の無水1,4-ジオキサン(20ml)溶液に、1,4-ジオキサン(20ml)(例えば、Aldrichから市販されている)中の4.0Mの塩酸を加えた。溶液を20℃で4時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をSCXカートリッジ(50g、MeOHで予め調節)に加えた。カートリッジをMeOH(2カラム容量)で洗浄し、次いでMeOH(2カラム容量)中の10%0.880s.g.アンモニアで溶出させた。塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去すると、紫色の油(2.80g)が残った。残渣を、30分間に亘って1%トリエチルアミンを含有するDCM中の0~30%MeOHで溶出するシリカクロマトグラフィー(flashmaster、70gカートリッジ)によって精製し、適切な画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(2つのステップに亘って2.59g、96%)を得た。LCMS RT=2.52 min、ES+ve m/z 354/356(M+H)<sup>+</sup>。

10

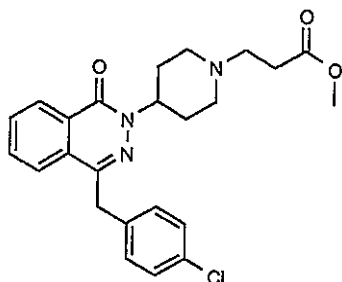
20

## 【 0 2 8 7】

## 中間体15

メチル3-{4-[(4E,5E)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4,5-ジエチリデン-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1(4H)-ピリダジニル]-1-ピペリジニル}プロパノエート

## 【化 4 7】



30

## 【 0 2 8 8】

中間体3において本明細書に記載する方法と概ね同様の方法によって、4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(4-ピペリジニル)-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体14のために調製したような)を使用して合成した。LCMS RT=3.66 min、ES+ve m/z 440/442(M+H)<sup>+</sup>。

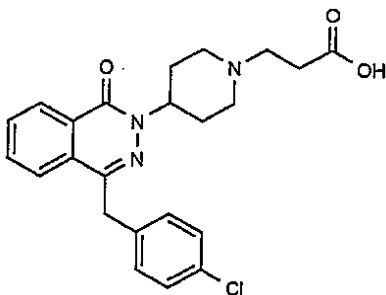
## 【 0 2 8 9】

## 中間体16

3-{4-[(4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]-1-ピペリジニル}プロパン酸、トリエチルアミン塩(1:1)

40

## 【化 4 8】



50

## 【0290】

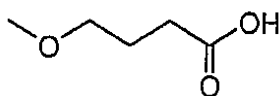
中間体4において本明細書に記載する方法と概ね同様の方法によって、メチル3-{4-[(4E,5E)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4,5-ジエチリデン-6-オキソ-5,6-ジヒドロ-1(4H)-ピリダジニル]-1-ピペリジニル}プロパノエート(例えば、中間体15のために調製したような)を使用して合成した。LCMS RT=2.53min、ES+ve m/z 426/428(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0291】

## 中間体17

## 4-(メチルオキシ)ブタン酸

## 【化49】



10

## 【0292】

メチル4-(メチルオキシ)ブタノエート(例えば、Aldrichから市販されている)(8.2ml、60mmol)を、MeOH(60ml)に溶解し、2Mの水酸化ナトリウム水溶液(60ml)で処理し、このように得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、MeOHを除去した。水性混合物をDCM(100ml)および水(40ml)に分配した。層を分離し、水層をさらなるDCM(100ml)で洗浄した。5MのHCl(24ml)を使用して水層をpH1~2に酸性化し、DCM(2×100ml)で抽出した。これらの後者の有機抽出物を合わせ、減圧下で濃縮し、生成物を無色の流動性油(4.12g、34.8mmol、58%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.0, (br s, 1H)、3.44 (t, J = 6 Hz, 2H)、3.34 (s, 3H)、2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、1.95~1.86 (m, 2H)。

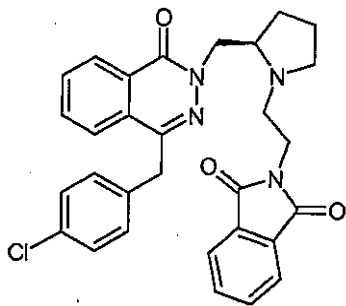
20

## 【0293】

## 中間体18

2-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

## 【化50】



30

## 【0294】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(3.05g、8.59mmol)を、2-ブタノン(75ml)中の2-(2-ブromoエチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(4.82g、19mmol)(例えば、Acrosから市販されている)および炭酸カリウム(5.9g、43mmol)と共に窒素下で80℃にて18時間撹拌した。さらなる2-(2-ブromoエチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(2.4g、9.4mmol)および炭酸カリウム(3.0g、22mmol)を加え、加熱および撹拌をさらに1日続けた。室温に置いてさらに3日後、混合物を水およびDCMに分配した。水層をさらなるDCMで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃厚な油となるまで蒸発させた。この油をDCMに再溶解し、40-60石油エーテル中の40%酢酸エチルで予め調節したシリカゲル(250g)のカラムに充填した。カラムを、この混合物、次いで50%、70%、80%および100%酢酸エチルで溶出させた。適切な画分を合わせ、濃縮し、表題化合物(3.96g、7.51mmol)を得た。LCMS RT=3.19 min、ES+ve m/z 527/529(M+H)<sup>+</sup>。

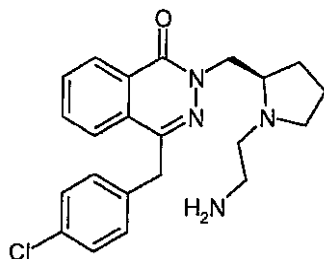
40

## 【0295】

50

中間体19

2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1,1(2H)-フタラジノン  
 【化51】



10

## 【0296】

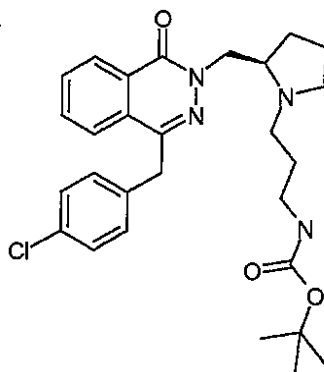
2-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(例えば、中間体18のために調製したような)(3.96g、7.51mmol)を、エタノール(50ml)に80℃で攪拌しながら溶解し、ヒドラジノー水和物(0.91ml、19mmol)(例えば、Aldrichから市販されている)を加えた。混合物を攪拌しながら1.25時間加熱した。反応物を冷やした水で冷却し、濾過によって白色固体を除去した。濾過ケーキをエタノールで浸出させ、合わせた濾液を白色固体となるまで蒸発させた。この固体を、2Mの塩酸(10ml)および水(約100ml)と混合した。不透明な溶液を酢酸エチルおよびDCMで連続的に洗浄した。次いで、水層を2Mの水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性とし、生成物をDCM(×4)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて、表題化合物を白色固体(2.29g)として得た。LCMS RT=2.74 min、ES+ve m/z 397/399(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0297】

中間体20

1,1-ジメチルエチル[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]カルバメート  
 【化52】



30

## 【0298】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(495mg、1.40mmol)を、2-ブタノン(20ml)中の1,1-ジメチルエチル(3-プロモプロピル)カルバメート(404mg、1.70mmol)(例えば、Flukaから市販されている)、炭酸カリウム(293mg、2.12mmol)およびヨウ化ナトリウム(41mg、0.27mmol)と共に窒素下80℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMおよび水の混合物に溶解した。層を分離し、DCM溶液を疎水性フリットに通し、次いで減圧下で濃縮し、表題化合物(737mg、約100%)を得た。LCMS RT=2.74 min、ES+ve m/z 511/513(M+H)<sup>+</sup>。

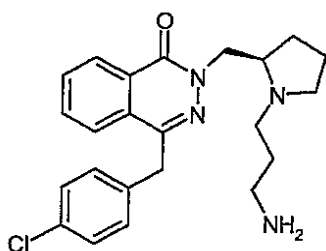
40

## 【0299】

中間体21

2-{[(2R)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1,1(2H)-フタラジノン

50

ル]-1(2H)-フタラジノン【化53】【0300】

10

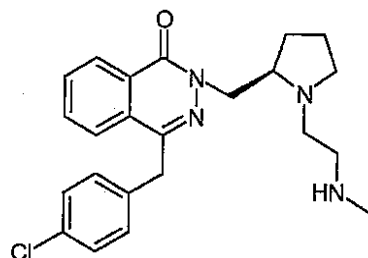
1,1-ジメチルエチル[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]カルバメート(737mg、1.4mmol)(例えば、中間体20のために調製したような)をHClのジオキサン(2.4M、25ml)溶液に溶解し、混合物を室温で窒素下一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリルに溶解し、SCXカートリッジ(20g、MeOH、次いでアセトニトリルで予め調節)に加えた。カートリッジをアセトニトリルで洗浄し、次いでアセトニトリル中の10%0.880s.g.アンモニアで溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(508mg、88%)を得た。LCMS RT=2.11 min、ES+ve m/z 411/413(M+H)<sup>+</sup>。

【0301】

20

中間体22

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[2-(メチルアミノ)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2H)-フタラジノン

【化54】

30

【0302】

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド(例えば、実施例48で調製したような)(53mg、最大0.10mmol)を、MeOH(2ml)に溶解した。炭酸カリウム(48mg、0.34mmol)の水(1ml)溶液を加え、反応物を室温で7時間撹拌した。反応物を窒素流下で濃縮し、残渣をSCX-2カートリッジ(10g)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880s.g.アンモニア水で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。MDAP HPLCによる精製によって、表題化合物をギ酸塩として得た。これをSCX-2カートリッジ(5g)に加え、MeOHで洗浄し、MeOH中の10%0.880s.g.アンモニア水で溶出させた。塩基性画分を合わせ、濃縮し、表題化合物を茶色のガム(2つのステップに亘って12mg、29%)として得た。LCMS RT=2.81 min、ES+ve m/z 425/427(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0303】中間体23

4-[(メチルオキシ)カルボニル]-3-ピリジンカルボン酸

ピリジン-3,4-ジカルボン酸無水物(例えば、Aldrichから市販されている)(26.73g、180mmol)の乾燥THF(250ml)懸濁液に、-70℃で窒素下ナトリウムメトキシド(11.2g、2.01mol)の乾燥MeOH(50ml)懸濁液を加えた。反応混合物を室温まで温め、18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(350ml)に溶解した。濃塩酸を使用してこれを約pH2に酸性化した。このようにして得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄した。固体を減圧下で

50

45 にて乾燥させ、表題化合物(14.6g、45%)を白色固体として得た。LCMS RT=0.98 min、ES+ve m/z 182(M+H)<sup>+</sup>。

【0304】

中間体24

メチル3-{2-(4-クロロフェニル)-3-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]-3-オキソプロパノイル}-4-ピリジンカルボキシレート

4-[(メチルオキシ)カルボニル]-3-ピリジンカルボン酸(例えば、中間体23のために調製したような)(1.81g、10mmol)の乾燥DMF(90ml)溶液に、窒素下でカルボニルジイミダゾール(1.7g、10.5mmol)を加えた。反応混合物を50℃で90分間加熱し、次いで塩/氷浴中で-5℃に冷却した。これに、1,1-ジメチルエチル4-クロロフェニルアセテート(例えば、中間体28のために調製したような)(2.38g、10.5mmol)を加え、続いて水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散物1.4g、35mmol)を15分間に亘り少しずつ加えた。反応混合物を-5℃で10分間攪拌し、次いで室温に温めた。2時間後、反応混合物を塩化アンモニウム(100ml)の飽和溶液に注いだ。これをEtOAc(3×100ml)を使用して抽出した。合わせた有機物を水(2×100ml)およびブライン(2×100ml)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM(5ml)に溶解し、シリカカートリッジ(100g)に加えた。これを、60分間に亘りシクロヘキサン中の0~50%EtOAcのグラジエントを使用して溶出させた。必要とされる画分を減圧下で蒸発させ、表題化合物(2.94g、75%、ケトンおよびエノールの混合物、純度99%)を薄茶色の油として得た。LCMS RT=3.41および3.63(U字型ピーク)min ES+ve m/z 390/392(M+H)<sup>+</sup>。

10

20

【0305】

中間体25

メチル3-[(4-クロロフェニル)アセチル]-4-ピリジンカルボキシレート

メチル3-{2-(4-クロロフェニル)-3-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]-3-オキソプロパノイル}-4-ピリジンカルボキシレート(例えば、中間体24のために調製したような)(2.94g、7.5mmol)を乾燥DCM(12ml)に溶解し、これにTFA(5ml)を加えた。反応混合物を室温で窒素下20時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(5ml)に溶解した。これをシリカカートリッジ(100g)に加え、シクロヘキサン中の0~100%EtOAcのグラジエントで60分間に亘り溶出させた。必要とされる画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、表題化合物(1.59g、73%)を薄いオレンジ色の油として得た。LCMS RT=3.02min ES+ve m/z 290/292(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0306】

中間体26

4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン

メチル3-[(4-クロロフェニル)アセチル]-4-ピリジンカルボキシレート(例えば、中間体25のために調製したような)(1.59g、5.5mmol)をEtOH(60ml)に溶解し、これにヒドラジン水和物(例えば、Aldrichから市販されている)(0.3ml、6mmol)および数滴の酢酸を加えた。反応混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、固体を濾過によって回収し、EtOH(10ml)で洗浄した。固体を減圧下で乾燥させ、表題化合物(1.17g、78%)を白色固体として得た。LCMS RT=2.73 min、ES+ve m/z 272/274(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0307】

中間体27

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン

トリフェニルホスフィン(10.42g、40mmol)の無水THF(80ml)溶液に、-10℃でジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(8.38g、36mmol)(例えば、Aldrichから市販されている)の無水THF(60ml)溶液を加えた。この溶液を15℃に温め、次いで0~5℃に冷却した。微懸濁液に、4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体26のために調製したような)およびN-Boc-D-プロリノール(例えば、Aldrichから市販されている)(5.14g、25.6mmol)の無水THF(100ml)懸濁液を加えた。懸濁液を周囲温度に温め、23時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去すると、油が残った(30g)。LCMS RT=3.48 min、E

50



S+ve m/z 455/457。粗生成物(30g)の1,4-ジオキサン(80ml)溶液に、1,4-ジオキサン(80ml、320mmol)中の4.0MのHClを加えた。溶液を周囲温度で5時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を1Mの塩酸水溶液(400ml)およびEtOAc(200ml)に分配した。相を分離し、水相をEtOAc(200ml)で洗浄した。合わせた有機抽出物を1Mの塩酸水溶液(200ml)で洗浄した。合わせた水様抽出物を2NaOH水溶液(300~350ml)を使用してpH10に塩基性化し、このように得られた懸濁液をEtOAc(2×400ml、1×200ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮し、表題化合物(8.0g)を得た。LCMS RT=2.15 min、ES+ve m/z 355/357(M+H)<sup>+</sup>。

【0308】

中間体28

1,1-ジメチルエチル(4-クロロフェニル)アセテート

10

(4-クロロフェニル)酢酸(例えば、Aldrichから市販されている)(13.76g、81mmol)を、窒素下トルエン(100ml)中で懸濁させた。これに、ジ-tert-ブチルジメチルアセタール(例えば、Aldrichから市販されている)(50ml)を加え、反応混合物を80℃で18時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAc(200ml)に溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×200ml)およびブライン(2×200ml)で洗浄した。有機相を無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物(6.68g、36%)を薄茶色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz)、7.19 (2H, d, J=8.5 Hz)、3.48 (2H, s)、1.43 (9H, s)。

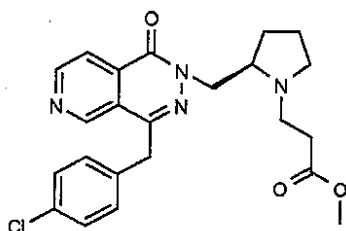
【0309】

中間体29

メチル3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパノエート

20

【化55】



【0310】

30

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体27のために調製したような)(2.87g、8.09mmol)の無水THF(20ml)溶液に、アクリル酸メチル(例えば、Aldrichから市販されている)(2.75ml、30.6mmol)を加えた。懸濁液を窒素下で50℃に21時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をflashmaster II(100gカートリッジ、1%トリエチルアミン-ジクロロメタンを含有する0~30%MeOH、60分間に亘る)によって精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去すると、表題化合物が淡いピンク色の固体(2.988g、84%)として残った。LCMS RT=2.65 min、ES+ve m/z 441/443(M+H)<sup>+</sup>。

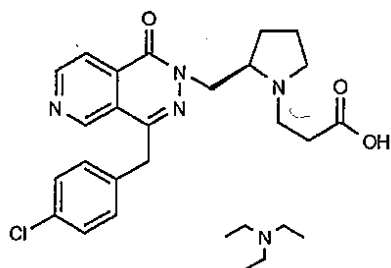
【0311】

中間体30

40

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸、部分トリエチルアミン塩

## 【化 5 6】



## 【 0 3 1 2】

10

メチル3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパノエート(例えば、中間体29のために調製したような)(2.5g、5.7mmol)のMeOH(25ml)溶液に、2Mの水酸化ナトリウム水溶液(10ml、20mmol)を加えた。溶液を周囲温度で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(25ml)に溶解し、次いで2Mの塩酸(約27ml)でpH4~5に注意深く中和した。溶液をSCXカートリッジ(70g、MeOH、次いで水で予洗)に加えた。カートリッジを水(1カラム容量)、次いでMeOH(1カラム容量)で洗浄した。カートリッジを、MeOH(2カラム容量)中の10%トリエチルアミンで溶出させ、塩基性画分を減圧下で濃縮すると、表題化合物が黄色の泡として残った(2.55g、90%)。LCMS RT=2.34 min、ES+ve m/z 427/429(M+H)<sup>+</sup>。

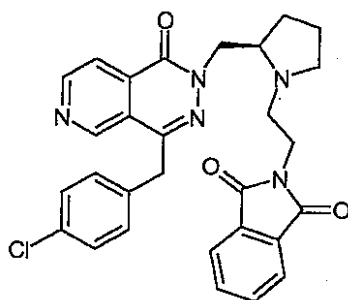
## 【 0 3 1 3】

20

## 中間体31

2-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

## 【化 5 7】



30

## 【 0 3 1 4】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体27のために調製したような)(840mg、2.37mmol)を、2-ブタノン(25ml)中の2-(2-プロモエチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(1.51g、5.93mmol)(例えば、Aldrichから市販されている)および炭酸カリウム(1.64g、11.9mmol)と共に窒素下80℃で一晩撹拌した。さらなる炭酸カリウム(0.17g、1.2mmol)を加え、加熱および撹拌をさらに4時間続けた。ブタノンを減圧下で除去した。残渣を水およびDCMに分配した。水層をさらなるDCM(×2)で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。0~100%EtOAc-シクロヘキサンで60分間に亘り溶出してシリカ(100g)上で精製することによって、表題化合物を淡黄色の泡(996mg、80%)として得た。LCMS RT=2.57 min、ES+ve m/z 528/530(M+H)<sup>+</sup>。

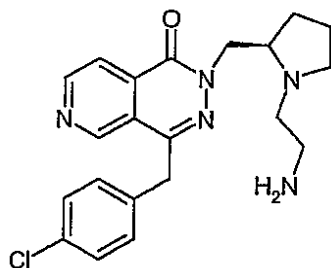
40

## 【 0 3 1 5】

## 中間体32

2-[[[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル]-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン

## 【化 5 8】



## 【 0 3 1 6】

10

2-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(例えば、中間体31のために調製したような)(996mg、1.89mmol)をEtOH(20ml)に溶解し、ヒドラジン-水和水物(例えば、Aldrichから市販されている)(0.23ml、4.73mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら80℃で4時間加熱した。反応物を冷却し、固体を濾過によって除去し、過剰なEtOHで洗浄した。合わせた濾液および洗液を減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色のガム(636mg、85%)として得た。LCMS RT=2.44 min、ES+ve m/z 398/400(M+H)<sup>+</sup>。

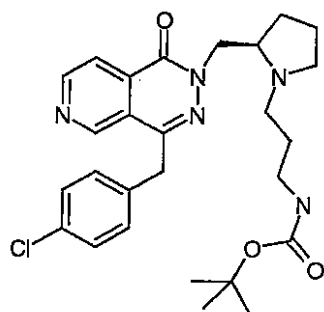
## 【 0 3 1 7】

## 中間体33

1,1-ジメチルエチル[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]カルバメート

20

## 【化 5 9】



30

## 【 0 3 1 8】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体27のために調製したような)(605mg、1.71mmol)を、2-ブタノン(20ml)中の1,1-ジメチルエチル(3-プロモプロピル)カルバメート(488mg、2.04mmol)(例えば、Flukaから市販されている)、炭酸カリウム(353mg、2.56mmol)およびヨウ化ナトリウム(51mg、0.34mmol)と共に窒素下80℃で一晩攪拌した。さらなる炭酸カリウム(118mg、0.85mmol)を加え、混合物を再び窒素下80℃で攪拌しながら6時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMおよび水に分配した。層を分離し、水層をDCM(×2)で抽出した。合わせたDCM溶液を疎水性フリットに通し、減圧下で濃縮した。40分間に亘り0~15%(MeOH中の1%0.880アンモニア水)-DCMで溶出するシリカ(70g)上での精製によって、表題化合物(519mg、59%)を得た。LCMS RT=2.57 min、ES+ve m/z 512/514(M+H)<sup>+</sup>。

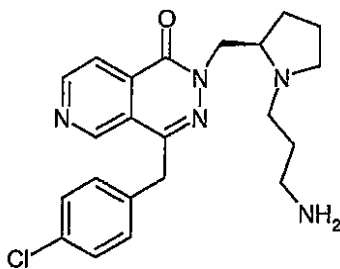
40

## 【 0 3 1 9】

## 中間体34

2-{[(2R)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン

## 【化 6 0】



## 【 0 3 2 0】

10

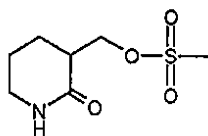
1,1-ジメチルエチル[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]カルバメート(例えば、中間体33のために調製したような)(519mg、1.0mmol)をジオキサン(10ml)に溶解し、HClのジオキサン(4M、10ml)溶液で処理した。混合物を室温で窒素下1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をSCX-2カートリッジ(20g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(347mg、83%)を得た。LCMS RT=1.95 min、ES+ve m/z 412/414(M+H)<sup>+</sup>。

## 【 0 3 2 1】

20

中間体35(2-オキソ-3-ピペリジニル)メタンスルホン酸メチル

## 【化 6 1】



## 【 0 3 2 2】

30

3-(ヒドロキシメチル)-2-ピペリジノン(R. D. Smithら、J. Med. Chem.、1981、24、(1)104~109によって開示されているように調製、化合物2a)(129mg、1mmol)を、DCM(2ml)中のトリエチルアミン(0.28ml、2mmol)と共に室温で撹拌し、塩化メタンスルホニル(例えば、Aldrichから市販されている)(0.086ml、1.1mmol)を窒素下に加えた。2時間後、混合物をDCMおよび2Mの塩酸を加えることによって酸性化した水に分配した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で連続して洗浄し、毎回DCMで逆抽出した。合わせた有機溶液を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、乾燥するまで蒸発させ、表題化合物(50mg)を得た。LCMS RT=1.19 min、ES+ve m/z 208(M+H)<sup>+</sup>。上記の抽出および洗浄からの全ての水層を合わせ、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、さらなる表題化合物(67mg)を得た。LCMS RT=1.19 min、ES+ve m/z 208(M+H)<sup>+</sup>。

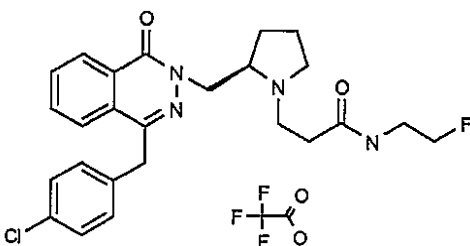
## 【 0 3 2 3】

実施例 1

40

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-(2-フルオロエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩

## 【化 6 2】



## 【 0 3 2 4】

50

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸-トリエチルアミン(1:1)(例えば、中間体4のために調製したような)(80mg、0.15mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0ml)溶液に、トリエチルアミン(0.1ml、0.7mmol)、次いでTBTU(例えば、Novabiochemから市販されている)(80mg、0.24mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)溶液を加えた。溶液を3~5分間撹拌した。この溶液に、2-フルオロエチルアミン塩酸塩(例えば、Rare Chemicalsから市販されている)を加えた(40mg、0.40mmol)。混合物を一晩撹拌した。混合物をSCXカートリッジ(20g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOH(2カラム容量)で洗浄し、次いでMeOH(2カラム容量)中の10%0.880アンモニアで溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOH(2~3ml)に溶解した。メタノール性溶液に、トリフルオロ酢酸(0.2ml)を加えた。窒素流を使用して溶媒および過剰なトリフルオロ酢酸を除去し、表題化合物(36mg、40%)を得た。LCMS RT=2.44 min、ES+ve m/z 471/473(M+H)<sup>+</sup>。

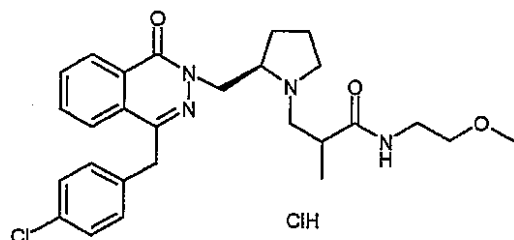
10

【0325】

## 実施例 2

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-2-メチル-N-[2-(メチルオキシ)エチル]プロパンアミド、塩酸塩

【化63】



20

【0326】

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-2-メチルプロパン酸-ギ酸塩(1:1)(例えば、中間体6のために調製したような)(13.5mg、0.028mmol)を、トリエチルアミン(0.082ml、0.59mmol)を含有するDMF(1ml)中のTBTU(例えば、Novabiochemから市販されている)(56mg、0.18mmol)および2-メトキシエチルアミン(例えば、Aldrichから市販されている)(13μl、0.15mmol)と共に室温で撹拌した。2時間後、混合物をSCX-2カートリッジ(10g、MeOHで予め調節)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いで生成物を、MeOH中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。適切な溶出液を乾燥するまで蒸発させ、残渣をMeOH(約10ml)に溶解し、2Mの塩酸(5滴)を加えた。溶液を乾燥するまで蒸発させ、残渣をMeOHと共に乾燥するまで再蒸発させ、完全にポンピングし、表題化合物(12.1mg)を得た。LCMS RT=2.53 min、ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>。

30

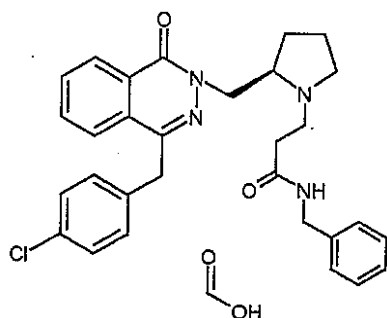
【0327】

## 実施例 3

ギ酸-3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-(フェニルメチル)プロパンアミド(1:1)

40

## 【化 6 4】



10

## 【 0 3 2 8】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(35mg、0.1mmol)を、DMF(0.1ml)中のN-ベンジルアクリルアミド(例えば、ABCR chemicalsから市販されている)(24mg、0.15mmol)と共に80℃で3日間加熱した。この溶液をMeOHで予め調節したSCX-2カートリッジ(2g)上に注いだ。反応混合物をMeOHで洗浄した。次いでそれをMeOHで洗浄し、粗生成物を、MeOH中の10% 0.880アンモニア水溶液で溶出させた。MDAP HPLCおよび適切な溶出液の蒸発を使用してこれを精製し、表題化合物(15.9mg)を得た。LCMS RT=2.86 min、ES+ve m/z 515/517(M+H)<sup>+</sup>。

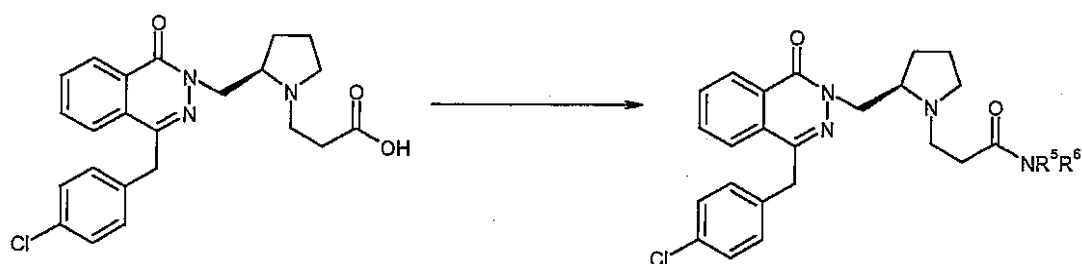
20

## 【 0 3 2 9】

## 実施例 4 ~ 2 3

下記の実施例を、3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸-トリエチルアミン(1:1)(例えば、中間体4のために調製したような)および適切なアミンを使用して、本明細書において実施例1に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

## 【化 6 5】



30

## 【 0 3 3 0】

下記のアミンを使用した：

2-フルオロエチルアミン塩酸塩(例えばRare Chemicalsから市販されている)、  
 メチルアミン塩酸塩(例えば、Sigmaから市販されている)、  
 アンモニア(例えば、BDHから市販されている、0.880比重として)、  
 2,2-ジフルオロエチルアミン(例えば、Apolloから市販されている)、  
 2,2,2-トリフルオロエチルアミン(例えば、Acrosから市販されている)、  
 ピペリジン(例えば、Lancasterから市販されている)、  
 N-(2-メトキシエチル)メチルアミン(例えば、Fluorochemから市販されている)、  
 {2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}アミン(例えば、中間体8のために調製したような)、  
 2-アミノエチルエチルエーテル(例えば、TCIから市販されている)、  
 N-エチル-N-メチルアミン、モルホリン、エチルアミン(THF中の2Mの溶液として)、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、プロピルアミン、tert-ブチルアミン、2-メトキシエチルアミンおよび3-メトキシプロピルアミン(全て例えばAldrichから市販されている)。

40

【表 3】

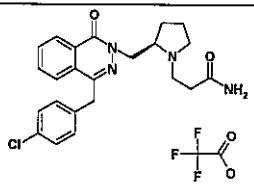
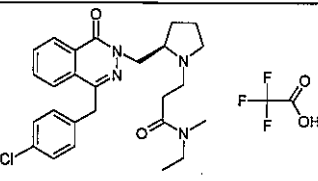
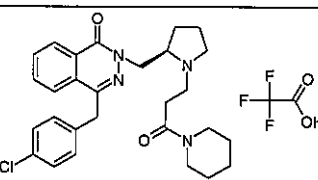
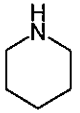
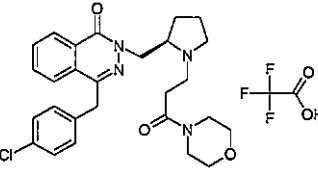
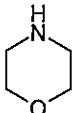
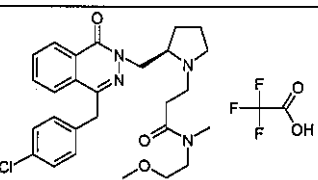
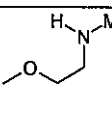
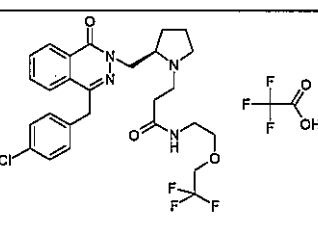
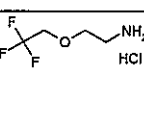
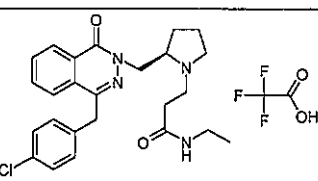
実施例 番号	化合物名	構造	アミン	LCMS RT (分)	ES+ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
4	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド			2.64	507 および 509
5	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.62	507 および 509
6	ギ酸 - 3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(2,2-ジフルオロエチル)プロパンアミド (1:1)			2.55	489 および 491
7	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(2,2-ジフルオロエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.54	489 および 491
8*	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(2-フルオロエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.44	471 および 473
9	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.37	439 および 441

10

20

30

40

10	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩		NH <sub>3</sub>	2.32	425 および 427
11	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩		Et-NH-Me	2.55	467 および 469
12	4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-((2 <i>R</i> )-1-[3-オキシ-3-(1-ピペリジニル)プロピル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2 <i>H</i> )-フタラジノン、トリフルオロ酢酸塩			2.65	493 および 495
13	4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-((2 <i>R</i> )-1-[3-(4-モルホリニル)-3-オキソプロピル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2 <i>H</i> )-フタラジノン、トリフルオロ酢酸塩			2.46	495 および 497
14	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -[2-(メチルオキシ)エチル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.45	497 および 499
15	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -{2-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]エチル}プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.67	551 および 553
16	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -エチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩		H <sub>2</sub> N-Et	2.49	453 および 455

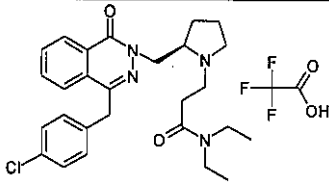
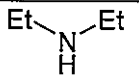
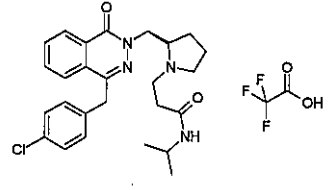
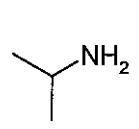
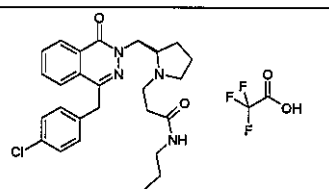
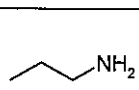
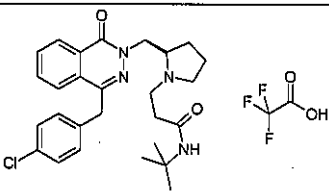
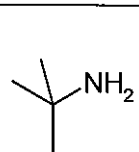
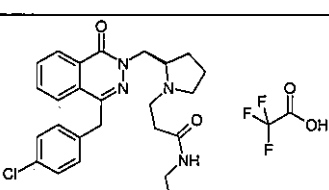
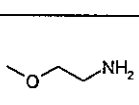
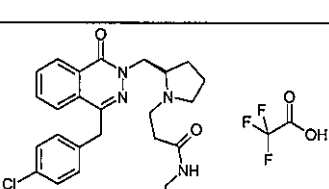
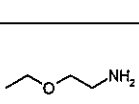
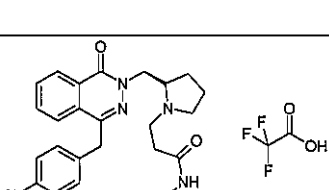
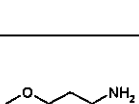
10

20

30

40



17	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -エチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.64	481 および 483
18	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(1-メチルエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.97	467 および 469
19	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -プロピルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			3.01	467 および 469
20	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			3.16	482 および 484
21	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -[2-(メチルオキシ)エチル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.84	483 および 485
22	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -[2-(エチルオキシ)エチル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.91	497 および 499
23	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -[3-(メチルオキシ)プロピル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.57	497 および 499

10

20

30

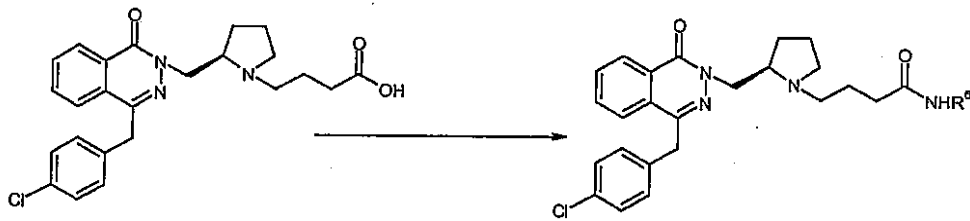
40

実施例8は、実施例1と同じ化合物である。

【0334】

実施例24～26

【化66】



【0335】

下記の実施例を、4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)ブタン酸、ギ酸塩(1:1)(例えば、中間体10のために調製したような)および適切なアミンを使用して、本明細書において実施例1に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

【0336】

下記のアミンを使用した：

[2-(メチルオキシ)エチル]アミンおよびプロピルアミン(全て、例えば、Aldrichから市販されている)。

【表4】

実施例番号	化合物名	構造	アミン	LCMS RT (分)	ES+ve $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
24	ギ酸 - 4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]ブタンアミド (1:1)			2.55	497 および 499
25	4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]ブタンアミド塩酸塩			2.48	497 および 499
26	4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-プロピルブタンアミド、塩酸塩			2.62	481 および 483

【0337】

SCX-2カートリッジを使用し、MeOH中の0.880アンモニアで溶出させ、次いで過剰なHClを加え、乾燥させて、ギ酸-4-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]ブタンアミド(1:1)(例えば、実施例24で調製したような)から、実施例25を調製した。

【0338】

10

20

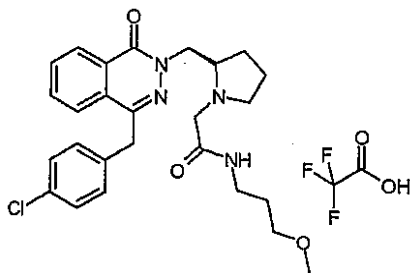
30

40

50

## 実施例 27

2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-[3-(メチルオキシ)プロピル]アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩  
【化 67】



10

## 【0339】

((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)酢酸トリフルオロ酢酸塩(例えば、中間体12のために調製したような)(0.045g、0.086mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(1ml)溶液に、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)(例えば、Novabio chemから市販されている)(0.045g、0.14mmol)を加えた。3-メトキシプロピルアミン(例えば、Aldrichから市販されている)(0.010ml、0.11mmol)、続いてトリエチルアミン(0.046ml、0.327mmol)を加える前に、反応混合物を室温で10分間撹拌した。このようにして得られた淡黄色溶液を室温で一晩撹拌し、次いで予め調節(MeOH)したSCX-2カートリッジ(10g)に加え、MeOH(×3)で洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880アンモニア水(×4)で溶出した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMDAP HPLCで精製し、トリフルオロ酢酸で処理し、表題化合物(21mg)を得た。LCMS RT=2.88min ES+ve m/z 483および485(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0340】

## 実施例 28 ~ 30

実施例28~30を、((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)酢酸トリフルオロ酢酸塩(例えば、中間体12のために調製したような)および適切なアミンを使用して、本明細書において実施例1に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

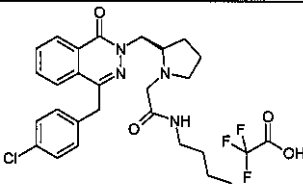
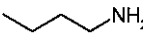
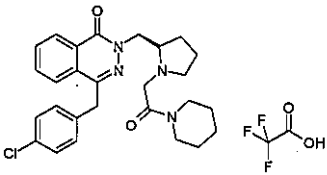

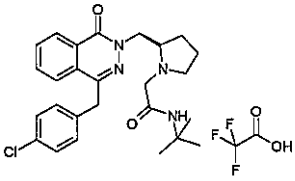
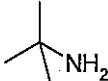
30

## 【0341】

下記のアミンを使用した：

ブチルアミン、tert-ブチルアミンおよびピペリジン(全て、例えば、Aldrichから市販されている)。

【表 5】

実施例 番号	化合物名	構造	アミン	RT (分)	ES+ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
28	<i>N</i> -ブチル-2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[ (4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.99	453 および 455
29	4-[4-(4-クロロフェニル)メチル]-2-((2 <i>R</i> )-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジニル)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2 <i>H</i> )-フタラジノン、トリフルオロ酢酸塩			3.01	479 および 481
30	2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[4-(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(1,1-ジメチルエチル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩			3.10	467 および 469

10

20

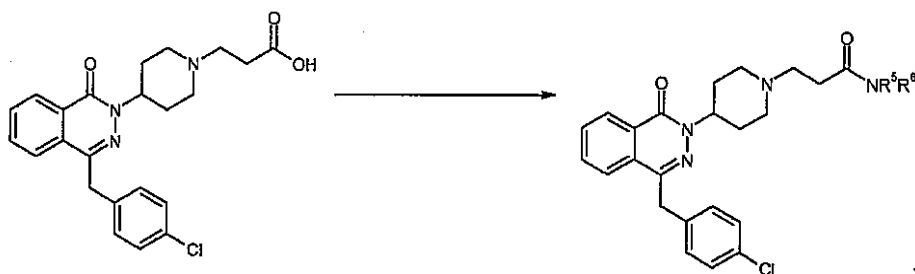
## 【0342】

## 実施例 31 ~ 33

下記の実施例を、3-{4-[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1*H*)-フタラジニル]-1-ピペリジニル}プロパン酸-トリエチルアミン(1:1)(例えば、中間体16のために調製したような)および適切なアミンを使用して、本明細書において実施例1に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

30

## 【化 68】



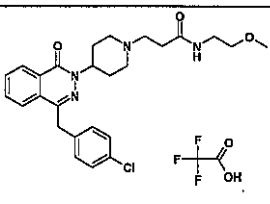
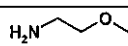
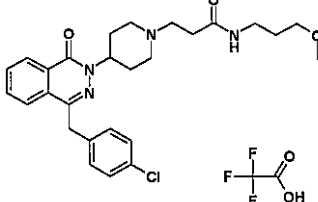
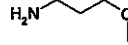
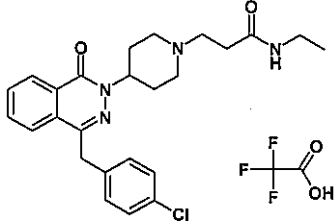
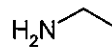
40

## 【0343】

下記のアミンを使用した：

[2-(メチルオキシ)エチル]アミン、[3-(メチルオキシ)プロピル]アミンおよびエチルアミン(例えば、Aldrichから市販されている)。

【表 6】

実施例 番号	化合物名	構造	アミン	LCMS RT (分)	ES+ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
31	3-{4-[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]-1-ピペリジニル}- <i>N</i> -[2-(メチルオキシ)エチル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.48	483 および 485
32	3-{4-[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]-1-ピペリジニル}- <i>N</i> -[3-(メチルオキシ)プロピル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.52	497 および 499
33	3-{4-[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]-1-ピペリジニル}- <i>N</i> -エチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.53	453 および 455

10

20

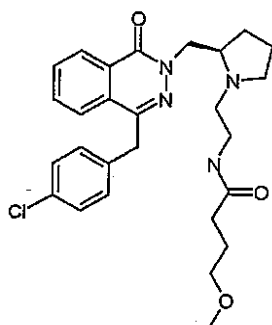
## 【0344】

## 実施例 34

*N*-[2-((2*R*)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1*H*)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド

## 【化 69】

30



## 【0345】

40

## 調製 (a)

4-(メチルオキシ)ブタン酸 (例えば、中間体17のために調製したような) (155mg、1.31mmol) を、攪拌しながらDMF(3ml)に溶解した。トリエチルアミン(555μl、3.98mmol)、続いてDMF(2ml)中のTBTU(422mg、1.31mmol)を加え、混合物を室温で攪拌した。DMF(3ml)中の2-{[(2*R*)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2*H*)-フタラジノン (例えば、中間体19のために調製したような) (401mg、1.01mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をシリカカートリッジ(70g、MeOHで予め調節)に加え、MeOH(3カラム容量)、続いてMeOH中の10%0.88s.g.アンモニア水(3カラム容量)で溶出させた。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をMeOHに再溶解し、SCXカートリッジ(70g、MeOHで予め調節)に加えた。カートリッジをMeOH(2カラム容量)で洗浄し

50

、次いでMeOH中の10%0.880s.g.アンモニア(3カラム容量)で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。シリカ(50g、DCM-EtOH-アンモニア水、200:8:1(400ml)、次いで150:8:1(450ml)で溶出)上のクロマトグラフィーによって、残渣を精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮した。試料をEtOHに再溶解し、減圧下で濃縮し、表題化合物(446mg、89%)を得た。LCMS RT=2.86 min、ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.43~8.36 (m, 1H)、7.96~7.90 (m, 1H)、7.89~7.81 (m, 2H)、7.34~7.27 (m, 4H)、4.36 (s, 2 H)、4.31 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H)、4.24 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H)、3.41~3.24 (m, 7H)、3.21~3.13 (m, 1H)、3.10~3.00 (m, 2H)、2.55~2.46 (m, 1H)、2.36~2.27 (m, 1H)、2.26 (t, J = 8 Hz, 2H)、1.94~1.68 (m, 6H)。

【0346】

10

調製(b)

乾燥DMF(20ml)中の4-メチルオキシブタン酸(1.49g、12.6mmol)に、窒素下でTBTU(4.38g、13.65mmol)、続いてトリエチルアミン(5.85ml、42mmol)を加え、混合物を10分間室温で撹拌した。この混合物に、乾燥DMF(40ml)中に懸濁した2-[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(4.17g、10.5mmol)を加え、混合物を60分間窒素下室温で撹拌した。次いで、混合物を少量までに蒸発させ、残渣をシリカカートリッジ(120g)に加えた。これをDCM中の0~10%DCM/MeOHのグラジエントを使用して溶出させた。画分を含有する生成物を合わせ、乾燥するまで蒸発させた。これは不純物を含有していたので、この物質をDCM(300ml)に溶解し、1NのNaOH(2×50ml)、水(2×100ml)で洗浄し、相分離器を通して有機層を分離した。濾液を乾燥するまで蒸発させ、DCM中の7%MeOHで定組成溶出するシリカカートリッジ(100g)上で精製した。画分を含有する生成物を合わせ、乾燥するまで蒸発させた。得られた残渣は少量の不純物をまだ含有していたので、DCM(250ml)に溶解し、2NのNaOH(2×50ml)、水(2×50ml)で洗浄し、相分離器を通した。濾液を乾燥するまで蒸発させると、生成物が残り、これをエーテル(200ml)で10分間粉碎した。固体を濾過し、エーテル(50ml)で洗浄し、減圧下で一晩完全に乾燥させ、表題化合物(3.9g)を固体として得た。NMRは必要とされる生成物と一致した。LCMS RT=2.85min ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0347】

N-[2-((2R)-2-[(4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル)-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド(調製(b)において調製したような)のXRPDパターンを図1に示す。この形態についてのピーク角度および面間隔を下記に一覧表にする。

30

【表 7】

Pos. [°2Th.]	面間隔 [Å]
6.0	14.8
6.7	13.3
9.1	9.7
10.6	8.4
11.4	7.8
11.8	7.5
13.2	6.7
15.2	5.8
16.6	5.3
18.2	4.9
18.7	4.7
20.1	4.4
20.8	4.3
22.6	3.9
23.1	3.9
23.7	3.7
24.0	3.7
25.9	3.4
27.1	3.3
29.8	3.0

10

20

## 【0348】

DSCサーモグラムは加熱率の差を温度に対するワット/秒でプロットする。N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド(調製(b)において調製したような)のDSCサーモグラムを図2に示す。融解吸熱が126 の開始温度で観察された。

30

## 【0349】

## 実施例 3 4 a

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、塩酸塩

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド(例えば、実施例34、調製(a)で調製したような)(330mg)の試料をMeOH(3ml)に溶解し、HClのMeOH(1.25mmol、3ml)溶液で処理した。次いで、溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、残渣を減圧下45で乾燥させ、表題化合物(352mg、99%)を得た。LCMS RT=2.85 min、ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.45~8.41 (m, 1H)、8.02~7.98 (m, 1H)、7.95~7.86 (m, 2H)、7.36~7.29 (m, 4H)、4.74 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H)、4.62 (dd, J = 15, 5.5 Hz, 1H)、4.41 (s, 2H)、4.11~4.03 (m, 1H)、3.92~3.84 (m, 1H)、3.72~3.63 (m, 2H)、3.56~3.46 (m, 1H)、3.37 (t, J = 6 Hz, 2H)、3.38~3.27 (MeOHのため不明瞭) (m, 2H)、3.30 (s, 3H)、2.39~2.30 (m, 3H)、2.23~2.11 (m, 1H)、2.06~1.94 (m, 2H)、1.83~1.75 (m, 2H)。

40

## 【0350】

## 実施例 3 4 b

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、ギ酸塩

2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]

50

J-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(35mg、0.088mmol)、TBTU(38mg、0.12mmol)、トリエチルアミン(70  $\mu$ l、0.50mmol)および4-(メチルオキシ)ブタン酸(例えば、中間体17のために調製したような)(12mg、0.10mmol)を、DMF(2ml)中室温で2時間一緒に攪拌した。反応混合物をSCXカートリッジ(10g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10% 0.880アンモニアで溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMに再溶解し、過剰なギ酸で処理し、生成物のギ酸塩の単離を確実にした。溶媒および過剰なギ酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(27mg、56%)を得た。LCMS RT=2.52 min、ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.45~8.40 (m, 1H)、8.22 (br s, 1H)、8.02~7.97 (m, 1H)、7.95~7.85 (m, 2H)、7.36~7.28 (m, 4H)、4.65 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H)、4.57 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H)、4.40 (s, 2 H)、3.96~3.88 (m, 1H)、3.72~3.80 (m, 1H)、3.45~3.66 (m, 3H)、3.37 (t, J = 6 Hz, 2H)、3.30 (s, 3H)、3.25~3.14 (m, 2H)、2.32 (t, J=7.5 Hz, 2H)、2.33~2.20 (m, 1H)、2.15~1.91 (m, 3H)、1.84~1.75 (m, 2H)。

10

【0351】

## 実施例34c

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、トリフルオロ酢酸塩

4-(メチルオキシ)ブタン酸(例えば、中間体17のために調製したような)(30mg、0.25mmol)、TBTU(88mg、0.27mmol)およびトリエチルアミン(119  $\mu$ l、0.85mmol)を、DMF(4ml)中窒素下で10分間一緒に攪拌した。2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(85mg、0.21mmol)を加え、混合物を室温で窒素下2時間攪拌した。反応混合物をSCXカートリッジ(70g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10% 0.880アンモニアで溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAPによって精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMに再溶解し、過剰なトリフルオロ酢酸で処理し、生成物をトリフルオロ酢酸塩に変換させた。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(97mg、74%)を得た。LCMS RT=2.47 min、ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.45~8.40 (m, 1H)、8.02~7.98 (m, 1H)、7.95~7.86 (m, 2H)、7.36~7.29 (m, 4H)、4.73 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H)、4.61 (dd, J = 16, 5.5 Hz, 1H)、4.41 (s, 2H)、4.10~4.02 (m, 1H)、3.92~3.83 (m, 1H)、3.72~3.62 (m, 2H)、3.55~3.45 (m, 1H)、3.37 (t, J = 6 Hz, 2H)、3.38~3.27 (MeOHのため不明瞭) (m, 2H)、3.30 (s, 3H)、2.39~2.29 (m, 3H)、2.22~2.10 (m, 1H)、2.06~1.94 (m, 2H)、1.82~1.74 (m, 2H)。

20

30

【0352】

## 実施例34d

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、酒石酸塩

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド(例えば、実施例34、調製(b)で調製したような)(400mg)を、アセトン(4ml)に溶解した。これに、アセトン(4ml)に溶解した(L)-酒石酸(126.8mg)を加え、反応物を週末にかけて温度サイクル(0~40  $^{\circ}$ C)に曝した。固体を単離し、アセトン(約1ml)で洗浄し、空气中で約2時間、次いで減圧下で一晩室温にて乾燥させ、表題化合物(464.7mg)を得た。LCMS RT=2.73 min、ES+ve m/z 497/499(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0353】

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド酒石酸塩(実施例34dで調製したような)のXRPDパターンを図3に示す。この形態についてのピーク角度および面間隔を、下記に表示する。

50



【表 8】

Pos. [°2Th.]	面間隔 [Å]
5.5	16.0
6.6	13.4
7.3	12.2
11.0	8.1
12.2	7.3
15.5	5.7
18.0	4.9
18.8	4.7
18.9	4.7
21.2	4.2
21.7	4.1
21.9	4.0
22.9	3.9
23.2	3.8
24.5	3.6
27.7	3.2

10

20

## 【0354】

DSCサーモグラムは加熱率の差を温度に対するワット/秒でプロットする。N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド酒石酸塩(実施例34dで調製したような)のDSCサーモグラムを図4に示す。融解吸熱を137 の開始温度で観察した。

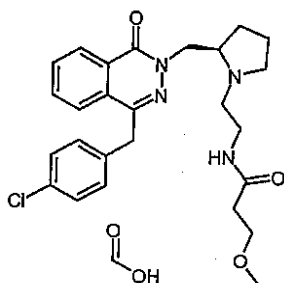
## 【0355】

## 実施例 3 5

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3-(メチルオキシ)プロパンアミド、ギ酸塩

30

## 【化 7 0】



## 【0356】

40

2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(35mg、0.088mmol)、TBTU(37mg、0.12mmol)、トリエチルアミン(70  $\mu$ l、0.50mmol)および4-(メチルオキシ)プロパン酸(例えば、Aldrichから市販されている)(9  $\mu$ l、0.1mmol)を、DMF(2ml)中室温で2時間、一緒に攪拌した。反応混合物をSCXカートリッジ(10g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880アンモニアで溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMに再溶解し、過剰なギ酸で処理し、生成物のギ酸塩の単離を確実にした。溶媒および過剰なギ酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(27mg、58%)を得た。LCMS RT=2.48 min、ES+ve m/z 483/485(M+H)<sup>+</sup>。

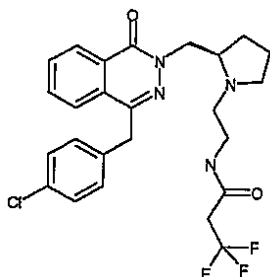
50

## 【 0 3 5 7 】

## 実施例 3 6

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド

## 【化 7 1】



10

## 【 0 3 5 8 】

2-{{(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル}メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(398mg、1.00mmol)をDCM(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(280mg、2.01mmol)で処理し、混合物を室温で撹拌した。3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロリド(例えば、Matrix Scientificから市販されている)(237  $\mu$ l、1.62mmol)を、DCM(2ml)中の溶液として加え、混合物を室温で1時間撹拌した。さらなる3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロリド(33mg、0.23mmol)を、DCM(1ml)中に加え、撹拌を室温で一晩続けた。反応混合物をDCM(5ml)で希釈し、溶液を水(10ml)で洗浄した。層を分離し(疎水性フリット)、水層をさらなるDCM(2  $\times$  10ml)で洗浄した。合わせたDCM層を減圧下で濃縮した。シリカ(50g、DCM中の2%~4%(10%飽和アンモニア水/MeOH)で溶出)上のクロマトグラフィーによって、残渣を精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、表題化合物(276mg、54%)を得た。LCMS RT=3.04 min、ES+ve m/z 507/509 (M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.38~8.33 (m, 1H)、7.94~7.90 (m, 1H)、7.87~7.87 (m, 2H)、7.32~7.22 (m, 4H)、4.35 (s, 2H)、4.29 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H)、4.21 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H)、3.44~3.35 (m, 1H)、3.32~3.25 (MeOHのため不明瞭) (m, 1H)、3.25~3.12 (m, 3H)、3.10~2.98 (m, 2H)、2.57~2.49 (m, 1H)、2.36~2.27 (m, 1H)、1.93~1.65 (m, 4H)。

20

30

## 【 0 3 5 9 】

## 実施例 3 6 a

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド、塩酸塩

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド(例えば、中間体実施例36のために調製したような)(276mg)をMeOH(5ml)に溶解し、HClのMeOH(1.25mmol、3ml)溶液で処理した。次いで、溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、残渣を減圧下で乾燥させ、表題化合物を黄色の泡(281mg、95%)として得た。LCMS RT=2.84 min、ES+ve m/z 507/509 (M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.69 (br t, J = 5.0 Hz, 1H)、8.42~8.36 (m, 1H)、8.01~7.96 (m, 1H)、7.93~7.85 (m, 2H)、7.33~7.25 (m, 4H)、4.78 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H)、4.58 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H)、4.39 (s, 2H)、4.07~3.98 (m, 1H)、3.87~3.79 (m, 1H)、3.79~3.69 (m, 2H)、3.63~3.55 (m, 1H)、3.36~3.26 (MeOHのため不明瞭) (m, 4H)、2.37~2.25 (m, 1H)、2.20~2.07 (m, 1H)、2.02~1.91 (m, 2H)。

40

## 【 0 3 6 0 】

## 実施例 3 6 b

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩

2-{{(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル}メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]

50

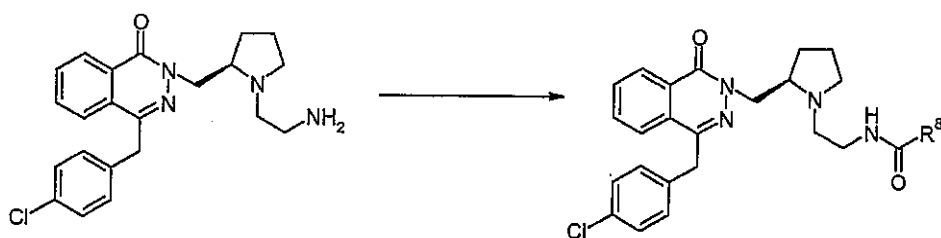
J-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(41mg、0.10mmol)を、DCM(2ml)に溶解し、トリエチルアミン(43  $\mu$ l、0.31mmol)および3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロリド(例えば、Matrix Scientificから市販されている)(21  $\mu$ l、0.16mmol)で処理した。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を窒素流を使用して濃縮した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMに再溶解し、過剰なトリフルオロ酢酸で処理した。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(30mg、48%)を得た。LCMS RT=2.61 min、ES+ve m/z 507/509(M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8.42~8.38 (m, 1H)、8.01~7.97 (m, 1H)、7.94~7.85 (m, 2H)、7.33~7.27 (m, 4H)、4.77 (dd, J = 15, 3 Hz, 1H)、4.57 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H)、4.39 (s, 2 H)、4.06~3.98 (m, 1H)、3.88~3.78 (m, 1H)、3.78~3.67 (m, 2H)、3.61~3.54 (m, 1H)、3.36~3.24 (MeOHのため不明瞭) (m, 4H)、2.37~2.27 (m, 1H)、2.19~2.07 (m, 1H)、2.01~1.89 (m, 2H)。

10

【0361】

実施例 37 ~ 41

【化72】



20

【0362】

下記の実施例を、2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)および適切な酸塩化物物を使用して、本明細書において実施例36に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

【0363】

使用した酸塩化物物は、

塩化ブチリル、塩化ピパロイルおよび塩化イソブチリル(例えば、Aldrichから市販されている)、

30

2-メトキシアセチルクロリド(例えば、Lancasterから市販されている)、

3,3,3-トリフルオロプロピオニルクロリド(例えば、Matrix Scientificから市販されている)であった。

【表 9】

実施例 番号	化合物名	構造	酸塩化物	LCMS RT (分)	ES+ve ( <i>m/z</i> ) ( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup>
37	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]ブタンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.58	467 および 469
38	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2,2-ジメチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.62	481 および 483
39	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2-(メチルオキシ)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.43	469 および 471
40	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.50	453 および 455
41	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2-メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.56	467 および 469

【0364】

## 実施例 4 2

*N*-[3-((2*R*)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1*H*)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-3-(メチルオキシ)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩

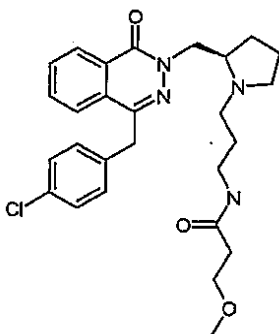
10

20

30

40

## 【化 7 3】



10

## 【 0 3 6 5】

3-(メチルオキシ)プロパン酸(例えば、Aldrichから市販されている)(10  $\mu$ l、0.11mmol)、TBTU(41mg、0.13mmol)、およびトリエチルアミン(78  $\mu$ l、0.56mmol)を、DMF(2ml)中窒素下で室温にて10分間一緒に撹拌した。2-{[(2R)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体21のために調製したような)、(41mg、0.01mmol)のDMF(1.5ml)溶液を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をSCXカートリッジ(20g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880アンモニアで溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCMに再溶解し、過剰なTFA酸で処理し、生成物の塩の単離を確実にした。溶媒および過剰なTFAを窒素流を使用して除去し、表題化合物(39mg、79%)を得た。LCMS RT=2.78 min、ES+ve m/z 497/499。

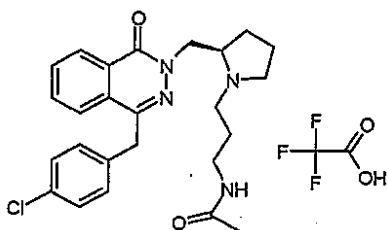
20

## 【 0 3 6 6】

## 実施例 4 3

N-[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩

## 【化 7 4】



30

## 【 0 3 6 7】

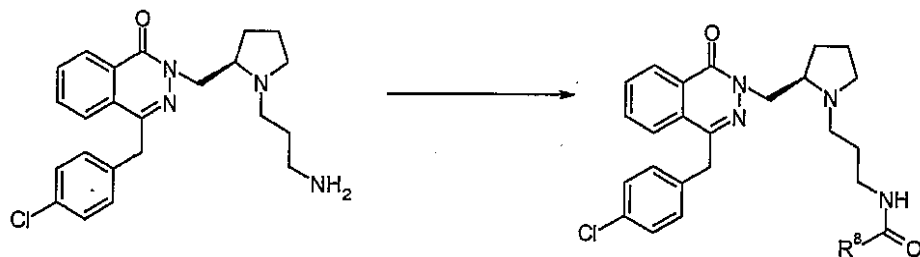
2-{[(2R)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体21のために調製したような)(42mg、0.10mmol)をDCM(2ml)に溶解し、トリエチルアミン(42  $\mu$ l、0.30mmol)および塩化アセチル(例えば、Flukaから市販されている)(17  $\mu$ l、0.24mmol)で処理した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をMDAP HPLCで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をMeOHに溶解し、過剰なTFA酸で処理した。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(41mg、72%)を得た。LCMS RT=2.44 min、ES+ve m/z 453/455(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【 0 3 6 8】

## 実施例 4 4 ~ 4 6

## 【化 7 5】



## 【 0 3 6 9】

10

下記の実施例を、2-{[(2R)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体21のために調製したような)および適切な酸塩化物を使用して、本明細書において実施例43に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

## 【 0 3 7 0】

使用した酸塩化物は、塩化プロピオニル、塩化イソブチリルおよび塩化ピバロイル(例えば、Aldrichから市販されている)であった。

## 【表 1 0】

実施例 番号	化合物名	構造	酸塩化物	LCMS RT (分)	ES+ve (m/z) (M+H) <sup>+</sup>
44	N-[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.44	467 および 469
45	N-[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-2-メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.59	481 および 483
46	N-[3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.69	495 および 497

20

30

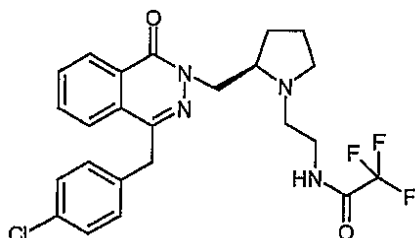
40

## 【 0 3 7 1】

## 実施例 4 7

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキシ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

## 【化 7 6】



## 【 0 3 7 2】

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(354mg、1.0mmol)を、ブタノン(8ml)に溶解した。2,2,2-トリフルオロ-N-(2-ヨードエチル)アセトアミド(例えば、Apolloから市販されている)(323mg、1.2mmol)を、ブタノン(2ml)溶液として、続いてDIPEA(209  $\mu$ l、1.2mmol)を加えた。混合物を80  $^{\circ}$ Cで加熱し、窒素雰囲気下一晩撹拌した。さらなるDIPEA(87  $\mu$ l、0.5mmol)および2,2,2-トリフルオロ-N-(2-ヨードエチル)アセトアミド(139mg、0.52mmol)を加え、反応物を加熱しながら80  $^{\circ}$ Cで窒素下4.5時間撹拌した。さらなるDIPEA(87  $\mu$ l、0.5mmol)および2,2,2-トリフルオロ-N-(2-ヨードエチル)アセトアミド(132mg、0.49mmol)を加え、反応物を加熱しながら80  $^{\circ}$ Cで窒素下一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカ(50g、20分間に亘り0~100% EtOAc-シクロヘキサンで溶出)上の精製によって、表題化合物を黄色のガム(498mg、100%)として得た。LCMS RT=3.05 min、ES+ve m/z 493/495(M+H)<sup>+</sup>。

10

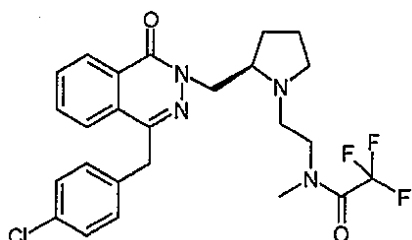
20

## 【 0 3 7 3】

## 実施例 4 8

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

## 【化 7 7】



30

## 【 0 3 7 4】

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(例えば、実施例47で調製したような)(155mg、0.31mmol)を、DMF(5ml)中で炭酸カリウム(85mg、0.31mmol)と共に5分間室温で撹拌した。ヨウ化メチル(例えば、Aldrichから市販されている)(39  $\mu$ l、0.63mmol)を加え、反応物を室温で6時間撹拌し、次いで放置した。混合物をC-18カートリッジ(50g)(MeOH、続いて5% MeOH-水で予洗)に加えた。カートリッジを、5% MeOH-水、続いてMeOHによって溶出させた。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色のガム(53mg、不純)として得た。LCMS主成分RT=3.13 min、ES+ve m/z 507/509(M+H)<sup>+</sup>。

40

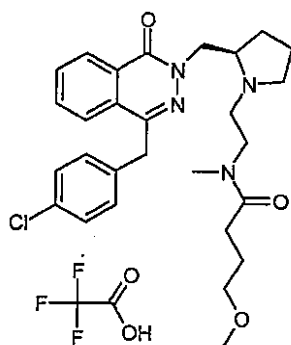
## 【 0 3 7 5】

## 実施例 4 9

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-N-メチル-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、トリフルオロ酢酸塩

塩

## 【化 7 8】



10

## 【 0 3 7 6】

4-(メチルオキシ)ブタン酸(例えば、中間体17のために調製したような)(5mg、0.036mmol)を、DMF(0.5ml)中でTBTU(24mg、0.074mmol)およびトリエチルアミン(17  $\mu$ l、0.12mmol)と共に室温で15分間撹拌した。この混合物を、4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[2-(メチルアミノ)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体22のために調製したような)のDMF(0.5ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌し、次いで窒素流下濃縮した。残渣を、SCX-2カートリッジ(5g)に加え、MeOHで洗浄し、MeOH中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。MDAP HPLCによる精製によって、表題化合物をギ酸塩として得た。これをMeOHに再溶解し、TFA(0.5ml、過剰)で処理した。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(11mg、59%)を得た:LCMS RT=2.76 min、ES+ve m/z 511/513(M+H)<sup>+</sup>、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.41 (1H, d, J = 8 Hz)、8.01~7.96 (1H, m)、7.94~7.84 (2H, m)、7.33~7.22 (4H, m)、4.78 (1H, dd, J = 15, 2 Hz)、4.57 (1H, dd, J = 15, 5 Hz)、4.38 (2H, s)、4.19~4.10 (1H, m)、4.05~3.96 (1H, m)、3.96~3.87 (1H, m)、3.82~3.72 (1H, m)、3.46~3.24 (m, CD<sub>3</sub>ODのため部分的に不明瞭)、3.12 (3H, s)、2.67~2.45 (2H, m)、2.36~2.27 (1H, m)、2.19~2.07 (1H, m)、2.00~1.88 (2H, m)、1.83~1.74 (2H, m)。

20

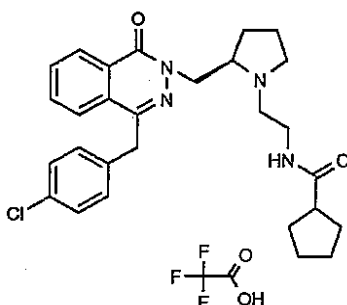
## 【 0 3 7 7】

## 実施例 5 0

N-[2-((2R)-2-{{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]シクロペンタンカルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩

30

## 【化 7 9】



40

## 【 0 3 7 8】

2-{{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)(0.048g、0.12mmol)のDMF(2ml)溶液に、シクロペンタンカルボン酸(例えば、Aldrichから市販されている)(0.028ml、0.18mmol)を加えた。薄い懸濁液に、トリエチルアミン(0.1ml、0.7mmol)、次いでTBTU(63mg、0.20mmol)を加えた。このように得られた溶液を周囲温度で一晩撹拌した。未精製物を10gのSCX-2カートリッジ(MeOHで予洗)に加え、カートリッジをMeOH(2カラム容量)で洗浄した。カートリッジを、MeOH(2カラム容量)中の10%0.880アンモニア水で溶出させ

50



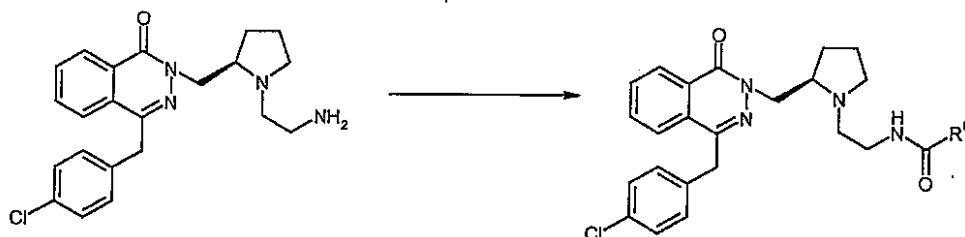
、塩基性画分を減圧下で濃縮すると、黄色のガムが残った。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせた。合わせた画分をTFA(0.5ml)で処理し、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物(42mg、57%)を得た。LCMS RT=2.93 min、ES+ve m/z 493/495(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR CD<sub>3</sub>OD、(CD<sub>3</sub>OD) 8.39 (1H, m)、7.98 (1H, m)、7.88 (2H, m)、7.30 (4H, m)、4.64 (2H, m)、4.49 (2H, s)、4.07 (1H, m)、3.85 (1H, m)、3.65~3.35 (2H, m)、3.52~3.44 (1H, m)、3.35~3.23 (2H, m, 溶媒のため不明瞭)、2.65~2.59 (1H, m)、2.38~2.27 (1H, m)、2.20~2.10 (1H, m)、2.05~1.93 (2H, m)、1.85~1.70 (2H, m)、1.65~1.50 (6H, m)。

【0379】

実施例51~55

10

【化80】



【0380】

下記の実施例を、2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体19のために調製したような)および適切なカルボン酸を使用して、本明細書において実施例50に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

20

【0381】

下記のカルボン酸を使用した：

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(例えば、Maybridgeから市販されている)、シクロペンタンカルボン酸、シクロヘキサンカルボン酸およびテトラヒドロ-3-フロ酸(例えば、Aldrichから市販されている)、

3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸(例えば、TCI-EPから市販されている)、およびテトラヒドロ-ピラン-3-カルボン酸(例えば、J & W Pharmalabから市販されている)。

30

【表 1 1】

実施例 番号	化合物名	構造	酸	LCMS RT (分)	ES+ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
51	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩			2.79	509 および 511
52	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド、ギ酸 (1:1)			2.79	497 および 499
53	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-カルボキサミド、塩酸塩			2.77	509 および 511
54	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]テトラヒドロ-3-フランカルボキサミド、塩酸塩			2.72	495 および 497
55	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1 <i>H</i> )-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]シクロヘキサンカルボキサミド、塩酸塩			3.14	507

10

20

30

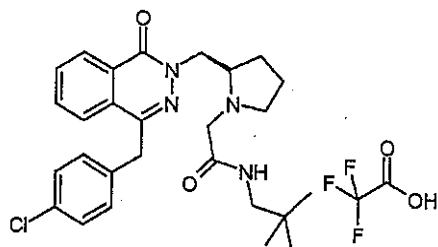
40

【 0 3 8 2 】

## 実施例 5 6

2-((2*R*)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1*H*)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)-*N*-(2,2-ジメチルプロピル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩

## 【化 8 1】



## 【 0 3 8 3】

((2R)-2-{{4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)フタラジニル}メチル}-1-ピロリジニル)酢酸、トリフルオロ酢酸塩(例えば、中間体12のために調製したような)(0.040g、0.076mmol)の乾燥DMF(1ml)溶液に、TBTU(0.045g、0.14mmol)およびトリエチルアミン(0.042ml、0.30mmol)を加えた。ネオペンチルアミン(例えば、Fluorochemから市販されている)(0.010ml、0.08mmol)を加える前に、反応混合物を室温で15分間撹拌した。このようにして得られた暗い黄色の溶液を室温で3日間放置し、次いで予め調節した(MeOH)SCX-2カートリッジ(10g)に加え、MeOH(×3)で洗浄し、次いでMeOH中の10%0.88アンモニア水(×4)で溶出させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMDAP HPLCで精製し、TFAで処理し、表題化合物(17mg)を得た。LCMS RT=3.14 min、ES+ve m/z 481および483[M+H]<sup>+</sup>。

10

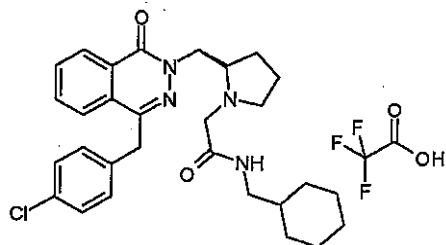
## 【 0 3 8 4】

## 実施例 5 7

2-((2R)-2-{{4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル}メチル}-1-ピロリジニル)-N-(シクロヘキシルメチル)アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩

20

## 【化 8 2】



30

## 【 0 3 8 5】

((2R)-2-{{4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル}メチル}-1-ピロリジニル)酢酸トリフルオロ酢酸塩(例えば、中間体12のために調製したような)およびシクロヘキシルメチルアミン(例えば、Aldrichから市販されている)を使用して、本明細書において実施例56に記載されているのと概ね同様の方法によって調製し、表題化合物を得た。LCMS RT=3.34 min、ES+ve m/z 507/509(M+H)<sup>+</sup>。

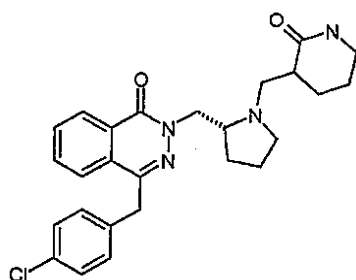
## 【 0 3 8 6】

## 実施例 5 8

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-(((2R)-1-[(2-オキソ-3-ピペリジニル)メチル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2H)-フタラジノン

40

## 【化 8 3】



## 【 0 3 8 7】

50

DMF(1ml)中の(2-オキソ-3-ピペリジニル)メタンスルホン酸メチル(例えば、中間体35のために調製したような)(35mg、0.17mmol)、4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-2-ピロリジニルメチル]-1(2H)-フタラジノン(例えば、中間体2のために調製したような)(42mg、0.12mmol)、ヨウ化ナトリウム(27mg、0.18mmol)、炭酸水素ナトリウム(72mg、0.86mmol)の混合物を、Smith Creator(商標)マイクロ波オーブン中で150℃で15分間、次いで2度目に15分間加熱した。反応はそれ以上進行せず、脱離生成物3-メチリデン-2-ピペリジノンが形成され始めた。さらなる量の(2-オキソ-3-ピペリジニル)メタンスルホン酸メチル(14mg)およびDMF(0.5ml)を加え、混合物をSmith Creator(商標)マイクロ波オーブン中で150℃にて15分間加熱した。第2のさらなる部分の(2-オキソ-3-ピペリジニル)メタンスルホン酸メチル(14mg)およびDMF(0.5ml)を加え、混合物をSmith Creator(商標)マイクロ波オーブン中で150℃にて15分間加熱した。LCMSは、(2-オキソ-3-ピペリジニル)メタンスルホン酸メチルの3-メチリデン-2-ピペリジノンへの完全な変換を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を丸底フラスコに移し、炭酸水素ナトリウム(30mg)、続いてDMF(0.2ml)を加え、反応物を従来法で150℃にて窒素下一晩加熱した。反応混合物を20gのSCX-2カートリッジ(MeOHで予め調節)上加え、MeOHで洗浄した。生成物を、MeOH中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。塩基性画分を合わせ、減圧下蒸発させた。残渣をMDAP HPLCで精製し、DCM-EtOH-0.880アンモニア水(80:8:1)で溶出する5gのシリカカートリッジ上のクロマトグラフィーによってさらに精製し、表題化合物(2.76mg)を得た。LCMS RT=2.80 min、ES+ve m/z 465/467(M+H)<sup>+</sup>。

10

20

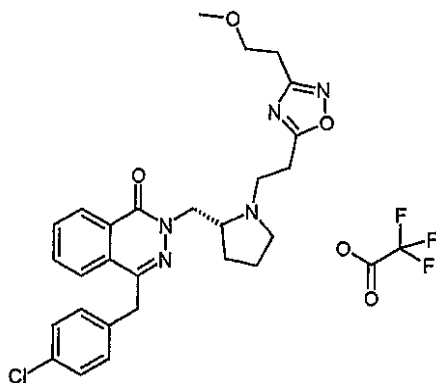
【0388】

## 実施例59

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{[(2R)-1-(2-{3-[2-(メチルオキシ)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}エチル)-2-ピロリジニル]メチル}-1(2H)-フタラジノン、トリフルオロ酢酸塩

【化84】

30



【0389】

塩化オキサリル(例えば、Aldrichから市販されている)(0.022ml、0.25mmol)を、乾燥DMF(0.030ml、0.38mmol)の乾燥DCM(0.5ml)溶液に加えた。5分後、3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸(トリエチルアミン塩として)(例えば、中間体4のために調製したような)(103mg、0.242mmol)の乾燥DCM(1ml)溶液を加え、混合物をさらに5分間撹拌した。N-ヒドロキシ-3-(メチルオキシ)プロパンイミドアミド(例えば、Fulcrum Scientificおよび/またはTyger Scientificから市販されている)(0.053g、0.45mmol)を加え、混合物を加熱還流させた。1.5時間後、トルエン(3ml)を加え、還流を一晩続けた。反応混合物を室温に冷却し、次いで予め調節した(MeOH)アミノ-プロピルSPEカートリッジ(20g)に注いだ。カートリッジをMeOH(x4)で洗浄し、これらの画分を合わせ、減圧下で濃縮した。このように得られた残渣をMDAP HPLCで精製し、TFA(約0.5ml)で処理し、減圧下で濃縮し、表題化合物(0.016g)を得た。LCMS RT=2.57 min、ES+ve m/z 508/510(M+H)<sup>+</sup>。

40

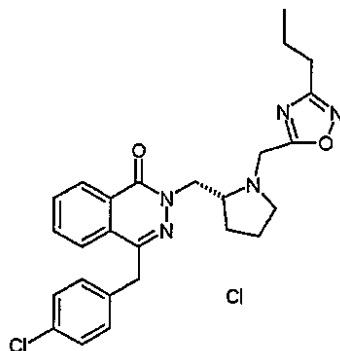
【0390】

50

## 実施例 6 0

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[(3-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2H)-フタラジノン、塩酸塩

【化 8 5】



10

【 0 3 9 1 】

((2R)-2-{{4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル}メチル}-1-ピロリジニル)酢酸、トリフルオロ酢酸塩(例えば、中間体12のために調製したような)(50 mg、0.095mmol)、TBTU(49mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(53  $\mu$ l、0.38mmol)を、DMF(1ml)中室温で10分間一緒に撹拌した。N-ヒドロキシブタンイミドアミド(例えば、Alfa Aesar、Apollo、Maybridge、Fulcrum Scientificおよび/またはTyger Scientificから市販されている)(14mg、0.14mmol)を、DMF(0.5ml)中の溶液として加え、混合物を室温で30分間撹拌した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、さらなるDMF(0.5ml)を加え、密封バイアルをSmith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに5分間加熱した。さらなるトリエチルアミン(66  $\mu$ l、0.47mmol)を加え、再密封したバイアルをSmith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに5分間加熱し、室温で一晩放置した。さらなるトリエチルアミン(66  $\mu$ l、0.47mmol)を加え、再密封したバイアルをSmith Creator(商標)マイクロ波オープン中で90  $^{\circ}$ Cに10分間、次いでさらに10分間加熱し、次いで室温で放置した。反応混合物をSCX-2カートリッジ(20g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10% 0.880アンモニア水で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせ、濃縮し、表題化合物を部分ギ酸塩(3mg)として得た。残渣をMeOHに再溶解し、HClのMeOH(1.25M、0.2ml、過剰)溶液で処理した。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(3.5mg、7%)を得た。LCMS RT=3.64 min、ES+ve m/z 478/480(M+H)<sup>+</sup>。

20

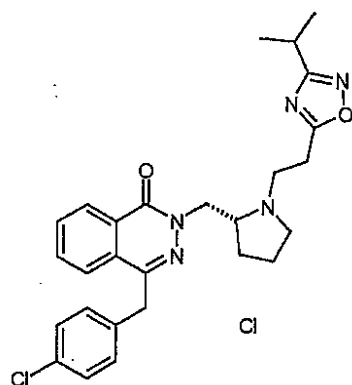
30

【 0 3 9 2 】

## 実施例 6 1

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[(2R)-1-{2-[3-(1-メチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-2-ピロリジニル}メチル]-1(2H)-フタラジノン、塩酸塩

【化 8 6】



40

【 0 3 9 3 】

50

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸(トリエチルアミン塩として)(例えば、中間体4のために調製したような)(45mg、0.085mmol)、TBTU(32mg、0.10mmol)およびトリエチルアミン(28  $\mu$ l、0.20mmol)を、DMF(1.5ml)中室温で20分間一緒に撹拌した。N-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイミドアミド(例えば、Alfa Aesarから市販されている)(10mg、0.10mmol)を加え、混合物を室温で30分間撹拌し、室温で一晩放置した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、さらなるDMF(0.5ml)およびピリジン(8  $\mu$ l、0.10mmol)を加え、密封バイアルをSmith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに2分間加熱した。さらなるピリジン(100  $\mu$ l、過剰)を加え、再密封したバイアルをSmith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに5分間、次いでさらに5分間、次いで90  $^{\circ}$ Cに5分間加熱し、次いで室温で放置した。トリエチルアミン(66  $\mu$ l、0.47mmol)を加え、再密封したバイアルをSmith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに5分間加熱し、次いで室温で一晩放置した。さらなるトリエチルアミン(35  $\mu$ l、0.25mmol)を加え、再密封したバイアルを85  $^{\circ}$ Cに1時間加熱した。さらなるトリエチルアミン(35  $\mu$ l、0.25mmol)を加え、再密封したバイアルを85  $^{\circ}$ Cに2時間加熱した。さらなるトリエチルアミン(35  $\mu$ l、0.25mmol)を加え、再密封したバイアルを85  $^{\circ}$ Cに2時間加熱し、次いで室温で放置した。反応混合物を、SCX-2カートリッジ(20g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせ、濃縮し、表題化合物を遊離塩基(7mg)として得た。残渣をMeOHに再溶解し、HClのMeOH(1.25M、0.1ml、過剰)溶液で処理した。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(7mg、16%)を得た。LCMS RT=3.08 min、ES+ve m/z 492/494(M+H)<sup>+</sup>。

10

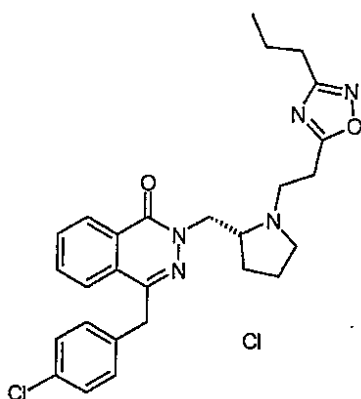
20

【0394】

## 実施例62

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[2-(3-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)-1(2H)-フタラジノン、塩酸塩

【化87】



30

【0395】

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸(トリエチルアミン塩として)(例えば、中間体4のために調製したような)(53mg、0.10mmol)、TBTU(49mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(42  $\mu$ l、0.30mmol)を、DMF(1ml)中室温で5分間一緒に撹拌した。N-ヒドロキシブタンイミドアミド(例えば、Alfa Aesar、Apollo、Maybridge Fulcrum Scientificおよび/またはTyger Scientificから市販されている)(10mg、0.10mmol)を、DMF(0.5ml)中の溶液として加え、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、さらなるDMF(0.5ml)およびトリエチルアミン(42  $\mu$ l、0.30mmol)を加え、密封バイアルを、Smith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに15分間加熱した。さらなるトリエチルアミン(42  $\mu$ l、0.30mmol)を加え、再密封したバイアルを80  $^{\circ}$ Cに30分間加熱した。さらなるトリエチルアミンを加え、Smith Creator(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cまたは85  $^{\circ}$ Cで加熱する方法を

40

50

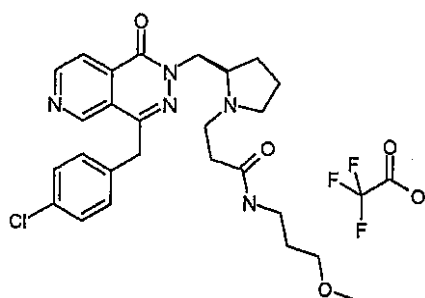
、数回繰り返し(30分、45分、30分、1時間、1時間、2時間、1時間、1時間、全部で8時間の加熱)、その間に反応物を室温で放置し、進行をLCMS分析によって判断した。反応混合物をSCX-2カートリッジ(20g、MeOHで予洗)に加えた。カートリッジをMeOHで洗浄し、次いでMeOH中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。適切な塩基性画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせ、濃縮し、表題化合物を遊離塩基(12mg)として得た。残渣をMeOHに再溶解し、HClのMeOH(1.25M、過剰)溶液で処理した。溶媒および過剰な酸を窒素流を使用して除去し、表題化合物(13mg、25%)を得た。LCMS RT=3.19 min、ES+ve m/z 492/494(M+H)<sup>+</sup>。

【0396】

#### 実施例 6 3

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-[3-(メチルオキシ)プロピル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩

【化 8 8】



【0397】

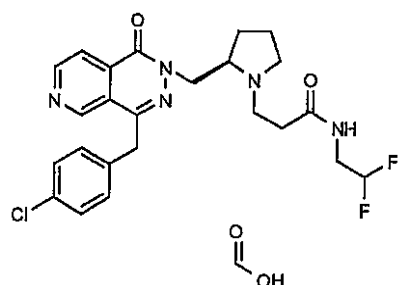
3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸、部分トリエチルアミン塩(1:1)(例えば、中間体30のために調製したような)(73mg、0.14mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、TBTU(66mg、0.20mmol)を加えた。[3-(メチルオキシ)プロピル]アミン(例えば、Aldrichから市販されている)(0.013ml、0.17mmol)およびトリエチルアミン(0.038ml、0.51mmol)を加える前に、反応混合物を1.5時間撹拌した。このようにして得られた反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで予め調節した(MeOH)SCX-2カートリッジ(20g)上に注ぎ、MeOH(3容量)で洗浄した。生成物を、MeOH中の10%0.880アンモニア水(×4)で溶出させた。適切な画分を減圧下で濃縮し、このように得られた残渣をMDAP HPLCで精製し、TFA(約0.5ml)で処理し、表題化合物(18mg)を得た。LCMS RT=2.64 min、ES+ve m/z 498/500(M+H)<sup>+</sup>。

【0398】

#### 実施例 6 4

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)-N-(2,2-ジフルオロエチル)プロパンアミド、一塩酸塩

【化 8 9】



【0399】

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸、部分トリエチルアミン塩(例えば、中間体30のために調製したような)(0.11g、0.21mmol)のDMF(1ml)溶液に、TBTU(0.11g、0.34mmol)

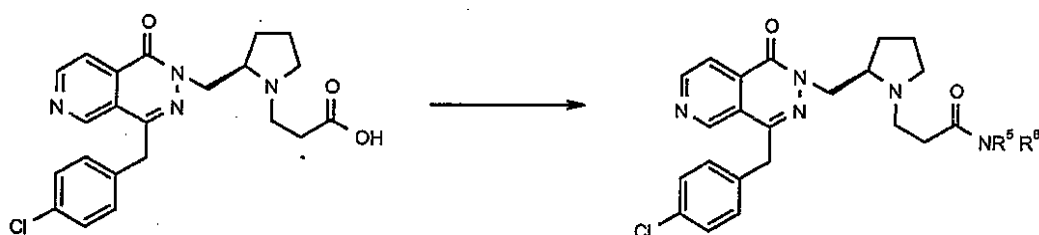
、次いでトリエチルアミン(0.1ml、0.7mmol)を加えた。この溶液に、2,2,-ジフルオロエチルアミン(例えば、Apolloから市販されている)(0.040ml、0.52mmol)を加えた。溶液を周囲温度で4時間撹拌した。反応混合物を20gのSCX-2カートリッジ(MeOHで予洗)に加え、カートリッジをMeOH(2カラム容量)で洗浄した。カートリッジをMeOH(2カラム容量)中の10%0.880アンモニアで溶出させ、塩基性画分を減圧下で濃縮すると、ガム(0.178g)が残った。未精製物をMDAP HPLCによってさらに精製し、適切な画分を合わせた。溶媒を減圧下で除去すると、表題化合物が蠟様の固体(0.070g、62%)として残った。LCMS RT=2.26 min、ES+ve m/z 490/492(M+H)<sup>+</sup>。

【0400】

#### 実施例 65 ~ 68

下記の実施例を、3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸、部分トリエチルアミン塩(例えば、中間体30のために調製したような)および適切なアミンを使用して、本明細書において実施例64に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

【化90】



【0401】

下記のアミンを使用した：

プロピルアミン、N-メチル,N-エチルアミン、ピペリジン(全て例えば、Aldrichから市販されている)、

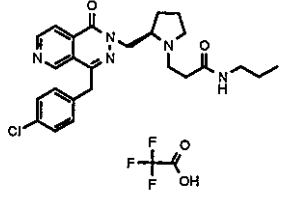
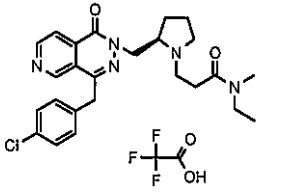
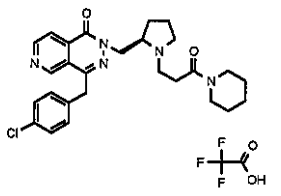
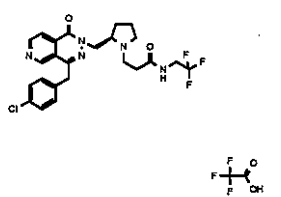
2,2,2-トリフルオロエチルアミン(例えば、Acrosから市販されている)。

10

20



【表 1 2】

実施例 番号	化合物名	構造	LCMS RT (分)	ES +ve $m/z$ (M+H) <sup>+</sup>
65	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -プロピルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩		2.65	468/470
66	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩		2.59	468/470
67	4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-((2 <i>R</i> )-1-[3-オキソ-3-(1-ピペリジニル)プロピル]-2-ピロリジニル}メチル)ピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-1(2 <i>H</i> )-オン、トリフルオロ酢酸塩		2.49	494/496
68	3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロエチル)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩		2.45	508/510

10

20

30

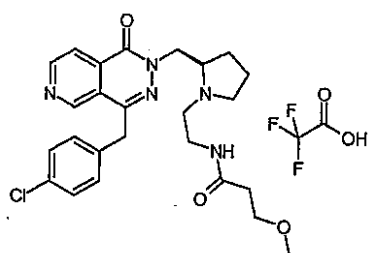
## 【0402】

## 実施例 6 9

N-[2-((2*R*)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-*d*]ピリダジン-2(1*H*)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-3-(メチルオキシ)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩

40

## 【化 9 1】



## 【0403】

室温で10分間攪拌した3-(メチルオキシ)プロパン酸(例えば、Aldrichから市販されてい

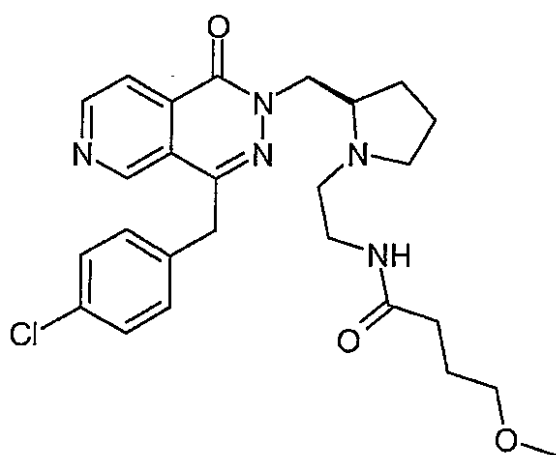
50

る)(15.7mg、0.15mmol)およびTBTU(58mg、0.18mmol)の乾燥DMF(0.5ml)溶液に、2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体32のために調製したような)(60mg、0.15mmol)の乾燥DMF(1ml)溶液、続いてトリエチルアミン(63μl、0.45mmol)を加えた。このようにして得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を予め調節した(MeOH)SCX-2カートリッジ(20g)に注いだ。カートリッジをMeOH(3容量)で洗浄し、MeOH(3容量)中の10%0.880アンモニア水で溶出させた。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、残渣をMDAP HPLCで精製し、TFA(約0.5ml)で処理し、表題化合物(51mg)を得た。LCMS RT=2.33 min、ES +ve m/z 484/486(M+H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 7 0

N-[2-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、トリフルオロ酢酸塩

【化 9 2】



【 0 4 0 4 】

2-{[(2R)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体32のために調製したような)および4-(メチルオキシ)ブタン酸(例えば、中間体17のために調製したような)を使用して、実施例69と概ね同様の方法によって調製した。LCMS RT=2.62 min、ES+ve m/z 498/500(M+H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 7 1 および 7 2

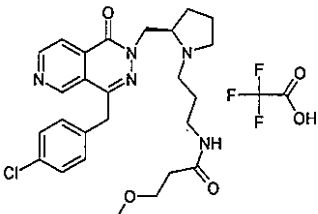

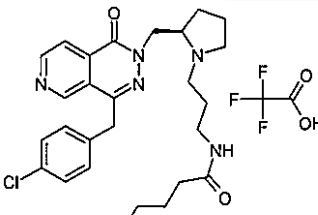

2-{[(2R)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン(例えば、中間体34のために調製したような)および適切な酸を使用して、本明細書において実施例69に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。使用した酸は、3-(メチルオキシ)プロパン酸(例えば、Aldrichから市販されている)および4-(メチルオキシ)ブタン酸(例えば、中間体17のために調製したような)であった。

10

20

30

【表 13】

実施例 番号	化合物名	構造	酸	LCMS RT (分)	ES+ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
71	<i>N</i> -[3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-3-(メチルオキシ)プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.29	498 および 500
72	((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-4-(メチルオキシ)ブタンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.33	512 および 514

10

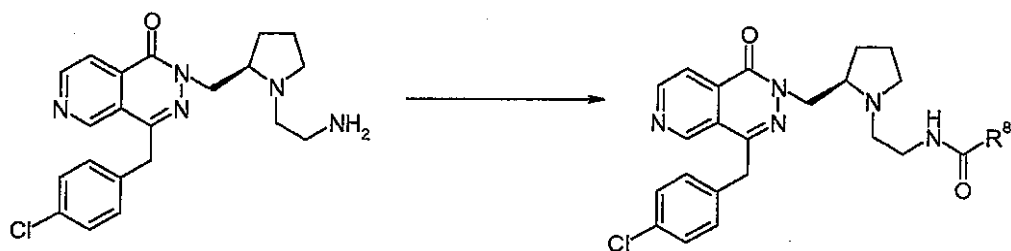
20

## 【0405】

## 実施例 73 ~ 76

下記の実施例を、2-{[(2*R*)-1-(2-アミノエチル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-*d*]ピリダジン-1(2*H*)-オン(例えば、中間体32のために調製したような)および適切な酸塩化物を使用して、本明細書において実施例36に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

## 【化 93】



30

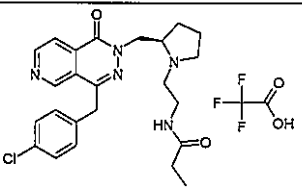
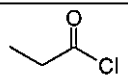
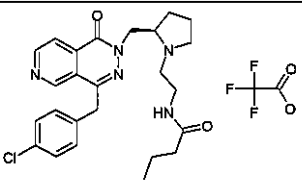
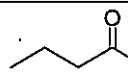
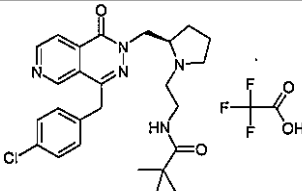
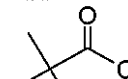
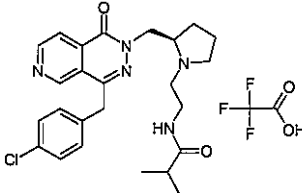
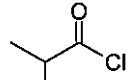
## 【0406】

下記の酸塩化物を使用した：

塩化プロパノイル、塩化ブチリル、塩化ピバロイルおよび塩化イソブチリル(例えば、Aldrichから市販されている)。

40

【表 1 4】

実施例 番号	化合物名	構造	酸塩化物	LCMS RT (分)	ES +ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
73	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.25	454 および 456
74	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]ブタンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.31	468 および 470
75	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2,2-ジメチルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩			2.45	482 および 484
76	<i>N</i> -[2-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)エチル]-2-メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.36	468 および 470

【 0 4 0 7 】

## 実施例 77 ~ 80

下記の実施例を、2-{[(2*R*)-1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジニル]メチル}-4-[(4-クロロフェニル)メチル]ピリド[3,4-*d*]ピリダジン-1(2*H*)-オン(例えば、中間体34のために調製したような)および適切な酸塩化物を使用して、本明細書において実施例36に記載されているのと概ね同様の方法によって調製した。

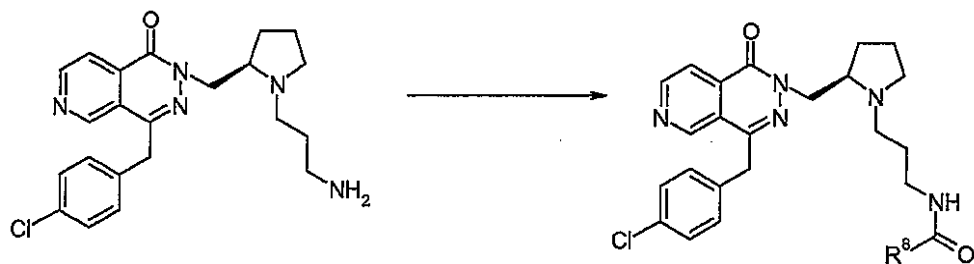
10

20

30

40

## 【化 9 4】



## 【 0 4 0 8】

10

下記の酸塩化物を使用した：

塩化プロパノイル、塩化ブチリル、塩化ピバロイルおよび塩化イソブチリル(例えば、Aldrichから市販されている)。

## 【表 1 5】

実施例 番号	化合物名	構造	酸塩化物	LCMS RT (分)	ES+ve <i>m/z</i> (M+H) <sup>+</sup>
77	<i>N</i> -[3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.30	468 および 470
78	<i>N</i> -[3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]プロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.37	482 および 484
79	<i>N</i> -[3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-2-メチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.36	482 および 484
80	<i>N</i> -[3-((2 <i>R</i> )-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4- <i>d</i> ]ピリダジン-2(1 <i>H</i> )-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミド、トリフルオロ酢酸塩			2.42	496 および 498

20

30

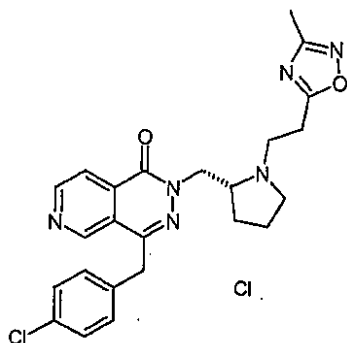
40

## 【 0 4 0 9】

50

## 実施例 8 1

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン、塩酸塩  
【化 9 5】



10

## 【 0 4 1 0 】

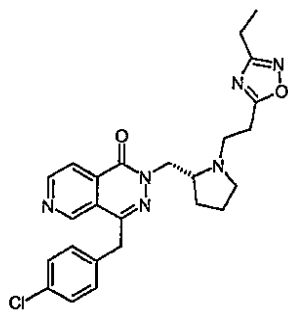
3-((2R)-2-{{4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル}メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸(部分トリエチルアミン塩)(例えば、中間体30のために調製したような)(20mg、0.041mmol)、PyBOP(21mg、0.041mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(15  $\mu$ l、0.082mmol)を、DMF(0.1ml)中で室温にて一緒に混合した。N-ヒドロキシエタンイミドアミド(例えば、ABCR Chemicalsから市販されている)(3mg、0.04mmol)を、混合物に直ちに加えた。反応混合物を振盪し、室温で2h放置した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、ピリジン(0.1ml)を加え、密封バイアルをCEM(商標)マイクロ波オープン中で130  $^{\circ}$ Cに2分間加熱した。これをCEM(商標)マイクロ波オープン中で120  $^{\circ}$ Cにてさらに2分間再加熱した。反応混合物をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせ、濃縮した。残渣をクロロホルム中に再溶解し、クロロホルム(2ml)で予め調節したアミノプロピルSPEカートリッジ(0.5g)に加えた。生成物をクロロホルムおよび酢酸エチル-MeOH(10%)で溶出させ、窒素流下で濃縮した後、生成物を単離した。HClのMeOH(1.25M、1.0ml、過剰)溶液中で生成物を再溶解した。窒素流を使用して溶媒および過剰な酸を除去し、表題化合物(4.5mg、24%)を得た。LCMS RT=2.61 min、ES+ve m/z 465/467(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 1 1 】

## 実施例 8 2

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン  
【化 9 6】



40

## 【 0 4 1 2 】

3-((2R)-2-{{4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル}メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸(部分トリエチルアミン塩)(例えば、中間体30のために調製したような)(20mg、0.041mmol)、PyBOP(21mg、0.04mmol)およびDIPEA(7  $\mu$ l、0.08mmol)を、DMF(0.2ml)中室温で一緒に混合した。N-ヒドロキシプロパンイミドアミド(例えば、Alfar Aesar、Tyger Scientificおよび/またはFulcrum Scientificから市販されている)(35  $\mu$ l、0.037mmol)を混合物に加え、反応混合物を振盪し、室温で2時間放置

50

した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、ピリジン(0.1ml)を加え、密封バイアルをCEM(商標)マイクロ波オープン中で80℃に1分間加熱した(100W)。熱的に60℃で再加熱し、CEM(商標)マイクロ波オープン中で80℃での加熱をさらに2分間80℃で繰り返した(50W)。ピリジン(0.1ml)をさらに加えながらCEM(商標)マイクロ波オープン中でこの再加熱をさらに5分間80℃で繰り返した。MDAPによって反応混合物を精製し、適切な画分を合わせ、窒素流下で濃縮した。残渣をクロロホルム(0.5ml)に再溶解し、クロロホルム(2ml)で予め調節したアミノプロピルSPEカートリッジ(0.5g)に加えた。生成物をクロロホルム(1.5ml)で溶出させ、窒素流下で濃縮した後、適切な画分を単離した。HClのMeOH(1.25M、1.0ml、過剰)溶液中で生成物を再溶解した。窒素流を使用して溶媒および過剰な酸を除去し、表題化合物(3.9mg、20%)を得た。LCMS RT=2.76 min、ES+ve m/z 479/481(M+H)<sup>+</sup>。

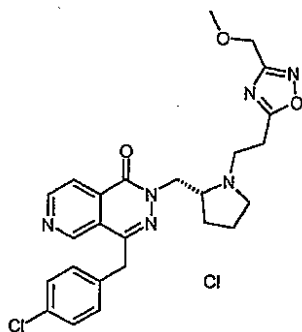
10

## 【0413】

## 実施例 8 3

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-{[(2R)-1-(2-{3-[(メチルオキシ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}エチル)-2-ピロリジニル]メチル}ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン、塩酸塩

## 【化97】



20

## 【0414】

3-((2R)-2-{[4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸、部分トリエチルアミン塩(例えば、中間体30のために調製したような)(20mg、0.041mmol)、PyBOP(21mg、0.041mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(7μl、0.08mmol)を、DMF(0.2ml)中で室温にて一緒に混合した。N-ヒドロキシ-2-(メチルオキシ)エタンイミドアミド(例えば、Tyger Scientificおよび/またはFulcrum Scientificから市販されている)(40μl、0.037mmol)を混合物に加え、反応混合物を振盪し、室温で2時間放置した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、ピリジン(0.1ml)を加え、密封バイアルをCEM(商標)マイクロ波オープン中で80℃に1分間加熱した(100W)。熱的に60℃で再加熱し、CEM(商標)マイクロ波オープン中で80℃での加熱をさらに2分間80℃で繰り返した(50W)。ピリジン(0.1ml)をさらに加えながら、この再加熱をCEM(商標)マイクロ波オープン中でさらに5分間80℃で繰り返した。反応混合物をMDAP HPLCで精製し、適切な画分を合わせ、窒素流下で乾燥するまで濃縮した。残渣をクロロホルム(0.5ml)に再溶解し、クロロホルム(2ml)で予め調節したアミノプロピルSPEカートリッジ(0.5g)に加えた。生成物をクロロホルム(1.5ml)で溶出させ、適切な画分を窒素流下で濃縮した。生成物をHClのMeOH(1.25M、1.0ml、過剰)溶液に再溶解し、窒素流を使用して溶媒および過剰な酸を除去し、表題化合物(3.4mg、17%)を得た。LCMS RT=2.68 min、ES+ve m/z 495/497(M+H)<sup>+</sup>。

30

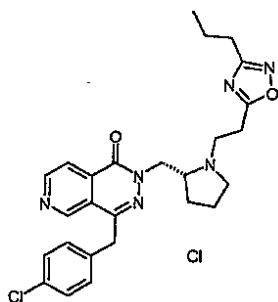
40

## 【0415】

## 実施例 8 4

4-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-({(2R)-1-[2-(3-プロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-2-ピロリジニル}メチル)ピリド[3,4-d]ピリダジン-1(2H)-オン、塩酸塩

## 【化 9 8】



## 【 0 4 1 6 】

10

3-((2R)-2-([4-[(4-クロロフェニル)メチル]-1-オキソピリド[3,4-d]ピリダジン-2(1H)-イル]メチル}-1-ピロリジニル)プロパン酸、部分トリエチルアミン塩(例えば、中間体30のために調製したような)(20mg、0.041mmol)、PyBOP(21mg、0.041mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(7  $\mu$ l、0.082mmol)を、室温でDMF(0.2ml)中一緒に混合した。N-ヒドロキシブタンイミドアミド(例えば、Alfa Aesar、Apollo、Maybridge、Tyger Scientificおよび/またはFulcrum Scientificから市販されている)(3.82mg、0.037mmol)を混合物に加え、反応混合物を振盪し、室温で2時間放置した。混合物をマイクロ波バイアルに移し、ピリジン(0.1ml)を加え、密封バイアルをCEM(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cに2分間加熱した(50W)。CEM(商標)マイクロ波オープン中で80  $^{\circ}$ Cでの加熱を全部で10分間80  $^{\circ}$ C(50W)で繰り返した。MDAPによって反応混合物を精製し、適切な画分を合わせ、窒素流下で乾燥するまで濃縮した。残渣をアセトニトリル(0.5ml)に再溶解し、クロロホルム(2ml)で予め調節したアミノプロピルSPEカートリッジ(0.5g)に加えた。生成物をアセトニトリル(1ml)で溶出させ、画分を窒素流下で濃縮した。生成物をHClのMeOH(1.25M、1.0ml、過剰)溶液に再溶解した。窒素流を使用して溶媒および過剰な酸を除去し、表題化合物(2.3mg、12%)を得た。LCMS RT=2.83 min、ES+ve m/z 493/495(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 1 7 】

生物学的データ

本発明の化合物は、下記または同様のアッセイによって、in vitroおよび/またはin vivoの生物活性について試験することができる。

## 【 0 4 1 8 】

30

H1受容体細胞株の作製およびFLIPRアッセイプロトコル1. ヒスタミンH1細胞株の作製

ヒトH1受容体は、文献に記載されている公知の手順を使用してクローン化される[Biochem. Biophys. Res. Commun., 201(2):894(1994)]。文献に記載されている公知の手順によって、ヒトH1受容体を安定的に発現しているチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を作製する[Br. J. Pharmacol., 117(6):1071(1996)]。

## 【 0 4 1 9 】

ヒスタミンH1機能的アンタゴニストアッセイ:機能的pKi値の決定

コーティングされていないブラックウォールドクリアボトム384ウェル組織培養プレート中に、10%透析ウシ胎仔血清(Gibco/Invitrogenカタログ番号12480-021)および2mMのL-グルタミン(Gibco/Invitrogenカタログ番号25030-024)を添加した 最小必須培地(Gibco/Invitrogen、カタログ番号22561-021)中でヒスタミンH1細胞株を播種し、5%CO<sub>2</sub>、37  $^{\circ}$ Cで一晩維持する。

40

## 【 0 4 2 0 】

過剰な培地を各ウェルから除去し、10  $\mu$ lを残す。30  $\mu$ lのローディング色素(Tyroses緩衝液+プロベネシド(145mMのNaCl、2.5mMのKCl、10mMのHEPES、10mMのD-グルコース、1.2mMのMgCl<sub>2</sub>、1.5mMのCaCl<sub>2</sub>、2.5mMのプロベネシド、pHを1.0MのNaOHで7.40に調節)で希釈した250  $\mu$ MのBrilliant Black、2  $\mu$ MのFluo-4)を各ウェルに加え、プレートを5%CO<sub>2</sub>、37  $^{\circ}$ Cで60分間インキュベートする。

## 【 0 4 2 1 】

50



Tyrodes緩衝液+プロベネシドで必要とされる濃度に希釈した10  $\mu$ lの試験化合物(または対照として10  $\mu$ lのTyrodes緩衝液+プロベネシド)を各ウェルに加え、プレートに37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートする。次いで、プレートをFLIPR(商標)(Molecular Devices、UK)中に置き、ヒスタミンの最終アッセイ濃度がEC<sub>80</sub>となる濃度で10  $\mu$ lのヒスタミンを加える前および後に、Sullivanら(In: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols、New Jersey: Humana Press、1999、125~136)に記載されている方法で細胞蛍光( $\lambda_{ex}$ =488nm、 $\lambda_{em}$ =540nm)をモニターする。

#### 【0422】

機能的拮抗は、FLIPR(商標)システム(Molecular Devices)によって測定される、ヒスタミンにより誘発された蛍光の増加の抑制によって示される。濃度効果曲線によって、標準的な薬理学的数学的解析を使用して機能的親和性を決定する。

10

#### 【0423】

##### ヒスタミンH1機能的アンタゴニストアッセイ:アンタゴニストpA2および持続時間の決定

ヒスタミンH1受容体を発現しているCHO細胞を、上記のようなコーティングされていないブラックウォールドクリアボトム96ウェル組織培養プレートに播種する。

#### 【0424】

一晩の培養の後、増殖培地を各ウェルから除去し、200  $\mu$ lのPBSで洗浄し、50  $\mu$ lのローディング色素(Tyrodes緩衝液+プロベネシド(145mMのNaCl、2.5mMのKCl、10mMのHEPES、10mMのD-グルコース、1.2mMのMgCl<sub>2</sub>、1.5mMのCaCl<sub>2</sub>、2.5mMのプロベネシド、pHを1.0MのNaOHで7.40に調節)で希釈した250  $\mu$ MのBrilliant Black、1  $\mu$ MのFluo-4)と交換する。細胞を37  $^{\circ}$ Cで45分間インキュベートする。ローディングバッファーを除去し、細胞を上記のように洗浄し、90  $\mu$ lのTyrodes緩衝液+プロベネシドを各ウェルに加える。Tyrodes緩衝液+プロベネシド中で必要とされる濃度に希釈した10  $\mu$ lの試験化合物(または対照として10  $\mu$ lのTyrodes緩衝液+プロベネシド)を各ウェルに加え、プレートに37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートする。

20

#### 【0425】

次いで、プレートをFLIPR(商標)(Molecular Devices、UK)内に置き、Sullivanら(In: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols、New Jersey: Humana Press、1999、125~136)に記載されている方法で、1mM~0.1nMの濃度に亘って50  $\mu$ lのヒスタミンを添加する前および後、細胞蛍光( $\lambda_{ex}$ =488nm、 $\lambda_{em}$ =540nm)をモニターする。このようにして得られた濃度反応曲線を、標準的な4つのパラメーターのロジスティック式を使用して非線形回帰によって分析し、ヒスタミンEC<sub>50</sub>、すなわちヒスタミンへの最大反応の50%の反応を生じさせるのに必要なヒスタミンの濃度を決定する。アンタゴニストpA2を、下記の標準的式を使用して計算する。pA2=log(DR-1)-log[B](式中、DR=用量比(EC<sub>50</sub>アンタゴニスト処理/EC<sub>50</sub>対照として定義される)、および[B]=アンタゴニストの濃度である)。

30

#### 【0426】

アンタゴニスト持続時間を決定するために、細胞をコーティングされていないブラックウォールドクリアボトム96ウェル組織培養プレート中で一晩培養し、PBSで洗浄し、30~300の範囲のおおよそのDRを生じるように選択したアンタゴニストの濃度でインキュベートする。30分間のアンタゴニストインキュベーション時間に続いて、細胞を200  $\mu$ lのPBSで2回または3回洗浄し、次いで100  $\mu$ lのTyrodes緩衝液を各ウェルに加え、アンタゴニスト解離を開始する。37  $^{\circ}$ Cで所定の時間、典型的には30~270分間のインキュベーションに続いて、細胞を次いで200  $\mu$ lのPBSで再び洗浄し、上記のようにBrilliant Black、プロベネシドおよびFluo-4を含有する100  $\mu$ lのTyrodes緩衝液で37  $^{\circ}$ Cにて45分間インキュベートする。この時間の後、上記のようにFLIPR(商標)中で、細胞をヒスタミンでチャレンジする。各時点での用量比を使用して、下記の式によってH1受容体占有分率を決定する: 受容体占有分率=(DR-1)/DR。受容体占有率の減少は、時間と共に直線に近づき、線形回帰によって分析される。この直線フィッティングの勾配を、アンタゴニストの解離速度の指標として使用する。各時点でのアンタゴニストで処理した細胞、およびアンタゴニストで処理し、洗浄した細胞についての用量比を使用し、相対的用量比(相対的DR)(アンタゴニスト持続

40

50

時間の指標としても使用する)を計算する。長時間作用性を有するアンタゴニストは、1に近い相対的DR値を生じ、短時間作用性を有するアンタゴニストは、アンタゴニスト処理のみについて得た用量比の値に近づく相対的DR値を生じる。

【0427】

## 2. H3受容体細胞株の作製、膜調製および機能的GTP Sアッセイプロトコル ヒスタミンH3細胞株の作製

ヒスタミンH3cDNAを、酵素BamH1およびNot-1によるプラスミドDNAの制限酵素消化によって、その保持ベクターpCDNA3.1TOPO(InVitrogen)から単離し、同じ酵素で消化した誘導性発現ベクターpGene(InVitrogen)にライゲーションする。GeneSwitch(商標)システム(トランスジーンが発現が誘導物質の非存在下で停止し、誘導物質の存在下で開始されるシステム)を、米国特許第5,364,791号、同第5,874,534号、および同第5,935,934号に記載されているように行う。ライゲーションしたDNAを、コンピテントDH5 大腸菌宿主細菌細胞に形質転換し、Zeocin(商標)(pGeneおよびpSwitch上に存在するsh ble遺伝子を発現している細胞の選択を可能にする抗生物質)を含有するLuria Broth(LB)寒天上に $50 \mu\text{g ml}^{-1}$ でプレートする。再ライゲーションしたプラスミドを含有するコロニーを、制限解析によって同定する。哺乳動物細胞へのトランスフェクションのためのDNAを、pGeneH3プラスミドを含有する宿主細菌の培養物250mlから調製し、製造業者のガイドライン(Qiagen)に従ってDNA調製キット(Qiagen Midi-Prep)を使用して単離する。

【0428】

pSwitch制御プラスミド(InVitrogen)で予めトランスフェクトしたCHO K1細胞を、10% v/vの透析ウシ胎児血清、L-グルタミン、およびハイグロマイシン( $100 \mu\text{g ml}^{-1}$ )を添加したHams F12(GIBCOBRL、Life Technologies)培地を含有する完全培地中にT75フラスコあたり $2 \times 10^6$ 細胞で使用24時間前に播種する。プラスミドDNAを、製造業者のガイドライン(InVitrogen)に従ってリポフェクタミンプラスを使用して細胞にトランスフェクトする。トランスフェクションの48時間後に、細胞を $500 \mu\text{g ml}^{-1}$ のZeocin(商標)を添加した完全培地中にプレートする。

【0429】

選択の10~14日後、10nMのミフェプリストン(InVitrogen)を培地に加え、受容体の発現を誘発する。誘発の18時間後、細胞をエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA;1:5000;InVitrogen)を使用し、続いてPBS(pH7.4)で数回洗浄することによってフラスコから剥がし、フェノールレッドを含まず、アール塩および3% Foetal Clone II(Hyclone)を添加した最小必須培地(MEM)を含有する選別用培地中で再懸濁させる。約 $1 \times 10^7$ 細胞を、ヒスタミンH3受容体のN末端ドメインに対して産生されたウサギポリクローナル抗体4aで染色することによって受容体発現について調べ、氷上で60分間インキュベートし、その後選別用培地中で2回洗浄する。受容体に結合した抗体を、細胞をAlexa488蛍光マーカー(Molecular Probes)と結合しているヤギ抗ウサギ抗体と共に60分間、氷上でインキュベートすることによって検出する。選別用培地によるさらに2回の洗浄の後、細胞を $50 \mu\text{m}$ のFilcon(商標)(BD Biosciences)で濾過し、次いでAutomatic Cell Deposition Unitを取り付けたFACS Vantage SEフローサイトメーターで分析する。対照細胞は、類似の方法で処理した非誘導細胞である。陽染された細胞を単一細胞として $500 \mu\text{g ml}^{-1}$ のZeocin(商標)を含有する完全培地を含む96ウェルプレートに選別し、抗体およびリガンド結合研究によって受容体発現について再解析する前に増殖させる。1つのクローン3H3を、膜調製のために選択する。

【0430】

## 培養細胞からの膜調製

プロトコルの全てのステップを、4 で、予冷した試薬を使用して行う。細胞ペレットを、10容量のホモジナイゼーション緩衝液( $10^{-6}\text{M}$ のロイペプチン(アセチル-ロイシル-ロイシル-アルギナル;Sigma L2884)、 $25 \mu\text{g ml}^{-1}$ のバシトラシン(Sigma B0125)、1mMのフッ化フェニルメチルスルホニル(PMSF)および $2 \times 10^{-6}\text{M}$ のペプスタチンA(Sigma)を添加した、50mMのN-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)、1mMのエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、KOHでpH7.4)に再懸濁させる。次いで細胞を、1リットルのガ

ラス製Waringブレンダー中で2×15秒のバースト、続いて20分間500gでの遠心分離によってホモジナイズする。次いで、上清を48,000gで30分間遠心する。ペレットを、5秒間のボルテックスによってホモジナイゼーション緩衝液(当初の細胞ペレットの4倍容量)中で再懸濁させ、次いでDounceホモジナイザー(10~15ストローク)でホモジナイズする。この時点で、調製物をポリプロピレン管に分注し、-80℃で保存する。

#### 【0431】

##### ヒスタミンH3機能的アンタゴニストアッセイ

アッセイする各化合物について、白単色の384ウェルプレート中で、以下を加える：

(a)DMSO中で必要とされる濃度に希釈した0.5μlの試験化合物(または対照として0.5μlのDMSO)、

(b)Wheat Germ Agglutinin Polystyrene LeadSeeker(登録商標)(WGA PS LS)シンチレーション近接アッセイ(SPA)ビーズを膜(上記の方法によって調製)と混合し、アッセイ緩衝液(20mMのN-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)+100mMのNaCl+10mMのMgCl<sub>2</sub>、pH7.4、NaOH)中で希釈し、ウェル毎に5μgのタンパク質、0.25mgのビーズを含有する30μlの最終容量、10μMの最終アッセイ濃度のグアノシン5'ニリン酸(GDP)(Sigma、アッセイ緩衝液で希釈)とし、室温にてローラー上で60分間インキュベートすることによって調製する、30μlのビーズ/膜/GDP混合物、

(c)0.38nMの[<sup>35</sup>S]-GTP S 15μl(Amersham;放射能濃度=37MBqml<sup>-1</sup>;比放射能=1160CimmoI<sup>-1</sup>)、ヒスタミン(ヒスタミンの最終アッセイ濃度がEC<sub>80</sub>となる濃度)。

#### 【0432】

2~6時間後、プレートを1500rpmで5分間遠心分離し、1プレートあたり5分間613/55フィルターを使用してViewluxカウンターで計数する。4-パラメーターのロジスティック式を使用してデータを分析する。基礎活性を最小として使用し、すなわちヒスタミンをウェルに加えない。

#### 【0433】

##### 鼻腔内チャレンジ方法:全身プレチスモグラフィー

##### (a)感作

150~250gの雌性Dunkin-Hartleyモルモットを、生理食塩水中のオボアルブミン(OVA)および水酸化アルミニウム(Al(OH)<sub>3</sub>またはAlum)(25μl/鼻孔)で5日間毎日2回感作する(第1週)。溶液は、20μg/mlのOVA、180mg/mlのAlumで作製する。第2週および第3週の間に、動物に25μl/鼻孔のOVA(5mg/ml)を1日1回与える。第4週の間、モルモットに対して研究を始めるが、化合物またはビヒクルを投与する前の日まで、第2週および第3週のように連続して感作させる。

#### 【0434】

##### (b)化合物/ビヒクルの前処理

ヒスタミンチャレンジの前の様々な時点で、試験化合物による前処理を行う。投与後1時間および/または3時間で有効性の用量反応曲線を決定し、一方作用持続時間は投与後7日まで研究する場合がある。試験化合物を、0.9%滅菌生理食塩水中の溶液または0.9%滅菌生理食塩水/tween80中の懸濁液として製剤化する。

#### 【0435】

モルモットをイソフルラン(5%、2~3l/分のO<sub>2</sub>)で麻酔し、仰臥位に置き、Gilsonピペットを使用して25μlの試験化合物またはビヒクルを各鼻孔に投与する。投与後、動物を麻酔からの回復の間少なくとも30秒間仰臥位のままとする。

#### 【0436】

##### (c)ヒスタミンチャレンジプロトコル

ヒスタミンチャレンジの30分前に、モルモットに硫酸アトロピン(Sigma A0257、生理食塩水に溶解)を1mg/kgで腹腔内に投与する。次いで、動物を全身プレチスモグラフィシステム(Buxco(登録商標)Electronics)内に置き、HAMELMANN, E.、SCHWARZE, J.、TAKEDA, K.、OSHIBA, A.、LARSEN, L.、IRVIN, C. G. & GELFAND, E. W. (1997) Noninvasive measurement of airway responsiveness in allergic mice using barometric plethysmograph

10

20

30

40

50

y. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156、766～775. Hamelmannらにおいて概説されているように、パラメーターPenH曲線下面積(AUC)を記録する。10分ベースラインAUCを記録し、これが1000を超えている場合は、動物を除外する。

#### 【0437】

規定した投与前時間に達した後、モルモットをイソフルランで再び麻酔し、10mMもしくは15mMのヒスタミン、またはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、(鼻孔毎に25  $\mu$ l)を投与する。麻酔から回復すると、動物を個々のプレチスモグラフ室にもどし、4×10分間の連続したPenH AUC記録を行う。これらの記録を加算し、各動物についてヒスタミンチャレンジ後の40分間に亘る累積AUCを得る。フィッシャーのポストホックLSD検定(一般線形モデル、Statistica(登録商標))、最終的にHochberg調整を伴うANOVAを使用してデータを分析する。ビヒクルで事前処理しヒスタミンでチャレンジした群と比較した、化合物で事前処理した群の平均反応の間の統計的有意差によって、ヒスタミンで誘発されたうっ血の障害を決定する。

10

#### 【0438】

##### CNS浸透

##### (i) ポーラス投与によるCNS浸透

化合物を、 $1\text{mgkg}^{-1}$ の公称用量レベルで雄性CD Sprague-Dawleyラットに静脈内投与する。化合物を5%DMSO/45%PEG200/50%水中に製剤化する。投与5分後にイソフルランによる終末麻酔下で血液試料を採取し、脳への浸透の評価のために脳も取り出す。ヘパリン処理した試験管へ血液試料を直接採取する。タンパク質沈殿を使用して分析のために血液試料を調製し、ホモジナイゼーションおよびそれに続くタンパク質沈殿による脳からの薬物の抽出を使用して脳試料を調製する。化合物特異的な質量変化を使用した定量的LC-MS/MS分析によって、血液および脳抽出物中の親薬剤の濃度を決定する。

20

#### 【0439】

##### (ii) 定常状態での静脈内注入に続くCNS浸透

化合物の負荷投与量を、 $0.4\text{mgkg}^{-1}$ の公称用量レベルで雄性CD Sprague-Dawleyラットに与える。次いで、化合物を $0.1\text{mgkg}^{-1}\text{h}^{-1}$ の公称用量レベルで4時間静脈内注入する。化合物を2%DMSO/30%PEG200/68%水中に製剤化する。投与後0.5時間、1.5時間、2.5時間、3時間、3.5時間および4時間に、連続的または終末血液試料を採取する。イソフルランによる終末麻酔下で最後の血液試料を回収し、脳への浸透の評価のために脳も取り出す。ヘパリン処理した試験管へ血液試料を直接採取する。タンパク質沈殿を使用して分析のために血液試料を調製し、ホモジナイゼーションおよびそれに続くタンパク質沈殿による脳からの薬物の抽出を使用して脳試料を調製する。化合物特異的な質量変化を使用した定量的LC-MS/MS分析によって、血液および脳抽出物中の親薬剤の濃度を決定する。

30

#### 【0440】

##### ラット薬物動態

化合物を、それぞれ $1\text{mgkg}^{-1}$ および $3\text{mgkg}^{-1}$ の公称用量レベルで単回の静脈内または経口投与によって雄性CD Sprague-Dawleyラットに投与する。化合物を、5%DMSO/45%PEG200/50%水中に製剤化する。投与後0.083時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、および7時間に連続的または終末血液試料を採取することによって、静脈内プロファイルを得る(一部の研究のために、12時間および24時間の試料を採取する場合がある)。投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、7時間および12時間に連続的または終末血液試料を採取することによって、経口プロファイルを得る(一部の研究のために、24時間および30時間の試料を採取する場合がある)。血液試料をヘパリン処理した試験管に直接採取する。血液試料をタンパク質沈殿によって調製し、化合物特異的な質量変化を使用して、LC-MS/MSによって定量分析にかける。薬物濃度-時間プロファイルを作製し、ノンコンパートメントPK分析を使用して半減期、クリアランス、分布容積および経口バイオアベイラビリティを見積もる。

40

#### 【0441】

##### イヌ薬物動態

50

化合物を、それぞれ $1\text{mgkg}^{-1}$ および $2\text{mgkg}^{-1}$ の公称用量レベルで単回の静脈内または経口投与によってオスのビーグル犬に投与する。この研究を、同じイヌを両方の投与イベントに用い、投与イベントを1週間の間隔を開けて行うようにクロスオーバーデザインによって行う。化合物を、5%DMSO/45%Peg200/50%水中に製剤化する。投与後0.083時間、0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、2時間、4時間、6時間および12時間に連続的に血液試料を採取することによって、静脈内プロファイルを得る(一部の研究のために、24時間の試料を採取する場合がある)。投与後0.25時間、0.5時間、0.75時間、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間および24時間に連続的に血液試料を採取することによって、経口プロファイルを得る。血液試料をヘパリン処理した試験管に直接採取する。血液試料をタンパク質沈殿によって調製し、化合物特異的な質量変化を使用して、LC-MS/MSによって定量分析にかける。薬物濃度-時間プロファイルを作製し、ノンコンパートメントPK分析を使用して半減期、クリアランス、分布容積および経口バイオアベイラビリティを見積もる。

10

#### 【0442】

##### 結果

これらまたは同様の生物学的アッセイにおいて、下記のデータを得た。

#### 【0443】

(i) 実施例1~34c、35、36a、36b、37~46、49~80および82~84の化合物は、H1において約6.5を超える平均 $\text{pKi}$  ( $\text{pKb}$ )を有した。実施例1~29、31~35、36a、36b、37~46、49~80および82~84の化合物は、H1において約7.5を超える平均 $\text{pKi}$  ( $\text{pKb}$ )を有した。実施例1~34c、35、36a、36b、37~46、49~80および82~84の化合物は、約8を超える平均 $\text{pA2}$ 値を有した。

20

#### 【0444】

(ii) 実施例1~34c、35、36a、36b、37~46、49~80および82~84の化合物は、H3において約6.5未満の平均 $\text{pKi}$  ( $\text{pKb}$ )を有した。

#### 【0445】

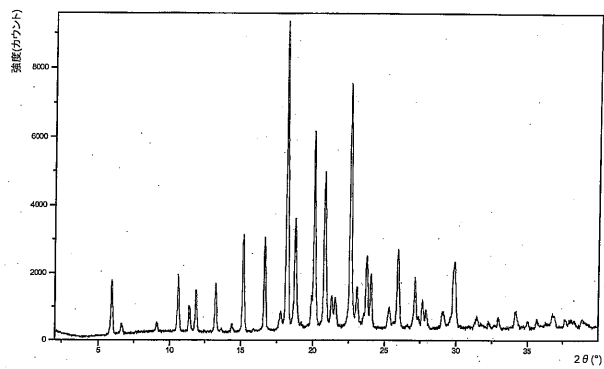
(iii) 実施例1、4、6、12、14、17~20、22、24、26、30、34、35、36a、36b、38、39、41、42、49~56、61、67~69、70、および80の化合物は、ヒスタミンH1機能的アンタゴニストアッセイにおいて1つまたは複数の時点でアゼラスチンより長い作用持続時間を示した。他の化合物は、試験しなかったか、あるいは試験して、より長い作用持続時間を示さなかった。

30

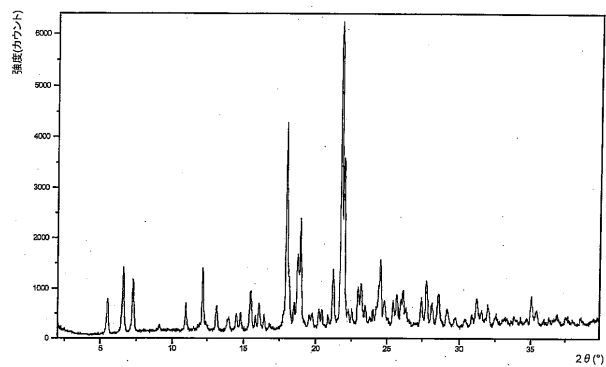
#### 【0446】

(iv) 鼻腔内チャレンジモデルにおいて、ヒスタミンチャレンジの1時間前または24時間前に $1\text{mg/ml}$ で鼻腔内に投与した実施例34、34a、34cおよび36bの化合物は、両方の時点において反応を有意に( $p < 0.05$ )阻害した。同じモデルにおいて、アゼラスチンは、同じ濃度で投与した場合、同様の作用持続時間を示さなかった。他の実験において、ヒスタミンチャレンジの3時間前または24時間前に $1\text{mg/ml}$ および $10\text{mg/ml}$ で鼻腔内に投与した実施例34の化合物は、3時間時点で反応を有意に( $p < 0.05$ )阻害し、24時間時点で阻害しなかった。他の化合物は、試験しなかったか、あるいは試験して、1時間時点で反応を有意に( $p < 0.05$ )阻害し、24時間時点で阻害しなかった。

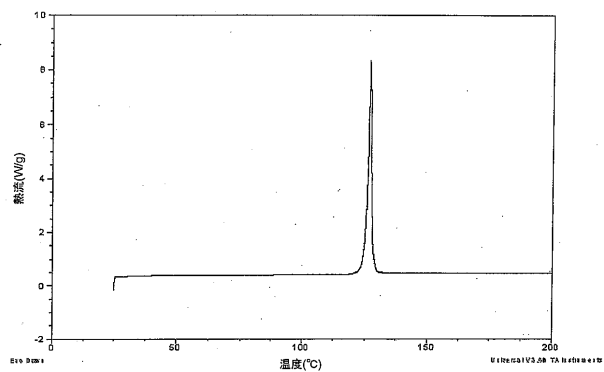
【図 1】



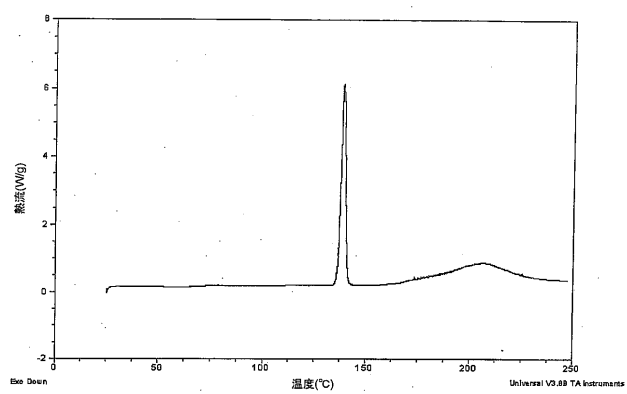
【図 3】



【図 2】



【図 4】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/064140													
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/502 C07D237/32 C07D471/04 A61K31/5025 A61P29/00 A61P37/08													
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC													
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K													
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data													
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>DE 36 34 942 A (ASTA-WERKE AG CHEMISCHE FABRIK) 14 May 1987 (1987-05-14) claims 1-6</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>P,Y</td> <td>WO 2007/122156 A (GLAXO GROUP LIMITED) 1 November 2007 (2007-11-01) claims 1-22</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 0 590 551 A (ASTA MEDICA AG) 6 April 1994 (1994-04-06) page 2, line 6 - line 33; claims 1-19</td> <td>1-27</td> </tr> </tbody> </table>		Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	DE 36 34 942 A (ASTA-WERKE AG CHEMISCHE FABRIK) 14 May 1987 (1987-05-14) claims 1-6	1-27	P,Y	WO 2007/122156 A (GLAXO GROUP LIMITED) 1 November 2007 (2007-11-01) claims 1-22	1-27	A	EP 0 590 551 A (ASTA MEDICA AG) 6 April 1994 (1994-04-06) page 2, line 6 - line 33; claims 1-19	1-27
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.											
Y	DE 36 34 942 A (ASTA-WERKE AG CHEMISCHE FABRIK) 14 May 1987 (1987-05-14) claims 1-6	1-27											
P,Y	WO 2007/122156 A (GLAXO GROUP LIMITED) 1 November 2007 (2007-11-01) claims 1-22	1-27											
A	EP 0 590 551 A (ASTA MEDICA AG) 6 April 1994 (1994-04-06) page 2, line 6 - line 33; claims 1-19	1-27											
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.													
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family													
Date of the actual completion of the international search  18 July 2008	Date of mailing of the international search report  06/08/2008												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Herz, Claus												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/064140

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3634942	A	14-05-1987	NONE	
WO 2007122156	A	01-11-2007	AR 060535 A1 US 2008039444 A1	25-06-2008 14-02-2008
EP 0590551	A	06-04-1994	AT 144708 T AU 666773 B2 AU 4876993 A CA 2107548 A1 CN 1088435 A CZ 9301995 A3 DK 590551 T3 ES 2096168 T3 GR 3022070 T3 HU 65353 A2 JP 3623975 B2 JP 6312928 A MX 9306120 A1 RU 2106143 C1 SK 104493 A3 ZA 9307315 A	15-11-1996 22-02-1996 14-04-1994 03-04-1994 29-06-1994 13-04-1994 21-04-1997 01-03-1997 31-03-1997 02-05-1994 23-02-2005 08-11-1994 29-04-1994 10-03-1998 10-08-1994 22-04-1994



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 29/00		
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>		A 6 1 P 37/08		
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 1 3	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,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,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096183  
弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773  
弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389  
弁理士 新井 栄一

(74)代理人 100111741  
弁理士 田中 夏夫

(72)発明者 ゴア, ポール, マーティン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 クランツ, ミヒャエル, ヨアヒム  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ルッカー, ブライアン, エドガー  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ビル, サディ  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 CC34 DD03 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14  
ZA34 ZB11 ZB13 ZC45