

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5042028号  
(P5042028)

(45) 発行日 平成24年10月3日 (2012. 10. 3)

(24) 登録日 平成24年7月20日 (2012. 7. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 451/04 (2006. 01)

C O 7 D 451/04 C S P

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

請求項の数 20 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-539375 (P2007-539375)  
 (86) (22) 出願日 平成17年11月4日 (2005. 11. 4)  
 (65) 公表番号 特表2008-518975 (P2008-518975A)  
 (43) 公表日 平成20年6月5日 (2008. 6. 5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/040292  
 (87) 国際公開番号 W02006/052889  
 (87) 国際公開日 平成18年5月18日 (2006. 5. 18)  
 審査請求日 平成20年10月20日 (2008. 10. 20)  
 (31) 優先権主張番号 60/625, 233  
 (32) 優先日 平成16年11月5日 (2004. 11. 5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500154711  
 セラヴァンス, インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 80 サウス サン フランシスコ ゲー  
 トウェイ ブルバード 901  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 チョウイ, ソクーキ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 943  
 01, パロ アルト, エンバーカデロ  
 ロード 525

最終頁に続く

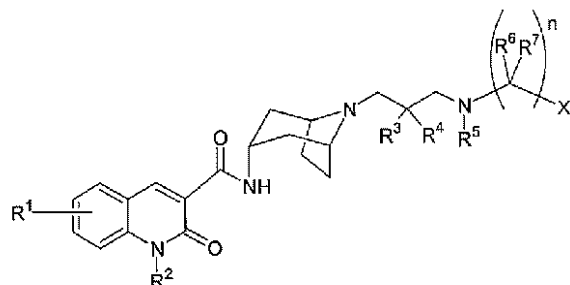
(54) 【発明の名称】 キノリノン-カルボキサミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体であって、  
 ここで、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、または C<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>3</sub> - 4 アルキル、または C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルであり；

R<sup>3</sup> は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C<sub>1</sub> - 4 アルキル、または  
 - O C ( O ) N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> であり；

$R^4$  は、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$X$  は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-NR^8R^{16}$ 、シアノ、 $-SR^{15}$ 、 $CF_3$ 、ピリジニル、ピロリル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、イミダゾリル、インドリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、およびピペリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルはオキシによって必要に応じて置換され、ピペリジニルは1~3個のハ口によって必要に応じて置換され；

$R^5$  は、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、またはシアノによって必要に応じて置換され；

$R^6$  と  $R^7$  は、水素、ヒドロキシ、ハ口、および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、または  $C_{1-3}$  アルコキシによって必要に応じて置換され；

$R^8$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであるか；

あるいは、 $R^5$  と  $R^8$ 、 $R^5$  と  $R^6$ 、または  $R^6$  と  $R^8$  は一緒になって、 $C_{2-5}$  アルキレニルを形成し、ここで、 $C_{2-5}$  アルキレニルは、ヒドロキシ、ハ口、ヒドロキシ置換  $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  アルコキシによって必要に応じて置換されるか；

あるいは  $R^3$  と  $R^5$  は一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$  を形成するか；

あるいは  $R^5$  と  $R^6$  は一緒になって、 $-(CH_2)_q-Q-(CH_2)_q$  を形成し、ここで  $Q$  は酸素またはイオウであり、 $q$  は独立して0、1、または2であり；

$R^9$  は、水素、フラニル、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、または1~3個のハ口によって必要に応じて置換され；

$R^{10}$  は、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、 $-SO_2R^c$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキルによって、または、1~3個のハ口によって必要に応じて置換されるか；

あるいは  $R^8$  と  $R^{10}$  は一緒になって、 $C_3$  アルキレニルを形成し；

$R^{11}$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、または  $-NR^bR^c$  であるか；

あるいは  $R^5$  と  $R^{11}$  または  $R^6$  と  $R^{11}$  は一緒になって、 $C_{2-5}$  アルキレニルを形成し；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  は独立して、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^{15}$  は、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換され；

あるいは  $R^5$  と  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_{1-4}$  アルキレニルを形成し；

$R^{16}$  は、 $-(CH_2)_r-R^{17}$  であり、ここで、 $r$  は0、1、2、または3であり；

$R^{17}$  は、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)-$  モルホリニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、 $C_{1-3}$  アルコキシはヒドロキシによって必要に応じて置換され；

$R^a$ 、 $R^b$ 、および  $R^c$  は独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり；そして

$n$  は、1、2、3、または4であり；

ただし、 $n$  が1の場合、 $X$  は置換基  $R^6$  および  $R^7$  を保有する炭素原子と炭素-炭素結合を形成する、化合物、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体。

#### 【請求項2】

$X$  が、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^8)SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択される、請求項1に記載の化合物

10

20

30

40

50

。

## 【請求項 3】

$R^5$  が、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、またはシアノによって必要に応じて置換され；

$R^6$  および  $R^7$  が、水素、ヒドロキシ、ハロ、および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、または  $C_{1-3}$  アルコキシによって必要に応じて置換され；

$R^8$  が、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^{10}$  が、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、 $-SO_2R^c$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキルによって、または、1～3個のハロによって必要に応じて置換され；

$R^{11}$  が、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、または  $-NR^bR^c$  であり；そして

$R^{15}$  が、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^2$  が  $C_{3-4}$  アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$n$  が 2 または 3 である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

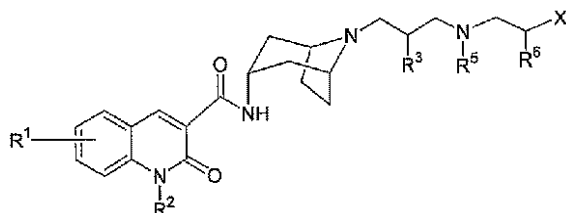
## 【請求項 6】

$n$  が 2 である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

式 (II)：

## 【化 2】



(II)

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、

$R^1$  は、水素、ハロ、または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^2$  は  $C_{3-4}$  アルキルであり；

$R^3$  は、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、ヒドロキシ置換  $C_{1-2}$  アルキル、または  $-OC(O)NR^aR^b$  であり；

$R^5$  は、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、または、末端位置においてヒドロキシもしくはシアノによって置換される  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^6$  は水素であり；

$X$  は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択され；

$R^8$  は、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^9$  は、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^{10}$  は、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$  アルキルは、 $-SO_2R^c$  によって必要に応じて置換され、ここで、 $R^c$  は  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、および  $R^{15}$  は独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであるか；

あるいは、 $R^5$  と  $R^8$ 、 $R^5$  と  $R^6$ 、または  $R^5$  と  $R^{11}$  は一緒になって、 $C_2$  アルキレニルを形成する、化合物。

## 【請求項 8】

$R^1$  が水素であり；

$R^2$  が  $C_{3-4}$  アルキルであり；

$R^3$  が、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、 $-OC(O)N(H)CH_3$ 、または  $-OC(O)N(CH_3)_2$  であり；

$R^6$  が水素であり；

X が、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、および  $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$  から選択され；

$R^5$  と  $R^8$  とは一緒になって  $C_2$  アルキレニルを形成し；

$R^9$  が、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり；

$R^{10}$  が、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、またはメタンスルホニルメチルであり；

$R^5$  と  $R^{11}$  とは一緒になって  $C_2$  アルキレニルを形成し；そして

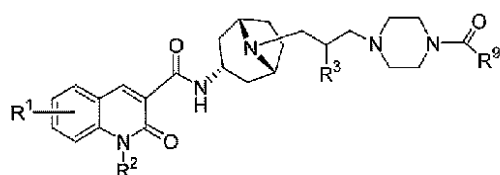
$R^{13}$  と  $R^{14}$  は独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルである、

請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

前記化合物が式 (III)：

## 【化 3】



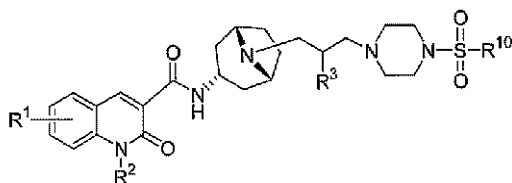
(III)

の化合物である、請求項 1、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

前記化合物が式 (IV)：

## 【化 4】



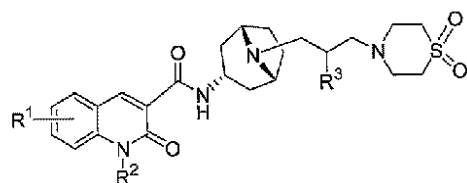
(IV)

の化合物である、請求項 1、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記化合物が式 (V)：

## 【化 5】



(V)

の化合物である、請求項 1、7 または 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記化合物が、以下：

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1 S

10

20

30

40

50

, 3 R, 5 R) - 8 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル)プロピル] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル} アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ] プロピル } - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 λ<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル)プロピル] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル} アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル)プロピル] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル} アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 3 - ( 4 - メタンスルホニルメタンスルホニルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシプロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 3 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシプロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 λ<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル ) - 2 - メトキシプロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ;

メチルカルバミン酸 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } - 1 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル - メチル ) エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - ( 4 - ジメチルカルバモイルピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - [ 3 - ( アセチルメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 ( R ) - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } - 1 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル ) エチルエステル ;

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S

10

20

30

40

50

, 3 R, 5 R) - 8 - [ 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル) プロピル ] - 8 - アザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド、ならびに

それらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物および立体異性体から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

治療有効量の、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

消化管の運動性低下障害の処置において使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

5 - HT<sub>4</sub> 受容体活性と関連する医学的状態を有する哺乳動物を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 6】

前記医学的状態が、過敏性腸管症候群、慢性便秘、機能性消化不良、胃排出遅延、胃食道逆流疾患、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸管擬似閉塞、および、薬物誘発性通過遅延から選択される、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

哺乳動物において消化管の運動性低下障害を処置するための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

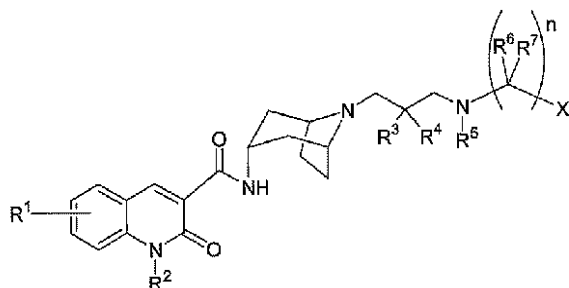
【請求項 1 8】

前記運動性低下障害が、慢性便秘、便秘が優勢な過敏性腸管症候群、糖尿病性胃不全麻痺および特発性胃不全麻痺、および、機能性消化不良から選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

式 ( I ) :

【化 6】



(I)

の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を調製するためのプロセスであって、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、n、およびXは請求項 1 において規定したとおりであり、該プロセスは、

( a ) L' が陰イオンである、式 ( V I ) :

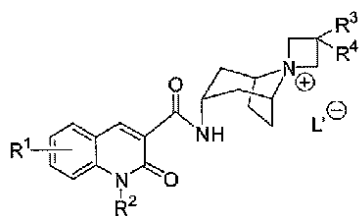
10

20

30

40

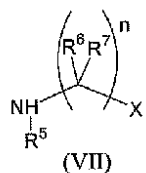
【化 7】



(VI)

の化合物を、式 (VII) :

【化 8】

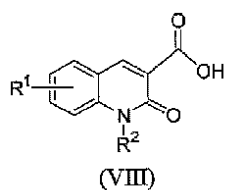


(VII)

の化合物と反応させること ; あるいは、

(b) 式 (VIII) :

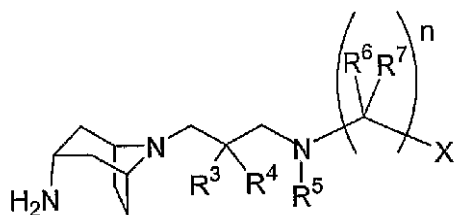
【化 9】



(VIII)

の化合物を、式 (IX) :

【化 10】



(IX)

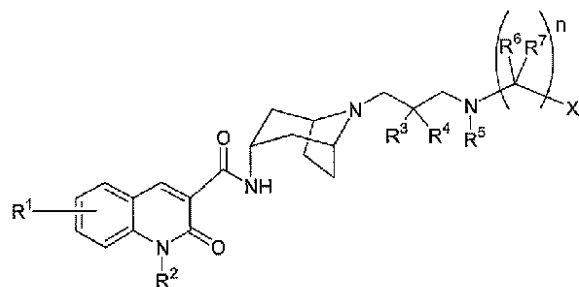
の化合物と反応させること

により、式 (I) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する工程を包含する、プロセス。

【請求項 20】

式 (I) :

【化 11】



(I)

10

20

30

40

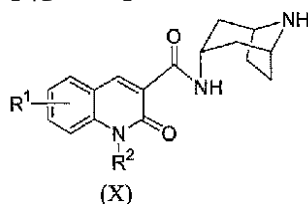
50

の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を調製するためのプロセスであって、ここで、 $R^3$  はヒドロキシであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $n$ 、および $X$ は、請求項 1 において規定したとおりであり、該プロセスは、

請求項 19 において規定した工程 (a) または工程 (b)、あるいは

(c) 式 (X) :

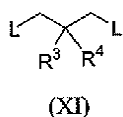
【化 12】



10

の化合物またはその塩を、式 (VII) の化合物および $L$ が脱離基である式 (XI) :

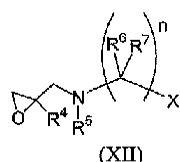
【化 13】



の化合物と反応させること、あるいは

(d) 式 (X) の化合物を、式 (XII) :

【化 14】



の化合物と反応させることにより、式 (I) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する工程を包含する、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニストとして有用なキノリノン-カルボキサミド化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む薬学的組成物、5-HT<sub>4</sub> 受容体活性によって媒介される医学的状態を処置するためのそのような化合物の使用法、ならびに、そのような化合物を調製するのに有用なプロセスおよび中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

(技術水準)

セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT) は、中枢神経系および末梢神経系の両方の身体全体に広く分布する神経伝達物質である。これまでに少なくとも 7 種のセロトニン受容体サブタイプが同定されており、セロトニンとこれら種々の受容体との相互作用は、多様な生理的機能と結びついている。従って、特異的 5-HT 受容体サブタイプを標的とする治療薬剤の開発に関してはおおいに関心がある。

【0003】

特に、5-HT<sub>4</sub> 受容体の特性解明、およびそれらの受容体と相互作用を持つ薬剤の同定は、最近の著明な活動の焦点である (例えば、非特許文献 1 による総説を参照されたい)。5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニストは、消化管の運動性低下障害の処置に有用である。このような障害としては、過敏性腸管症候群 (IBS)、慢性便秘、機能的消化不良、胃排出

50

遅延 (delayed gastric emptying)、胃食道逆流疾患 (GERD)、胃不全麻痺、術後腸閉塞、腸管擬似閉塞、および、薬物誘発性通過遅延 (drug-induced delayed transit) が挙げられる。さらに、いくつかの 5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物が、認知障害、行動障害、情緒障害、および自律機能調節障害を含めた中枢神経系障害の処置にも使用可能であることが示唆されている。

#### 【0004】

5-HT<sub>4</sub> 受容体活性を変える薬剤は広範な有用性を持つにも拘わらず、現在臨床的に使用される 5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物はほとんどない。

【非特許文献1】Langlois and Fischmeister, J. Med. Chem. 2003, 46, 319-344

10

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

従って、副作用は最小でありながら所望の作用を達成する、新たな 5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニストが必要とされている。好ましい薬剤は、特に、改善された、選択性、効力、薬物速度論的性質、および/または、作用持続性を有し得る。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

(発明の要旨)

本発明は、5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト活性を持つ新規化合物を提供する。他の特性の中でも特に、本発明の化合物は、強力でかつ選択的な 5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニストであることが見出されている。

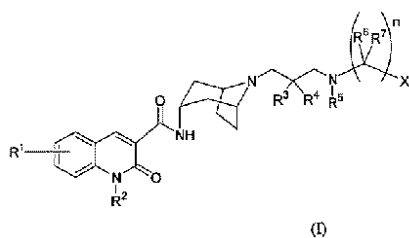
20

#### 【0007】

従って、本発明は、式(I)の化合物：

#### 【0008】

#### 【化15】



30

または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を提供し、ここで、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、または C<sub>1</sub> - 4 アルコキシであり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>3</sub> - 4 アルキル、または C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルであり；

R<sup>3</sup> は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C<sub>1</sub> - 4 アルキル、または -OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> であり；

40

R<sup>4</sup> は、水素、または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；

X は、-N(R<sup>8</sup>)C(O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>8</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(R<sup>11</sup>)O<sub>2</sub>、-N(R<sup>8</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-OC(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-C(O)OR<sup>12</sup>、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>16</sup>、シアノ、-SR<sup>15</sup>、CF<sub>3</sub>、ピリジニル、ピロリル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、イミダゾリル、インドリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、およびピペリジニルから選択され、ここで、ピロリジニルはオキソによって必要に応じて置換され、ピペリジニルは 1 ~ 3 個のハロによって必要に応じて置換され；

R<sup>5</sup> は、水素、または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub> - 4 アルキルは、ヒドロ

50

キシ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、またはシアノによって必要に応じて置換され；

$R^6$  と  $R^7$  は、水素、ヒドロキシ、ハロ、および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、または  $C_{1-3}$  アルコキシによって必要に応じて置換され；

$R^8$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであるか；

あるいは、 $R^5$  と  $R^8$ 、 $R^5$  と  $R^6$ 、または  $R^6$  と  $R^8$  は一緒になって、 $C_{2-5}$  アルキレニルを形成し、ここで、 $C_{2-5}$  アルキレニルは、ヒドロキシ、ハロ、ヒドロキシ置換  $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{1-3}$  アルコキシによって必要に応じて置換され；

あるいは  $R^3$  と  $R^5$  は一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$  を形成するか；

あるいは  $R^5$  と  $R^6$  は一緒になって、 $-(CH_2)_q-Q-(CH_2)_q$  を形成し、こ  
こで  $Q$  は酸素またはイオウであり、 $q$  は独立して 0、1、または 2 であり；

$R^9$  は、水素、フラニル、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、または 1 ~ 3 個のハロによって必要に応じて置換され；

$R^{10}$  は、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、 $-SO_2R^c$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキルによって、または、1 ~ 3 個のハロによって必要に応じて置換されるか；

あるいは  $R^8$  と  $R^{10}$  は一緒になって、 $C_3$  アルキレニルを形成し；

$R^{11}$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、または  $-NR^bR^c$  であるか；

あるいは  $R^5$  と  $R^{11}$  または  $R^6$  と  $R^{11}$  は一緒になって、 $C_{2-5}$  アルキレニルを形成し；

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  は独立して、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^{15}$  は、水素、または  $C_{1-4}$  アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換され；

あるいは  $R^5$  と  $R^{15}$  は一緒になって、 $C_{1-4}$  アルキレニルを形成し；

$R^{16}$  は、 $-(CH_2)_r-R^{17}$  であり、ここで、 $r$  は 0、1、2、または 3 であり；

$R^{17}$  は、水素、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)-$  モルホリニル、ピリジニル、ピロリル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、 $C_{1-3}$  アルコキシはヒドロキシによって必要に応じて置換され；

$R^a$ 、 $R^b$ 、および  $R^c$  は独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり；そして

$n$  は、1、2、3、または 4 であり；

ただし、 $n$  が 1 の場合、 $X$  は炭素-炭素結合を形成し、該炭素原子は置換基  $R^6$  および  $R^7$  を保有する。

#### 【0009】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

#### 【0010】

本発明はまた、5-HT<sub>4</sub> 受容体活性と関連する疾患または病態（例えば、消化管の運動性低下障害）を処置する方法であって、薬学的に受容可能なキャリアおよび本発明の化合物を含む薬学的組成物の治療有効量をこの哺乳動物に投与する工程を包含する方法を提供する。

#### 【0011】

さらに、本発明は、哺乳動物における 5-HT<sub>4</sub> 受容体活性と関連する疾患または病態を処置する方法であって、本発明の薬学的組成物の治療有効量をこの哺乳動物に投与する工程を包含する方法を提供する。

#### 【0012】

本発明の化合物はまた、研究用ツールとして、すなわち、生体系またはサンプルを研究するため、または、他の化合物の活性を調べるためのツールとしても使用され得る。従って、その方法局面の別のものとして、本発明は、生体系もしくはサンプルを研究するため

10

20

30

40

50

、または、新たな 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アゴニストを発見するための研究用ツールとして、式 ( I ) の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を使用する方法を提供し、この方法は、生体系またはサンプルを本発明の化合物と接触させる工程、および、該化合物がその生体系またはサンプルに及ぼす作用を決定する工程を包含する。

【 0 0 1 3 】

別の異なる局面では、本発明はまた、本発明の化合物を調製するのに有用な、本明細書に記載される合成プロセスおよび中間体を提供する。

【 0 0 1 4 】

本発明はまた、医学的治療に使用するための本明細書に記載の本発明の化合物、ならびに、5 - H T<sub>4</sub> 受容体活性と関連する疾患または病態、例えば、消化管の運動性低下障害を哺乳動物において処置するための処方物もしくは医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 5 】

( 発明の詳細な説明 )

本発明は、式 ( I ) の新規キノリノン - カルボキサミド 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アゴニスト、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を提供する。以下の置換基および値は、本発明の種々の局面の代表例を提供することが意図される。これらの代表的な値は、このような局面をさらに規定することが意図され、他の値を排除することを意図するのではなく、本発明の範囲を限定することを意図するのでもない。

【 0 0 1 6 】

本発明のある特定局面では、R<sup>1</sup> は、水素、ハロまたは C<sub>1</sub> - 4 アルキルである。

【 0 0 1 7 】

別の特定局面では、R<sup>1</sup> は、水素、ハロ、または C<sub>1</sub> - 3 アルキルである。

【 0 0 1 8 】

他の特定局面では、R<sup>1</sup> は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、もしくはメチルであるか；または R<sup>1</sup> は、水素である。

【 0 0 1 9 】

ある特定局面では、R<sup>2</sup> は、C<sub>3</sub> - 4 アルキルである。

【 0 0 2 0 】

代表的 R<sup>2</sup> 基としては、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、および tert - ブチルが挙げられる。

【 0 0 2 1 】

別の特定局面では、R<sup>2</sup> は、イソプロピルである。

【 0 0 2 2 】

ある特定局面では、R<sup>3</sup> は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C<sub>1</sub> - 2 アルキル、または - O C ( O ) N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> である。代表的 R<sup>3</sup> としては、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシメチル、および - O C ( O ) N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> が挙げられるが、これらに限定されない。ここで、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して水素またはメチルである。

【 0 0 2 3 】

他の特定局面では、R<sup>3</sup> は、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、- O C ( O ) N H C H<sub>3</sub>、または、- O C ( O ) N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であり；R<sup>3</sup> は、ヒドロキシまたは - O C ( O ) N H C H<sub>3</sub> であり；または、R<sup>3</sup> はヒドロキシである。

【 0 0 2 4 】

特定局面では、R<sup>4</sup> は、水素またはメチルであるか；または、R<sup>4</sup> は水素である。

【 0 0 2 5 】

ある特定局面では、R<sup>5</sup> は、水素、または C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり、ここで、C<sub>1</sub> - 4 アルキルは、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - 3 アルコキシ、またはシアノによって必要に応じて置換

される。

【 0 0 2 6 】

別の特定局面では、 $R^5$  は、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、または、末端位置においてヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、またはシアノによって置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。代表的  $R^5$  基としては、水素、メチル、エチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - メトキシエチル、シアノメチル、および 2 - シアノエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 7 】

別の特異的局面では、 $R^5$  は、水素、 $C_{1-3}$  アルキル、または、末端位置においてヒドロキシによって置換される  $C_{1-3}$  アルキルである。

10

【 0 0 2 8 】

ある特定局面では、 $R^6$  と  $R^7$  は、水素、ヒドロキシ、ハロ、および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され、ここで、 $C_{1-4}$  アルキルは、ヒドロキシ、または  $C_{1-3}$  アルコキシによって必要に応じて置換される。

【 0 0 2 9 】

別の特定局面では、 $R^6$  と  $R^7$  は独立して、水素、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1-2}$  アルキル、またはヒドロキシ置換  $C_{1-2}$  アルキルである。代表的  $R^6$  および  $R^7$  基としては、水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシエチル、およびヒドロキシメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 3 0 】

別の特定局面では、 $R^6$  と  $R^7$  はそれぞれ水素である。

【 0 0 3 1 】

ある特定局面では、 $R^3$  と  $R^5$  とは一緒になって、 $-OCH_2CH_2-$  を形成する。

【 0 0 3 2 】

ある特定局面では、 $n$  は、2 または 3 であり、かつ、 $R^5$  と  $R^6$  とは一緒になって、 $-CH_2CH_2O-$ 、または  $-CH_2CH_2OCH_2-$  を形成する。

【 0 0 3 3 】

他の特定局面では、 $n$  は 2 であり、かつ、 $R^5$  と  $R^6$  とは一緒になって、 $C_{2-3}$  アルキレニル、または  $C_2$  アルキレニルを形成する。

【 0 0 3 4 】

ある特定局面では、 $X$  は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $-N(R^8)SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OR^{15}$ 、および、シアノから選択される。

30

【 0 0 3 5 】

別の特定局面では、 $X$  は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択される。

【 0 0 3 6 】

さらに別の特定局面では、 $X$  は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、および  $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$  から選択される。さらに別の特定局面では、 $X$  は  $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$  である。

40

【 0 0 3 7 】

特定局面では、 $R^8$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであるか； $R^8$  は、水素もしくは  $C_{1-3}$  アルキルであるか；または、 $R^8$  は、水素もしくはメチルである。

【 0 0 3 8 】

ある特定局面では、 $n$  は 2 であり、かつ、 $R^5$  と  $R^8$  とは一緒になって、 $C_2$  アルキレニルを形成する。

【 0 0 3 9 】

別の局面では、 $n$  は 2 であり、かつ、 $R^5$  と  $R^8$  とは一緒になって、 $C_3$  アルキレニル

50

を形成する。

【0040】

ある特定局面では、 $n$ は2であり、かつ、 $R^6$ と $R^8$ とは一緒になって、 $C_{2-3}$ アルキレニルを形成する。

【0041】

ある特定局面では、 $R^9$ は、水素、フラニル、または $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換される。代表的 $R^9$ 基としては、水素、フラニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、および1-ヒドロキシエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

他の特定局面では、 $R^9$ は、水素もしくは $C_{1-3}$ アルキルであるか、または、 $R^9$ は、水素もしくはメチルである。

【0043】

ある特定局面では、 $R^{10}$ は、水素、または $C_{1-4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$ アルキルは、 $-SO_2R^c$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキルによって、または、1~3個のハロによって必要に応じて置換される。

【0044】

別の特定局面では、 $R^{10}$ は、水素、または $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルは、 $-SO_2R^c$ によって必要に応じて置換され、ここで $R^c$ は、 $C_{1-3}$ アルキルである。代表的 $R^{10}$ 基としては、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびメタンスルホニルメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

他の特定局面では、 $R^{10}$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、またはメタンスルホニルメチルであり、または、 $R^{10}$ は、メチル、イソプロピル、またはメタンスルホニルメチル、または、 $R^{10}$ はメチルである。

【0046】

特定局面では、 $R^{11}$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、または $-NR^bR^c$ であり； $R^{11}$ は、水素または $C_{1-3}$ アルキルであり；または、 $R^{11}$ はメチルである。

【0047】

別の特定局面では、 $n$ は2であり、 $R^5$ と $R^{11}$ とは一緒になって、 $C_2$ アルキレニルを形成する。

【0048】

さらに別の特定局面では、 $n$ は2または3であり、 $R^6$ と $R^{11}$ とは一緒になって、 $C_2$ アルキレニルを形成する。

【0049】

特定局面では、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ は独立して、水素もしくは $C_{1-3}$ アルキルであるか、または、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ は独立して、水素もしくはメチルである。

【0050】

特定局面では、 $R^{15}$ は、水素、または $C_{1-4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-4}$ アルキルは、ヒドロキシによって必要に応じて置換される。

【0051】

他の特定局面では、 $R^{15}$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキルであるか、または、末端位置においてヒドロキシによって置換される $C_{1-3}$ アルキルであり、あるいは、 $R^{15}$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキルである。代表的 $R^{15}$ 基としては、水素、メチル、エチル、および2-ヒドロキシエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

別の特定局面では、 $R^{15}$ は、水素またはメチルである。

【0053】

ある特定局面では、 $R^{16}$ は、 $-(CH_2)_r-R^{17}$ であり、ここで、 $r$ は0、1ま

10

20

30

40

50

たは2であり、かつ、 $R^1$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-2}$ アルコキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)-$ モルホリニル、ピリジニル、モルホリニル、およびテトラヒドロフラニルから選択され、ここで、 $C_{1-2}$ アルコキシは、末端位置においてヒドロキシによって必要に応じて置換され、 $R^a$ および $R^b$ は独立に、水素またはメチルである。

【0054】

ある特定局面では、 $n$ は、1、2、または3である。

【0055】

別の特定局面では、 $n$ は、2、3、または4である。

【0056】

別の特定局面では、 $n$ は、2または3である。

10

【0057】

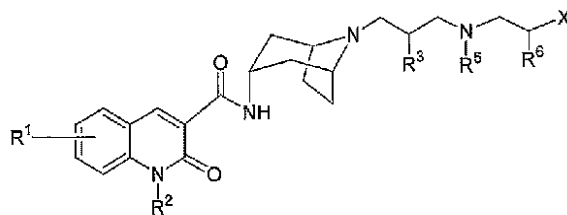
さらに別の局面では、 $n$ は2である。

【0058】

一つの局面では、本発明は、式(II)の化合物：

【0059】

【化16】



20

(II)

、または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体を提供し、ここで、

$R^1$ は、水素、ハロ、または $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^2$ は、 $C_{3-4}$ アルキルであり；

$R^3$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルコキシ、ヒドロキシ置換 $C_{1-2}$ アルキル、または $-OC(O)NR^aR^b$ であり；

30

$R^5$ は、水素および $C_{1-3}$ アルキル、または、末端位置においてヒドロキシもしくはシアノによって置換される $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^6$ は水素であり；

$X$ は、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O_2$ 、 $-N(R^8)C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{15}$ 、およびシアノから選択され；

$R^8$ は、水素または $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^9$ は、水素または $C_{1-3}$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、水素または $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルは、 $-SO_2R^c$ によって必要に応じて置換され、ここで、 $R^c$ は $C_{1-3}$ アルキルであり；

40

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、および $R^{15}$ は独立に、水素または $C_{1-3}$ アルキルであり；

または、 $R^5$ と $R^8$ 、 $R^5$ と $R^6$ 、または $R^5$ と $R^{11}$ は一緒になって、 $C_2$ アルキレニルを形成する。

【0060】

別の局面では、本発明は、 $R^1$ が水素であり；

$R^2$ が $C_{3-4}$ アルキルであり；

$R^3$ が、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、 $-OC(O)N(H)CH_3$ 、または $-OC(O)N(CH_3)_2$ であり；

$R^6$ が水素であり；

$X$ が、 $-N(R^8)C(O)R^9$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(R^{11})O$

50

2、および - N ( R <sup>8</sup> ) C ( O ) N R <sup>13</sup> R <sup>14</sup> から選択され；  
 R <sup>5</sup> と R <sup>8</sup> は一緒になって、C <sub>2</sub> アルキレニルを形成し；  
 R <sup>9</sup> が、水素または C <sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキルであり；  
 R <sup>10</sup> が、水素、C <sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキル、またはメタンスルホニルメチルであり；  
 R <sup>5</sup> と R <sup>11</sup> は一緒になって、C <sub>2</sub> アルキレニルを形成し、および、  
 R <sup>13</sup> と R <sup>14</sup> は独立して、水素または C <sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキルである、式 ( I I ) の化合物を提供する。

【 0 0 6 1 】

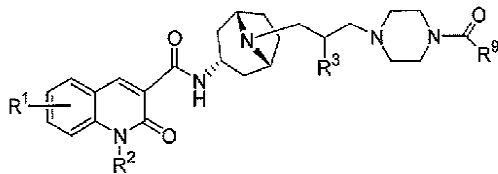
別の局面では、本発明はさらに、以下の化合物を提供する：

式 ( I I I ) の化合物：

10

【 0 0 6 2 】

【 化 1 7 】



(III)

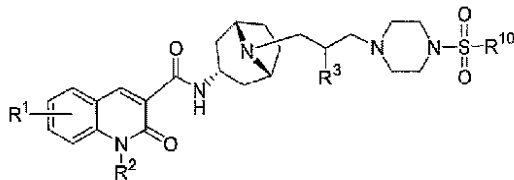
ここで、R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、R <sup>3</sup>、および R <sup>9</sup> は、上に規定した値の内の任意の値を取る；

式 ( I V ) の化合物：

20

【 0 0 6 3 】

【 化 1 8 】



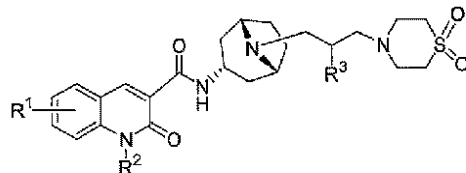
(IV)

ここで、R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、R <sup>3</sup>、および R <sup>10</sup> は、上に規定した値の内の任意の値を取る；  
 および

式 ( V ) の化合物：

【 0 0 6 4 】

【 化 1 9 】



(V)

ここで、R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、および R <sup>3</sup> は、上に規定した値の内の任意の値を取る。

【 0 0 6 5 】

さらに他の特定局面では、本発明は、下記の表 I から X X V I I I に掲げられる化合物を提供する。

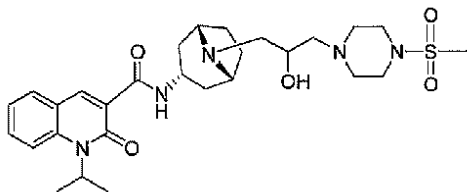
【 0 0 6 6 】

本明細書において使用される化学命名法の規約を、実施例 1 の化合物について具体的に説明する：

【 0 0 6 7 】

40

## 【化 20】



この化合物は、MDL Information Systems, GmbH (フランクフルト、ドイツ) によって提供される AutoNom ソフトウェアに従って、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } - アミドと命名される。名称 (1S, 3R, 5R) は、実線の楔形および破線の楔形として描かれる 2 環系と関連する結合の相対的配向を記載する。この化合物は、あるいは、N - [(3 - エンド) - 8 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル] - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミドとも表示される。以下の名称によって列挙される本発明の化合物の全てにおいて、キノリノンカルボキサミド基は、アザビシクロオクタン基に対してエンド形 (endo) である。

## 【0068】

特に、下記の化合物について言及し得る：

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (プロパン - 2 - スルホニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル } - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - 1 λ<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (4 - メタンスルホニルメタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド；

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - 1 λ<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクト - 3 - イル } アミド

;

メチルカルバミン酸 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } - 1 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル - メチル ) エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - ( 4 - ジメチルカルバモイルピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - [ 3 - ( アセチルメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 1 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステル ;

メチルカルバミン酸 ( R ) - 2 - { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - [ ( 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } - 1 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル ) エチルエステル ; および、

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 3 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド。

【 0 0 6 9 】

上に列挙した特定化合物によって例示されるように、本発明の化合物は 1 個以上のキラル中心を含み得る。特に、置換基 R<sup>3</sup> を保有する式 ( I ) ~ ( I V ) の化合物は、その炭素原子にキラル中心を含み得る。従って、本発明は、特に示さない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体、および、そのような異性体の、立体異性体濃縮混合物を包含する。ある特定の立体異性体が示された場合、当業者であれば、特に示さない限り、少量の他の異性体の存在によってその組成物の有用性が全体として損なわれない限り、本発明の組成物の中には少量の他の立体異性体も存在し得ることが理解される。

【 0 0 7 0 】

( 定義 )

本発明の化合物、組成物、および方法を記載する場合、特に示さない限り、以下の用語は以下の意味を持つ。

【 0 0 7 1 】

「アルキル」という用語は、1 価の飽和炭化水素基であって、直鎖状もしくは分枝鎖状またはそれらの組み合わせであり得る炭化水素基を意味する。特に規定しない限り、このようなアルキル基は代表的に、1 ~ 10 個の炭素原子を含む。代表的なアルキル基としては、例示として、メチル、エチル、n - プロピル ( n - P r )、イソプロピル ( i - P r )、n - ブチル ( n - B u )、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシルなどが挙げられる。

【 0 0 7 2 】

「アルキレニル」という用語は、2 価の飽和炭化水素基であって、直鎖状もしくは分枝鎖状またはそれらの組み合わせであり得る炭化水素基を意味する。特に規定しない限り、このようなアルキレニル基は代表的に、1 ~ 10 個の炭素原子を含む。代表的なアルキレニル基としては、例示として、メチレン、エチレン、n - プロピレン、n - ブチレン、プロパン - 1 , 2 - ジイル ( 1 - メチルエチレン )、2 - メチルプロパン - 1 , 2 - ジイル

10

20

30

40

50

( 1 , 1 - ジメチルエチレン ) などが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

「アルコキシ」という用語は、アルキルが上記に規定したとおりである、1 価の基 - O - アルキルを意味する。代表的アルコキシ基としては、例示として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどが挙げられる。

【 0 0 7 4 】

「シクロアルキル」という用語は、単環式であっても多環式であってもよい、1 価の飽和炭素環式基を意味する。特に規定しない限り、このようなシクロアルキル基は代表的に、3 ~ 10 個の炭素原子を含む。代表的なシクロアルキル基としては、例示として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロ

10

オクチルなどが挙げられる。

【 0 0 7 5 】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

【 0 0 7 6 】

「化合物」という用語は、合成的に調製されたかまたは任意の他の方法（例えば、代謝）によって調製される化合物を意味する。

【 0 0 7 7 】

「治療有効量」という用語は、処置を必要とする患者に投与された場合に処置をもたらすのに十分な量をいう。

【 0 0 7 8 】

20

本明細書で用いる「処置」という用語は、以下を含め、患者（例えば、哺乳動物（特にヒト））における疾患、障害、または医学的状態の処置をいう：

（ a ）疾患、障害、または医学的状態の発生を予防すること、すなわち、患者の予防的処置；

（ b ）疾患、障害、または医学的状態の寛解、すなわち、患者における疾患、障害、または医学的状態の除去または抗体の誘発；

（ c ）疾患、障害、または医学的状態の抑制、すなわち、患者における疾患、障害、または医学的状態の進行の遅延または停止；あるいは

（ d ）患者における疾患、障害、または医学的状態の症状の緩和。

【 0 0 7 9 】

30

「薬学的に受容可能な塩」という用語は、患者、例えば、哺乳動物に対する投与が受容可能な、酸または塩基から調製される塩をいう。このような塩は、薬学的に受容可能な無機酸または有機酸、および薬学的に受容可能な塩基から誘導され得る。代表的に、本発明の化合物の、薬学的に受容可能な塩は、酸から調製される。

【 0 0 8 0 】

薬学的に受容可能な酸から誘導される塩としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳スルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸、キシナフォン酸 ( x i n a f o i c a c i d ) ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトン酸 )、ナフタレン - 1 , 5 - ジスルホン酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 8 1 】

「溶媒和物」という用語は、1 以上の溶質分子（すなわち、本発明の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩）と1 以上の溶媒分子とによって形成される複合体または凝集体を意味する。このような溶媒和物は、代表的に、溶質と溶媒との、実質的に固定されたモル比を持つ結晶性固体である。代表的溶媒としては、例示として、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【 0 0 8 2 】

「または、その薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体」という用

50

語は、塩、溶媒和物、および立体異性体の全ての組み合わせ（例えば、式（I）の化合物の立体異性体の薬学的に受容可能な塩の溶媒和物）を包含することが意図されることが理解される。

#### 【0083】

「アミノ保護基」という用語は、アミノ窒素における好ましくない反応を防止するのに好適な保護基を意味する。代表的アミノ保護基としては、ホルミル；アシル基（例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル）；アルコキシカルボニル基（例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc））；アリールメトキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）および9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc））；アリールメチル基（例えば、ベンジル（Bn）、トリチル（Tr）、および1,1-ジ-（4'-メトキシフェニル）メチル）；シリル基（例えば、トリメチルシリル（TMS）およびtert-ブチルジメチルシリル（TBDMs））などが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0084】

（一般的合成手順）

本発明の化合物は、以下の一般的方法および手順を用いて、簡単に手に入る出発材料から調製され得る。以下のスキームには、本発明の特定の局面が具体的に説明されるが、当業者であれば、本発明の全ての局面が、本明細書に記載される方法を用いて、あるいは、当業者に公知の他の方法、試薬、および出発材料を用いても調製され得ることを認識する。さらに、典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に言及しない限り、他のプロセス条件も使用され得ることも理解される。最適反応条件は、使用される特定反応物質または溶媒に応じて変動し得るが、そのような条件は、当業者により、慣用の最適化手順によって決定され得る。

#### 【0085】

さらに、当業者には明白なように、ある種の官能基が好ましくない反応を受けることを防ぐために、従来の保護基が必要とされ得る。ある特定の官能基に対して好適な保護基、ならびに、保護および脱保護のために好適な条件の選択は、従来技術で周知である。例えば、数多くの保護基、ならびに、それらの導入および除去が、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999、および、その中に引用される文献の中に記載されている。

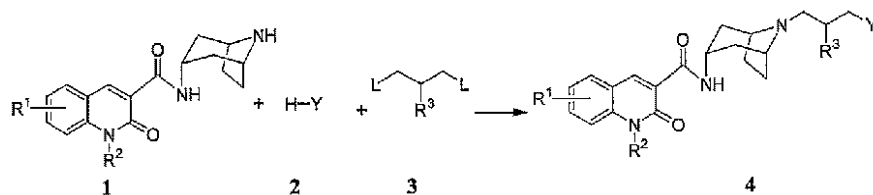
#### 【0086】

合成の一つの方法では、 $R^3$  がヒドロキシまたはヒドロキシ置換  $C_{1-4}$  アルキルである、式（I）の化合物は、スキームAに示される通りに調製される。（下記のスキームに示される置換基および変数は、特に示さない限り、本明細書で与えた定義を持つ）。

#### 【0087】

#### 【化21】

スキームA



スキームAでは、中間体2は二級アミンであり、Lは、脱離基、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、またはトリフルオロメタンスルホニルを表す。

#### 【0088】

説明の都合上、下記の成分を Y で表す：

【 0 0 8 9 】

【 化 2 2 】



。

【 0 0 9 0 】

10

反応は、通常、過剰な塩基、例えば、約 3 から約 6 当量までの塩基、例えば、N , N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下に、不活性希釈剤、例えば、メタノールまたはエタノールにおいて、中間体 1 を、それぞれ、約 1 および約 3 当量までの中間体 2 および 3 に接触させることによって実行される。反応は通常、約 5 0 から約 8 0 の範囲の温度において約 1 2 時間から約 2 4 時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。必要に応じて、中間体 2 および 3 の、等モル当量を、下記の実施例 1 に記載するように、部分に分けて加えてもよい。

【 0 0 9 1 】

式 ( I ) の生成物は、通例の処置によって分離、精製される。例えば、生成物は減圧濃縮して乾燥し、弱酸水溶液に溶解し、H P L C クロマトグラフィーにて生成する。

20

【 0 0 9 2 】

スキーム A の手順、および、中間体 1 を用いる、後述する他の手順においても、中間体 1 は遊離塩基の形で提供してもよいし、あるいは、当業者には知られるように、必要に応じて反応条件を適当に調節した上で、塩として提供してもよい。

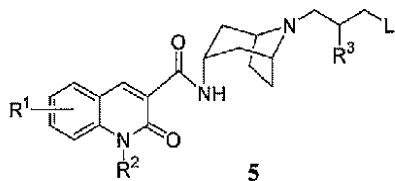
【 0 0 9 3 】

スキーム A では、中間体 1 と中間 2 および 3 との反応は単一工程で実現される。それとは別に、反応を段階的に実施してもよい。前述のものと同じ反応条件を用いると、中間体 1 および 3 が先ず結合して、中間体 5 を形成する：

【 0 0 9 4 】

【 化 2 3 】

30



これが次にアミン H - Y と反応して式 ( I ) の化合物を与える。

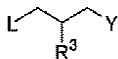
【 0 0 9 5 】

別態様として、アミンを先ず中間体 3 と結合させて中間体 1 0 :

【 0 0 9 6 】

【 化 2 4 】

40



10

を形成し、次いでこれを、キノリノンカルボキサミド - トロパン中間体 1 と反応させる。

【 0 0 9 7 】

式 ( I ) の化合物はまた、スキーム A に従って調製される、R<sup>2</sup> が水素と定義される式 ( I ) の形の化合物を N - アルキル化することによっても調製され得る。N - アルキル化反応は、通常、R<sup>2</sup> が水素である式 ( I ) の化合物を、約 1 ~ 約 4 当量の式 L' - R<sup>2</sup> の化合物、ただし L' はヨードまたはブロモのような脱離基である、と接触させることによって実行される。この反応は、通常、約 2 から約 4 当量までの強塩基、例えば、カリウム

50

tert - ブトキシドまたは水酸化ナトリウムの存在下に、極性非プロトン溶媒、例えば、ジメチルフルムアミドにおいて実行される。反応は通常、約 60 から約 100 までの温度において約 6 時間から約 24 時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。

【0098】

さらに別の方法として、 $R^1$  が水素以外のものである式 (I) の化合物は、 $R^1$  が水素である式 (I) の化合物から通例の手順によって調製される。

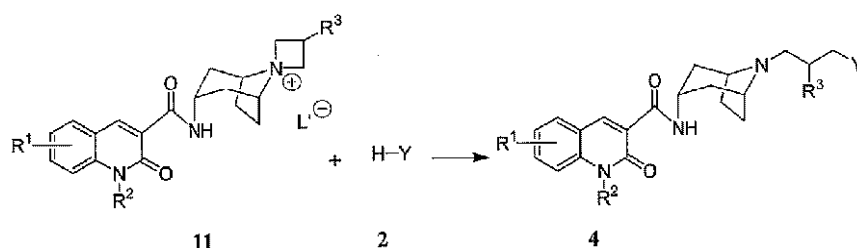
【0099】

別の合成法において、 $R^3$  が、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、または  $-OC(O)NR^aR^b$  であり、かつ、置換基  $R^3$  を担う炭素原子がキラルでない式 (I) の化合物は、下記のスキーム B に図示されるように、アゼチジン中間体 11 から調製される。

【0100】

【化25】

スキーム B



ここで、 $L^-$  はハロゲンイオン、例えば、 $Cl^-$ 、または  $Br^-$  である。

【0101】

反応は、通常、過剰な塩基、例えば、約 2 から約 4 当量までの塩基、例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク - 7 - エン (DBU)、またはトリエチルアミンの存在下に、不活性希釈剤、例えば、エタノール、メタノール、またはジメチルホルムアミドにおいて、中間体 11 を、約 1 ~ 約 4 当量の中間体 2 に接触させることによって実行される。反応は通常、約 50 から約 80 の範囲の温度において約 1 時間から約 6 時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。生成物は分離され、通例手段によって精製される。

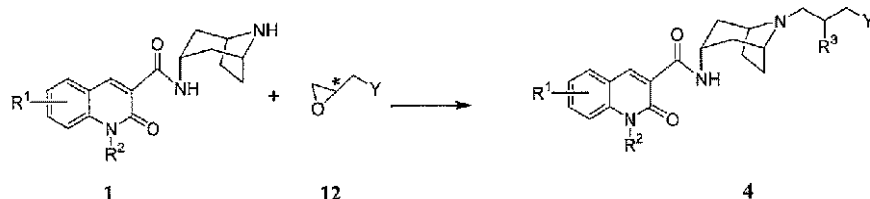
【0102】

さらに別の合成法では、 $R^3$  が水素である式 (I) の化合物が、スキーム C に描かれるように調製される。

【0103】

【化26】

スキーム C



星印によって示される炭素がキラルである、式 12 の中間体を用いる場合、スキーム C の反応は、置換基  $R^3$  を担う炭素にキラル中心を持つ、式 (I) の化合物を調製するのに有用である。通常、スキーム C の反応では、中間体 1 は、エタノールまたはトルエンのような不活性希釈剤において、約 1 ~ 約 1.2 当量のエポキシド 12 と接触させられる。反応は通常、約 50 から約 100 の範囲の温度において約 12 時間から約 24 時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。生成物は分離され、通例手段によって精製

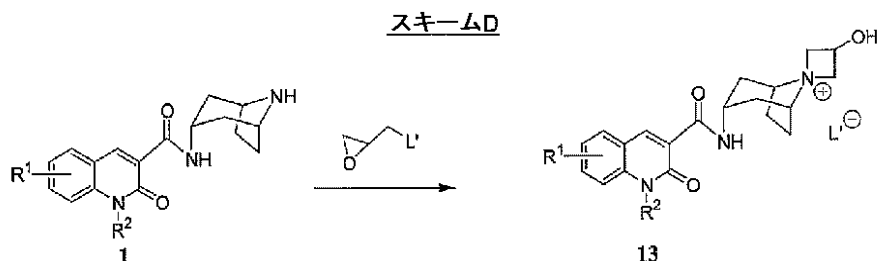
される。

【0104】

上記スキームA、B、およびCに用いられる中間体は、簡単に入手可能な出発材料から調製され得る。例えば、 $R^3$ がヒドロキシである場合、式13のアゼチジン中間体は、スキームDに示す手順によって調製される。

【0105】

【化27】



10

ここで、 $L'$ は、ハロ、例えば、ブromo、クロロ、またはヨードの脱離基を示す。

【0106】

式1の中間生成物は、オキシラン化合物、好ましくは2-ブromoメチルオキシラン（通称、エpiブromoヒドリ）と反応させて、式13のアゼチジン塩を形成する。この反応は通常、極性希釈剤、例えば、エタノールにおいて、中間体1を、約2から約4当量の2-ブromoメチルオキシランと接触させることによって実行される。反応は通常、周囲温度において約24時間から約48時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。

20

【0107】

$R^3$ が $C_{1-3}$ アルコキシである、アゼチジン中間体11を形成するには、上記式13の中間体を、約1～約3当量の強塩基、例えば、カリウムtert-ブトキシドまたは水素化ナトリウムの存在下、不活性希釈剤において、1当量よりやや小から約1当量の、ハロゲン化 $C_{1-3}$ アルキルと接触させる。反応は通常、周囲温度において約15分から約1時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。好適な不活性希釈剤としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

30

【0108】

$R^3$ が、 $-OC(O)NR^aR^b$ という形のカルバミン酸成分である、アゼチジン中間体11はまた、 $R^3$ がヒドロキシである式13の中間体から調製され得る。例えば、 $R^3$ が $-OC(O)N(CH_3)CH_3$ または $-OC(O)N(CH_3)_2$ である、式11の化合物を調整するには、中間体13を、約1～約3当量のメチルイソシアネートまたはジメチルイソシアネートと、それぞれ、約1～約3当量の塩基、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、または、触媒機能量の強塩基、例えば、カリウムtert-ブトキシドまたは水素化ナトリウムの存在下に、不活性希釈液中で接触させる。反応は通常、周囲温度において約4時間から約24時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。

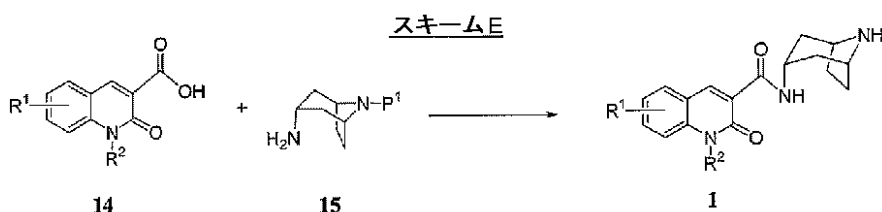
【0109】

式1の中間体を調製するためのプロセスをスキームEに示す。

40

【0110】

【化28】



ここで、 $P^1$ はアミノ保護基を表す。保護されたアミノアザビシクロオクタン（または一

50

般的にはアミノトロパン 15 と呼ばれる) は、先ず、キノリノンカルボン酸置換体 14 と反応させられる。通常、この反応は、先ず、14 を、芳香族希釈剤、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレンなどにおいて、少なくとも 1 当量の、好ましくは約 1 ~ 約 2 当量の活性化剤、例えば、塩化チオニル、または塩化オキサリルと接触させることによって、14 を酸塩化物に変換することによって行われる。反応は通常、約 80 から約 120 の範囲の温度において約 15 分から約 4 時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。

#### 【0111】

この酸塩化物溶液は、通常、約 1 当量のアミノトロパン 15 から成る 2 相混合液に加えられ、保護中間体 15 を形成する。次に、これを標準の手順で抽出する。15 から成る 2 相混合液は、一般に、15 を、芳香族希釈液、例えば、上述のものに溶解し、過剰な塩基、好ましくは約 2 から約 5 当量の塩基、例えば、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムを含む水溶液を加えることによって調製される。

#### 【0112】

それとは別に、中間体 15 の、カルボン酸化合物 14 とのアミド結合は、必要に応じて、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (H O A t) と組み合わせた結合剤、例えば、1, 3 ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (E D C)、またはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシルトリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート (P y B o p) の存在下に行うことも可能である。さらに別の方法として、中間体 15 の、カルボン酸 14 とのアミド結合は、14 を活性化エステルに変換することによって実行することも可能である。

#### 【0113】

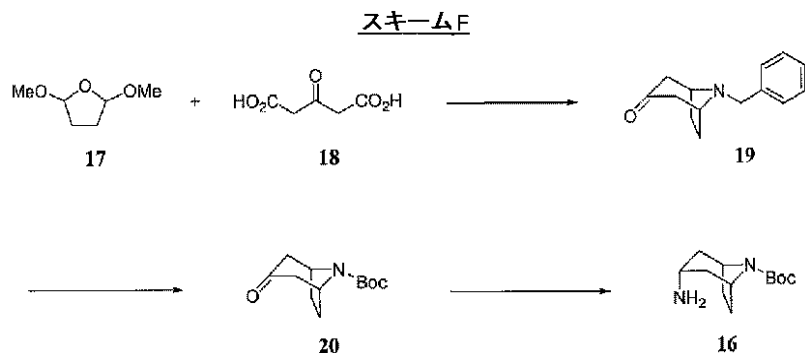
保護基 P<sup>1</sup> は、標準的処置によって除去されて式 1 の中間体を生ずる。例えば、保護基が B o c である場合、通常、除去は、酸、例えば、トリフルオロ酢酸による処理によって行われ、該中間体の酸塩が得られる。中間体 1 の酸塩は、要すれば、塩基による通例処理によって遊離塩基に変換され得る。別の例として、保護基 C b z は、好適な金属触媒、例えば、炭素上パラジウムによる水素添加分解によって好適に除去される。

#### 【0114】

本出願に記載される反応で用いられるアミノトロパン保護体 15 は、簡単に入手可能な材料から調製される。例えば、保護基 P<sup>1</sup> が B o c である場合、アミノトロパン保護体 16 は、スキーム F に示す手順によって調製される。

#### 【0115】

#### 【化 29】



下記の実施例 1 a に詳述するように、保護された中間体 16 を調製するには、2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン 17 を、バッファー剤、例えば、リン酸水素ナトリウムの存在下に、酸性水溶液において、約 1 ~ 約 2 当量、好ましくは約 1 . 5 当量のベンジルアミン、および、やや過剰の、例えば、約 1 . 1 当量の 1, 3 - アセトンジカルボン酸 18 と接触させる。この反応混合物を約 60 から約 100 に加熱し、生成物、8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オン 19、通称 N - ベンジルトロパ

ノンにおける全てのカルボキシル化中間体の脱カルボキシル化を確実に実行する。

【0116】

この中間体19を、通常、遷移金属触媒の存在下、水素雰囲気下に、やや過剰の、例えば、約1.1当量のジ-tert-ブチルジカルボン酸塩（一般に $(\text{Boc})_2\text{O}$ ）と反応させ、Boc保護中間体20、3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。この反応は通常、周囲温度において約12から約72時間まで行われる。最後に、中間体20を、遷移金属触媒の存在下、不活性希釈剤、例えば、メタノールにおいて、極めて過剰な、例えば、少なくとも約25当量のギ酸アンモニウムと接触させると、エンド形態としての生成物、すなわち、高度に立体特異性を持つ、例えば、エンド対exo比が $>99:1$ の生成物16が得られる。反応は通常、周囲温度において約12時間から約72時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。ギ酸アンモニウム試薬は数回の部分に分けて添加すると有利である。例えば、中間体20を、約15から約20当量のギ酸アンモニウムの初回部分と接触させる。約12時間から約36時間の間隔を置いて、さらに約5から約10当量のギ酸アンモニウムから成る追加部分を加える。後続追加も同様の間隔を置いて繰り返してよい。生成物16は、通例の処理、例えば、アルカリ抽出によって精製される。

10

【0117】

キノリノンカルボン酸14は、Suzuki et al., Heterocycles, 2000, 53, 2471-2485の文献に報告される手順、および後述の実施例に記載される手順に類似の手順によって簡単に調製される。

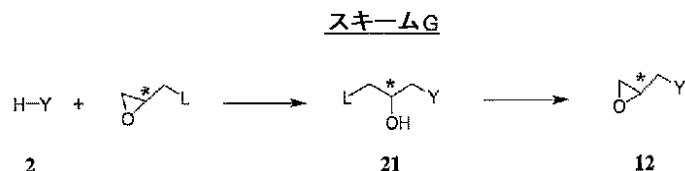
20

【0118】

スキームCに使用されるオキシラン中間体12は、スキームGに示すようにハロメチルオキシランとの反応によって調製され得る。

【0119】

【化30】



30

ここで、Lはハロ脱離基である。この反応は通常、極性希釈剤、例えば、エタノールにおいて、式2のアミンを、約1～約2当量のハロメチルオキシランと接触させることによって実行される。反応は通常、周囲温度において約12時間から約24時間、または、反応が実質的に完了するまで行われる。直線的中間体21は通常、通例処置により固体として単離される。この固体21は通常、モル過剰の塩基、例えば、水酸化ナトリウムの存在下に、不活性希釈剤、例えば、テトラヒドロフランに溶解されて、結晶形12を生成する。

【0120】

二級アミンH-Yは、市販されているし、あるいは、文献または教科書、例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, Wiley, New York, 1992に記載される標準的プロトコールに従って、あるいは、後述するやり方で、一般的出発材料から簡単に合成される。

40

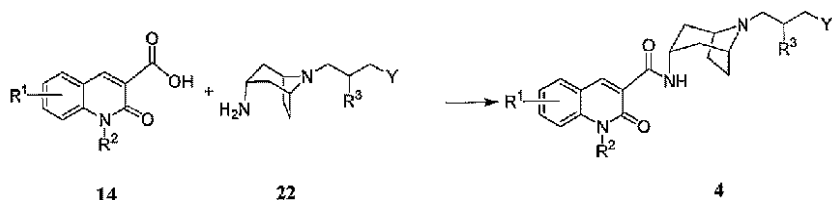
【0121】

さらに別の合成法では、式(I)の化合物は、スキームHに示すように、キノリノンカルボン酸置換体14を式22の中間体と結合することによって調製される。

【0122】

## 【化 3 1】

## スキーム H



スキーム H の反応は通常、カルボン酸 1 4 と中間体 1 5 の反応に関して前述したアミド結合条件の下に行われる。

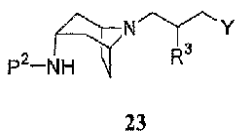
10

## 【 0 1 2 3 】

式 2 2 の中間体は、式 2 3 の中間体を脱保護することによって調製され得る。

## 【 0 1 2 4 】

## 【化 3 2】



ここで、 $P^2$  はアミノ保護基を表す。

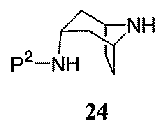
20

## 【 0 1 2 5 】

式 2 3 の中間体は、前述の反応と類似の手順、および/または、当業者にはよく知られた代替反応を用いて、簡単に入手される出発材料から調製され得る。例えば、中間体 2 3 は、中間体 2 4 を用いて調製され得る。

## 【 0 1 2 6 】

## 【化 3 3】



この中間体 2 4 は、アミノアゾビスシクロオクタン 1 5 のアミノ窒素をアミノ保護基  $P^2$  によって保護し、次に、アザビスシクロオクタン基の窒素から  $P^1$  を除去することによって形成される。保護基  $P^1$  および  $P^2$  は、それぞれが異なる条件下で除去されるように選択される。例えば、 $P^1$  が Boc として選択された場合、Cbz が  $P^2$  として用いられてもよい。スキーム A、C、および D に記載される反応の中間体 1 の代わりに、保護されたアミノトロパン 2 4 を用いることによって、式 2 3 の中間体が得られる。

30

## 【 0 1 2 7 】

本発明の代表的化合物、またはその中間体を調製するための、特異的反応条件およびその他の手順に関する、上記に追加の詳細は、後述の実施例に記載される。

## 【 0 1 2 8 】

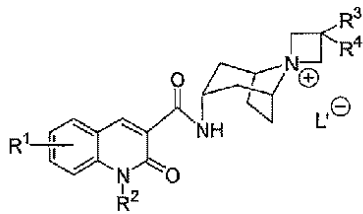
40

従って、方法の局面において、本発明は、式 (I) の化合物、または、その塩もしくは立体異性体を調製するためのプロセスを提供する。なお、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $n$ 、および  $X$  は式 (I) において定義したとおりである。このプロセスは、

(a)  $L'$  が陰イオンである式 (VI) :

## 【 0 1 2 9 】

## 【化 3 4】



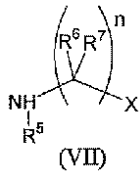
(VI)

の化合物を、式 ( V I I ) :

【 0 1 3 0 】

10

## 【化 3 5】



(VII)

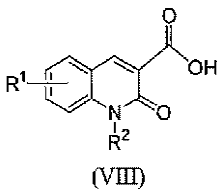
の化合物と反応させること、または、

( b ) 式 ( V I I I ) :

【 0 1 3 1 】

## 【化 3 6】

20



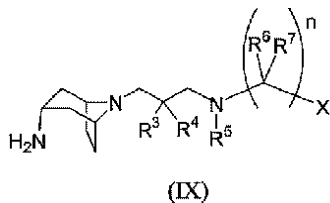
(VIII)

の化合物を、式 ( I X ) :

【 0 1 3 2 】

## 【化 3 7】

30



(IX)

の化合物と反応させること

によって、式 ( I ) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する工程を包含する。

【 0 1 3 3 】

本発明はまた、式 ( I ) の化合物、または、その塩もしくは立体異性体を調製するためのプロセスを提供する。ここで、 $R^3$  はヒドロキシであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $n$ 、および  $X$  は式 ( I ) において規定したとおりである。このプロセスは、

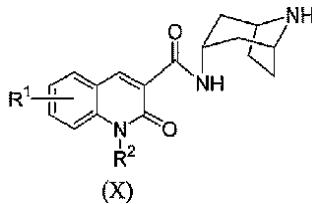
40

上に定義した工程 ( a ) または工程 ( b )、または、

( c ) 式 ( X ) :

【 0 1 3 4 】

## 【化 3 8】

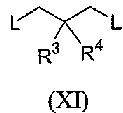


の化合物またはその塩を、式 (V I I) の化合物、および、L が脱離基である、式 (X I ) :

【 0 1 3 5 】

10

## 【化 3 9】

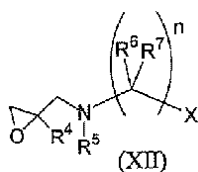


の化合物と反応させること、または、

( d ) 式 ( X ) の化合物を、式 ( X I I ) :

【 0 1 3 6 】

## 【化 4 0】



20

の化合物と反応させること

によって式 ( I ) の化合物、またはその塩もしくは立体異性体を提供する工程を包含する。

【 0 1 3 7 】

さらに別の局面では、本発明は、本明細書に記載されるさらなる手順、および、本明細書に記載される任意の手順によって調製される生成物に関する。

30

【 0 1 3 8 】

( 薬学的組成物 )

本発明のキノリノン - カルボキサミド化合物は、代表的に、薬学的組成物の形で患者に投与される。このような薬学的組成物は、任意の受容可能な投与経路 ( 経口、直腸、経膈、鼻腔、吸入、局所 ( 経皮を含む ) 、および非経口投与形態を含むが個らに限定されない ) を通じて患者に投与され得る。

【 0 1 3 9 】

従って、組成物局面の一つでは、本発明は、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤、および薬学的有効量の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物に関する。必要に応じて、このような薬学的組成物は、所望により、他の治療薬剤および / または処方用薬剤を含んでもよい。

40

【 0 1 4 0 】

本発明の薬学的組成物は、代表的に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む。代表的に、このような薬学的組成物は、約 0 . 1 重量 % ~ 約 9 5 重量 % の活性薬剤、好ましくは約 5 重量 % ~ 約 7 0 重量 % 、およびより好ましくは約 1 0 重量 % ~ 約 6 0 重量 % の活性薬剤を含む。

【 0 1 4 1 】

本発明の薬学的組成物には、任意の従来のキャリアまたは賦形剤を使用してよい。特定のキャリアもしくは賦形剤、またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせの選択は、特定の患者の処置に使用される投与様式、または医学的状態もしくは病状のタイプに依存する

50

。この点で、ある特定の投与様式に対して適切な薬学的組成物の調製は十分に、製薬分野の当業者の技術範囲内にある。さらに、このような組成物の成分は、例えば、Sigma、P.O.Box 14508, St. Louis, MO 63178 から市販される。さらに例示として、従来の処方技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); および H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999) に記載される。

10

#### 【0142】

薬学的に受容可能なキャリアとして役立ち得る材料の代表例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：(1) 糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；(2) 澱粉（例えば、コーンスターチおよび馬鈴薯澱粉）；(3) セルロース（例えば、微結晶性セルロース）およびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびセルロースアセテート）；(4) 粉末トラガカント；(5) 麦芽；(6) ゼラチン；(7) タルク；(8) 賦形剤（例えば、ココアバター、および坐剤ワックス）；(9) 油（例えば、落花生油、綿実油、紅花油、ごま油、オリーブ油、コーン油、および大豆油）；(10) グリセロール（例えば、プロピレングリコール）；(11) ポリオール（例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール）；(12) エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；(13) 寒天；(14) 緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；(15) アルギン酸；(16) 発熱物質非含有水；(17) 等張生理食塩水；(18) リンゲル液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝液；および(21) 薬学的組成物に使用される他の非毒性で適合性の物質。

20

#### 【0143】

本発明の薬学的組成物は、代表的に、本発明の化合物を、薬学的に受容可能なキャリア、および1種以上の任意成分と十分でかつ緊密に、混合またはブレンドすることによって調製される。必要ならば、または望むならば、次に、この均一に混合された得られた混合物を、従来の手順および機器を用いて成形または充填して、錠剤、カプセル、丸剤などにしてもよい。

30

#### 【0144】

本発明の薬学的組成物は、単位投与形態として包装されるのが好ましい。「単位投与形態」という用語は、患者に投与するのに好適な、物理的に孤立した単位、すなわち、単独で、または、1個以上のさらなる単位と組み合わせられて、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性薬剤を含む各単位をいう。例えば、このような単位投与形態としては、カプセル、錠剤、丸剤などが挙げられる。

#### 【0145】

ある好ましい実施形態では、本発明の薬学的組成物は、経口投与に好適である。経口投与に好適な薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、丸剤、ロゼンジ、カシェ剤、糖剤、散剤、顆粒剤の形態であってもよく；あるいは、水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液としての形態であってもよく；あるいは、水中油型または油中水型の液体乳剤としての形態であってもよく；あるいはエリキシル剤またはシロップ剤などとしての形態であってもよく、それぞれ、所定量の本発明の化合物を活性成分として含む。

40

#### 【0146】

固形投与形態（すなわち、カプセル剤、錠剤、丸剤など）での経口投与を意図する場合、本発明の薬学的組成物は、代表的に、活性成分として本発明の化合物、および、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）を含む。必要に応じて、またはあるいは、このような固形投与形態はまた、以下を含み得る：(1) 充填剤または増量剤（例えば、澱粉、微結晶性セルロース、ラクトース、

50

スクロース、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸)；(2)結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアラビアゴム)；(3)保湿剤(例えば、グリセロール)；(4)崩壊剤(例えば、寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯澱粉またはタピオカ澱粉、アルギン酸、ある種のシリケートおよび／または炭酸ナトリウム)；(5)溶解遅延剤(例えば、パラフィン)；(6)吸収促進剤(例えば、4級アンモニウム化合物)；(7)湿潤剤(例えば、セチルアルコールおよび／またはグリセロールモノステアレート)；(8)吸着剤(例えば、カオリンおよび／またはベントナイト粘土)；(9)滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および／またはそれらの混合物)；(10)着色剤；および(11)緩衝剤である。

10

#### 【0147】

本発明の薬学的組成物には、剥離剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および香料、保存剤および抗酸化剤が存在してもよい。薬学的に受容可能な抗酸化剤の例としては、以下が挙げられる：(1)水溶性抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど)；(2)油可溶性抗酸化剤(例えば、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロールなど)、および(3)金属キレート剤(例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸など)。錠剤、カプセル剤、丸剤などのためのコーティング剤としては、腸管用コーティングとして使用されるものが挙げられる：例えば、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)など。

20

#### 【0148】

所望であれば、本発明の薬学的組成物はまた、例えば例示として、様々の割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、または、その他のポリマー基質、リボソームおよび／もしくは微小球を用いて、活性成分の徐放または制御放出を提供するように処方されてもよい。

30

#### 【0149】

さらに、本発明の薬学的組成物は、必要に応じて、乳白剤を含んでもよく、また、活性成分のみを、あるいは優先的に、消化管の特定部分において必要に応じて遅延した様式で放出するように処方されてもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切であれば、前述の賦形剤の内の1種以上を含む微小カプセル形態であってもよい。

#### 【0150】

経口投与のための適切な液体投与形態としては、例示として、薬学的に受容可能な乳剤、微小乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。このような液体投与形態は代表的に、活性成分、および不活性希釈剤(例えば、水、またはその他の溶媒)、可溶化剤および乳化剤(例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびごま油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物)を含む。懸濁剤は、活性成分に加えて、懸濁化剤(例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールエステルおよびポリオキシエチレンソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにそれらの混合物)を含んでもよい。

40

50

## 【 0 1 5 1 】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、吸入による投与のために処方される。吸入による投与に適切な薬学的組成物は、代表的に、エロゾルまたは粉末の形態である。そのような組成物は、一般に、周知の送達デバイス（例えば、用量定量吸入器、乾燥粉末吸入器、噴霧器、または同様の送達デバイス）を用いて投与される。

## 【 0 1 5 2 】

加圧容器を用いて吸入によって投与される場合、本発明の薬学的組成物は、代表的に、活性成分および適切なプロペラント（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、またはその他の適切な気体）を含む。

10

## 【 0 1 5 3 】

さらに、薬学的組成物は、本発明の化合物、および粉末吸入器に使用するのに適切な粉末を含む、カプセル剤またはカートリッジ（例えば、ゼラチンから作製された）の形態であってもよい。適切な粉末基剤としては、例示として、ラクトースまたは澱粉が挙げられる。

## 【 0 1 5 4 】

本発明の化合物はまた、既知の経皮送達システムおよび賦形剤を用いて経皮的に投与されてもよい。例えば、本発明の化合物は、浸透促進剤、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、アザシクロアルカン - 2 - オンなどと混ぜ合わされ、パッチまたは同様の送達システムに組み込まれてもよい。所望の場合、ゲル化剤、

20

## 【 0 1 5 5 】

以下の処方物は、本発明の代表的薬学的組成物を例示する：

（処方例 A）

経口投与用硬質ゼラチンカプセルを以下のように調製する。

## 【 0 1 5 6 】

## 【 化 4 1 】

| 成分           | 量      |
|--------------|--------|
| 本発明の化合物      | 50 mg  |
| ラクトース(噴霧乾燥)  | 200 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 10 mg  |

30

代表的手順：これらの成分を十分にブレンドし、次に、硬質ゼラチンカプセルに充填する（カプセル 1 個当たり 260 mg の組成物）。

## 【 0 1 5 7 】

（処方例 B）

経口投与用硬質ゼラチンカプセルを以下のように調製する。

## 【 0 1 5 8 】

## 【 化 4 2 】

| 成分           | 量     |
|--------------|-------|
| 本発明の化合物      | 20 mg |
| 澱粉           | 89 mg |
| 微結晶性セルロース    | 89 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 mg  |

40

代表的手順：これらの成分を十分にブレンドし、次に、米国 45 号メッシュふるいに通し、硬質ゼラチンカプセルに充填する（カプセル 1 個当たり 200 mg の組成物）。

## 【 0 1 5 9 】

（処方例 C）

経口投与用カプセルを以下のように調製する。

50

【 0 1 6 0 】

【 化 4 3 】

| 成分                    | 量      |
|-----------------------|--------|
| 本発明の化合物               | 10 mg  |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート | 50 mg  |
| 澱粉粉末                  | 250 mg |

代表的手順：これらの成分を十分にブレンドし、次に、ゼラチンカプセルに充填する（カプセル 1 個当たり 3 1 0 m g の組成物）。

【 0 1 6 1 】

10

（ 処方例 D ）

経口投与用錠剤を以下のように調製する。

【 0 1 6 2 】

【 化 4 4 】

| 成分                  | 量      |
|---------------------|--------|
| 本発明の化合物             | 5 mg   |
| 澱粉                  | 50 mg  |
| 微結晶性セルロース           | 35 mg  |
| ポリビニルピロリドン(水中10重量%) | 4 mg   |
| カルボキシメチル澱粉ナトリウム     | 4.5 mg |
| ステアリン酸マグネシウム        | 0.5 mg |
| タルク                 | 1 mg   |

20

代表的手順：活性成分、澱粉、およびセルロースを米国 4 5 号メッシュふるいに通し、十分に混ぜ合わせる。得られた粉末とポリビニルピロリドン溶液とを混ぜ、次に、この混合物を米国 1 4 号メッシュふるいに通す。このようにして得られた顆粒を 5 0 ~ 6 0 で乾燥し、米国 1 8 号メッシュふるいに通す。カルボキシメチル澱粉ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルク（あらかじめ米国 6 0 号メッシュふるいに通したものを）をこの顆粒に加える。混合後、この混合物を打錠機にて圧縮して、重量 1 0 0 m g の錠剤を得る。

【 0 1 6 3 】

30

（ 処方例 E ）

経口投与用錠剤を以下のように調製する。

【 0 1 6 4 】

【 化 4 5 】

| 成分        | 量      |
|-----------|--------|
| 本発明の化合物   | 25 mg  |
| 微結晶性セルロース | 400 mg |
| 燐蒸二酸化ケイ素  | 10 mg  |
| ステアリン酸    | 5 mg   |

40

代表的手順：これらの成分を十分にブレンドし、次に、圧縮して錠剤を形成する（錠剤 1 錠当たり 4 4 0 m g の組成物）。

【 0 1 6 5 】

（ 処方例 F ）

経口投与用の 1 本線の入った（ s i n g l e - s c o r e d ）錠剤を以下のように調製する。

【 0 1 6 6 】

## 【化 4 6】

| 成分             | 量      |
|----------------|--------|
| 本発明の化合物        | 15 mg  |
| コーンスターチ        | 50 mg  |
| クロスカルメロースナトリウム | 25 mg  |
| ラクトース          | 120 mg |
| ステアリン酸マグネシウム   | 5 mg   |

代表的手順：これらの成分を十分にブレンドし、圧縮して、1本線の入った錠剤を形成する（錠剤1錠当たり215mgの組成物）。

## 【0167】

10

（処方例G）

経口投与用懸濁液を以下のように調製する。

## 【0168】

## 【化 4 7】

| 成分                        | 量            |
|---------------------------|--------------|
| 本発明の化合物                   | 0.1 g        |
| フマル酸                      | 0.5 g        |
| 塩化ナトリウム                   | 2.0 g        |
| メチルパラベン                   | 0.15 g       |
| プロピルパラベン                  | 0.05 g       |
| グラニュー糖                    | 25.5 g       |
| ソルビトール(70%溶液)             | 12.85 g      |
| Veegum k (Vanderbilt Co.) | 1.0 g        |
| 矯味矯臭剤                     | 0.035 mL     |
| 着色剤                       | 0.5 mg       |
| 蒸留水                       | 100 mLにするに適量 |

20

代表的手順：これらの成分を混ぜ合わせ、10mLの懸濁液当たり10mgの活性成分を含む懸濁液を形成する。

## 【0169】

（処方例H）

吸入投与用の乾燥粉末を以下のように調製する。

30

## 【0170】

## 【化 4 8】

| 成分      | 量      |
|---------|--------|
| 本発明の化合物 | 1.0 mg |
| ラクトース   | 25 mg  |

代表的手順：活性成分を微細化して、次に、ラクトースとブレンドする。次に、このブレンドした混合物を、ゼラチン吸入カートリッジに充填する。カートリッジの内容物は、粉末吸入器を用いて投与される。

## 【0171】

40

（処方例I）

用量定量吸入器による吸入投与用の乾燥粉末を以下のように調製する：

代表的手順：5重量%の本発明の化合物および0.1重量%のレシチンを含む懸濁液を、0.2gのレシチンを200mLの鉱物質除去水に溶解して形成した溶液に、平均サイズ10μm未満の微粉化粒子として活性化合物10gを分散させることにより調製する。この懸濁液を噴霧乾燥し、得られた物質を微粉化して、平均直径が1.5μm未満の粒子とする。この粒子を、加圧1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン入りのカートリッジに充填する。

## 【0172】

（処方例J）

50

注入可能処方物を以下のように調製する。

【 0 1 7 3 】

【 化 4 9 】

| 成分                           | 量            |
|------------------------------|--------------|
| 本発明の化合物                      | 0.2 g        |
| 酢酸ナトリウム緩衝溶液 (0.4 M)          | 40 mL        |
| HCl (0.5 N) または NaOH (0.5 N) | pH 4 にするに適量  |
| 水 (蒸留、無菌)                    | 20 mL にするに適量 |

代表的手順：上記成分をブレンドし、0.5 N HCl または 0.5 N NaOH を用いて pH を  $4 \pm 0.5$  に調整する。 10

【 0 1 7 4 】

( 処方例 K )

経口投与用カプセルを以下のように調製する。

【 0 1 7 5 】

【 化 5 0 】

| 成分                        | 量        |
|---------------------------|----------|
| 本発明の化合物                   | 4.05 mg  |
| 微結晶性セルロース (Avicel PH 103) | 259.2 mg |
| ステアリン酸マグネシウム              | 0.75 mg  |

代表的手順：成分を十分ブレンドし、次に、ゼラチンカプセル (サイズ # 1、白、不透明) に充填する (カプセル 1 個当たり 264 mg の組成物)。 20

【 0 1 7 6 】

( 処方例 L )

経口投与用カプセルを以下のように調製する。

【 0 1 7 7 】

【 化 5 1 】

| 成分                        | 量         |
|---------------------------|-----------|
| 本発明の化合物                   | 8.2 mg    |
| 微結晶性セルロース (Avicel PH 103) | 139.05 mg |
| ステアリン酸マグネシウム              | 0.75 mg   |

代表的手順：成分を十分ブレンドし、次に、ゼラチンカプセル (サイズ # 1、白、不透明) に充填する (カプセル 1 個当たり 148 mg の組成物)。 30

【 0 1 7 8 】

特定の投与様式に対して適切な、任意の形態の本発明の化合物 (すなわち、遊離塩基、薬学的塩または溶媒和物) が、上記で議論した薬学的組成物において使用され得ることが理解される。

【 0 1 7 9 】

( 有用性 )

本発明のキノリノン - カルボキサミド化合物は、5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニストであり、従って、5-HT<sub>4</sub> 受容体によって媒介される医学的状態または 5-HT<sub>4</sub> 受容体活性と関連する医学的状態、すなわち、5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニストを用いた処置によって緩和される医学的状態を処置するために有用であることが期待される。そのような医学的状態としては、過敏性腸管症候群 (IBS)、慢性便秘、機能的消化不良、胃排出遅延、胃食道逆流疾患 (GERD)、胃不全麻痺、糖尿病性胃疾患および特発性胃疾患、術後腸閉塞、腸管擬似閉塞、および、薬物誘発性通過遅延が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、いくつかの 5-HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物は、認知障害、行動障害、情緒障害、および自律機能調節障害を含めた中枢神経系障害の処置にも使用され得ることが示唆されている。 40 50

## 【 0 1 8 0 】

特に、本発明の化合物は、胃腸管（G I）の運動性を向上させるので、ヒトを含め、哺乳動物において運動性低下によって引き起こされる消化管障害の処置に有用であることが期待される。このような消化管運動障害としては、例示として、慢性便秘、便秘が優勢な過敏性腸管症候群（C - I B S）、糖尿病性胃不全麻痺および特発性胃不全麻痺、ならびに機能性消化不良が挙げられる。

## 【 0 1 8 1 】

それゆえ、1つの局面では、本発明は、哺乳動物において胃腸管の運動性を高める方法を提供し、この方法は、薬学的に受容可能なキャリアおよび本発明の化合物を含む薬学的組成物の治療有効量をこの哺乳動物に提供する工程を包含する。

10

## 【 0 1 8 2 】

消化管の運動性低下障害、または、5 - H T<sub>4</sub> 受容体によって媒介されるその他の病態を処置するために用いられる場合、本発明の化合物は、代表的に、1日1回の用量または1日当たり複数の用量として経口的に投与されるが、他の投与形態を用いてもよい。1用量当たり投与される活性薬剤の量、または、1日当たり投与される合計量は、代表的に、関連状況（治療されるべき病態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、およびその相対的活性、個別の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度などを含む）を考慮して医師によって決められる。

## 【 0 1 8 3 】

消化管の運動性低下障害、または5 - H T<sub>4</sub> 受容体によって媒介される他の障害を処置するために適切な用量は、約0 . 0 0 0 7 m g / k g / 日 ~ 約2 0 m g / k g / 日の活性薬剤、好ましくは約0 . 0 0 0 7 m g / k g / 日 ~ 約1 m g / k g / 日の範囲におよぶ。平均の7 0 k g のヒトでは、これは、1日当たり約0 . 0 5 m g ~ 約7 0 m g の活性薬剤に相当する。

20

## 【 0 1 8 4 】

本発明の一つの局面では、本発明の化合物は、慢性便秘の処置に用いられる。慢性便秘の治療に用いられる場合、本発明の化合物は、代表的に、1日1回の用量で、または1日当たり複数の用量で、経口的に投与される。慢性便秘を処置するための用量は、1日当たり約0 . 0 5 m g ~ 約7 0 m g の範囲に及ぶことが好ましい。

## 【 0 1 8 5 】

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、過敏性腸管症候群の処置に用いられる。便秘が優勢な過敏性腸管症候群の治療に用いられる場合、本発明の化合物は、代表的に、1日1回の用量で、または1日当たり複数の用量で、経口的に投与される。便秘が優勢な過敏性腸管症候群を処置するための用量は、1日当たり約0 . 0 5 m g ~ 約7 0 m g の範囲に及ぶことが好ましい。

30

## 【 0 1 8 6 】

本発明の別の局面では、本発明の化合物は、糖尿病性胃不全麻痺の治療に用いられる。糖尿病性胃不全麻痺を処置するために用いられる場合、本発明の化合物は、代表的に、1日1回の用量で、または1日当たり複数の用量で、経口的に投与される。糖尿病性胃不全麻痺を処置するための用量は、1日当たり約0 . 0 5 m g ~ 約7 0 m g の範囲に及ぶことが好ましい。

40

## 【 0 1 8 7 】

本発明のさらに別の局面では、本発明の化合物は、機能性消化不良を処置するために用いられる。機能性消化不良を処置するために用いられる場合、本発明の化合物は、代表的に、1日1回の用量で、または1日当たり複数の用量で、経口的に投与される。機能性消化不良を処置するための用量は、1日当たり約0 . 0 5 m g ~ 約7 0 m g の範囲に及ぶことが好ましい。

## 【 0 1 8 8 】

本発明はまた、5 - H T<sub>4</sub> 受容体活性と関連する疾患または病態を有する哺乳動物を処置する方法であって、本発明の化合物、または、本発明の化合物を含む薬学的組成物の治

50

療有効量をこの哺乳動物に投与する工程を包含する方法を提供する。

【0189】

上記のように、本発明の化合物は、5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストである。それゆえ、本発明はさらに、哺乳動物における5-HT<sub>4</sub>受容体をアゴナイズする方法を提供し、この方法は、この哺乳動物に本発明の化合物を投与する工程を包含する。さらに、本発明の化合物はまた、5-HT<sub>4</sub>受容体を有する生体系もしくはサンプルを調査もしくは研究するため、または、新たな5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストを見出すための研究用ツールとしても有用である。さらに、本発明の化合物は、他の5-HTサブタイプ、特に、5-HT<sub>3</sub>受容体に対する結合と比べて、5-HT<sub>4</sub>受容体に対して結合選択性を示すので、このような化合物は、生体系またはサンプルにおける5-HT<sub>4</sub>受容体の選択的アゴニズムの作用を研究するのに特に有用である。このような研究には、5-HT<sub>4</sub>受容体を有する任意の適切な生体系またはサンプルを用いればよく、研究は、インビトロで実行しても、インビボで実行してもよい。このような研究に適切な代表的生体系またはサンプルとしては、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織サンプル、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタなど）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0190】

本発明のこの局面では、5-HT<sub>4</sub>受容体を含む生体系またはサンプルが、5-HT<sub>4</sub>受容体作用量の、本発明の化合物と接触させられる。次に、5-HT<sub>4</sub>受容体をアゴナイズする作用は、従来の手順および機器（例えば、放射性リガンド結合アッセイおよび機能的アッセイ）を用いて決定される。このような機能的アッセイとしては、細胞内サイクリックアデノシンリン酸（cAMP）のリガンド媒介性変化；酵素アデニルシクラーゼ（これはcAMPを合成する）活性のリガンド媒介性変化；受容体によって触媒される、GTPアナログによるGDPアナログの置換を介した、グアノシン三リン酸（GTP）アナログ（例えば、[<sup>35</sup>S]GTPγS（グアノシン5'-O-（γ-チオ）三リン酸）またはGTP-Eu）の単離膜への取り込みのリガンド媒介性変化；細胞内遊離カルシウムイオン（例えば、蛍光結合画像化プレートリーダー、または、Molecular Devices, Inc.製のFLIPR（登録商標）にて測定）のリガンド媒介性変化；およびマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）の活性化の測定が挙げられる。本発明の化合物は、上に掲げた機能的アッセイ、または類似の性質のアッセイのいずれにおいても、5-HT<sub>4</sub>受容体の活性化をアゴナイズまたは増大させ得る。本発明の化合物の5-HT<sub>4</sub>受容体をアゴナイズする量は、代表的に、約1ナノモルから約1000ナノモルの範囲に及ぶ。

【0191】

さらに、本発明の化合物は、新たな5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストを発見するための研究ツールとして使用され得る。本実施形態では、ある試験化合物または一群の試験化合物に対するその5-HT<sub>4</sub>受容体の結合データまたは機能性データが、本発明の化合物についての5-HT<sub>4</sub>受容体の結合データまたは機能性データと比較され、これによって、もしあれば、より優れた結合活性または機能的活性を持つ試験化合物が特定される。本発明のこの局面は、別々の実施形態として、比較データの生成（適切なアッセイを用いる）、および、目的の試験化合物を特定するための試験データの分析を含む。

【0192】

他の性質の中でも、本発明の化合物は、5-HT<sub>4</sub>受容体の強力なアゴニストであり、放射性リガンド結合アッセイにおいて、5-HT<sub>3</sub>受容体と比較して、5-HT<sub>4</sub>受容体サブタイプに対して明確な選択性を示すことが見出されている。さらに、特に言及した本発明の化合物は、ラットモデルにおいて優れた薬物動態特性を実証した。従って、このような化合物は、経口投与すると非常にバイオアベイラビリティが高いと期待される。さらに、これらの化合物は、hERG心臓カリウムチャンネルを発現する単離細胞全体を用いたインビトロのボルテージクランプモデルにおいて、カリウムイオン電流について受容不能なレベルの阻害を示さないことが示された。ボルテージクランプアッセイは、薬剤の、心臓の再分極パターンを変える能力、特に、従来から心臓不整脈と関連付けられているい

わゆるQT延長を起す能力を評価するための承認された前臨床方法である (Caverot et al., Opinion on Pharmacotherapy, 2000, 1, 947 - 73; Fermini et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 2, 439 - 447)。従って、本発明のこれらの化合物を含む薬学的組成物は、受容可能な心臓プロフィールを持つことが期待される。

#### 【0193】

本発明の化合物のこれらの性質ならびにその有用性は、当業者に周知の様々なインビトロおよびインビボのアッセイで実証され得る。代表的アッセイは、以下の実施例においてさらに詳細に説明される。

#### 【実施例】

#### 【0194】

以下の合成実施例および生物学的実施例は、本発明を具体的説明するために提供されるものであり、本発明の範囲を限定するとは決して解釈すべきではない。以下の実施例では、以下の略号は、特に示さない限り、以下の意味を有する。下に定義しない略号は、一般的に受け入れられた意味を有する。

#### 【0195】

Boc = tert - ブトキシカルボニル

(Boc)<sub>2</sub>O = ジ - tert - ブチルジカーボネート

DCM = ジクロロメタン

DMF = N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

EtOAc = 酢酸エチル

mCPBA = m - クロロペル安息香酸

MeCN = アセトニトリル

MTBE = tert - ブチルメチルエーテル

PyBop = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

R<sub>f</sub> = 保持係数

RT = 室温

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン。

#### 【0196】

(二級アミンを含め) 試薬および溶媒は、商業的供給業者 (Aldrich、Fluka、Sigma など) から購入し、それ以上精製することなく用いた。反応を、特に注記しない限り、窒素雰囲気下で行った。反応混合物の進行を、薄層クロマトグラフィー (TLC)、分析用高速液体クロマトグラフィー (分析用 HPLC)、および質量分析によってモニタリングした。分析の詳細は、以下に、反応の特定の実施例において個別に示した。反応混合物を、各反応において特に記載されたとおりに後処理した。共通的には、反応混合物を、抽出およびその他の精製法 (例えば、温度依存性結晶化および溶媒依存性結晶化、ならびに沈澱) によって精製した。さらに、反応混合物は、分取 HPLC によって慣用的に精製した：一般的プロトコールは以下のとおりである。反応生成物の特徴付けを、質量分析および <sup>1</sup>H - NMR 分光分析にて慣用的に行った。NMR 測定では、サンプルを重水素化溶媒 (CD<sub>3</sub>OD、CDCl<sub>3</sub>、または DMSO - d<sub>6</sub>) に溶解し、<sup>1</sup>H - NMR スペクトルを Varian Gemini 2000 機器 (300 MHz) にて標準的観察条件下にて得た。化合物の質量分析による同定を、Perkin Elmer の機器 (PESCIEX API 150 EX) を用いエレクトロスプレーイオン化法 (EIMS) にて行った。

#### 【0197】

(分析用 HPLC についての一般プロトコール)

粗製化合物を、50% MeCN / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA 含有) に 0.5 ~ 1.0 mg / mL 濃度で溶解し、以下の条件を用いて分析した：

カラム：Zorbax Bonus-RP (粒子サイズ 3.5 μm、2.1 × 50 mm)

流速：0.5 mL / 分

移動相：A = 90% MeCN / 10% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA

B = 98% H<sub>2</sub>O / 2% MeCN / 0.1% TFA

勾配：10% A / 90% B (0 ~ 0.5 分)；

10% A / 90% B から 50% A / 50% B まで (線形、0.5 ~ 5 分)

検出器波長：214、254、および 280 nm。

10

#### 【0198】

別の条件を使用する場合は、明示する。

#### 【0199】

(分取 HPLC 精製についての一般プロトコール)

粗製化合物を 50% 酢酸水溶液に 50 ~ 100 mg / mL 濃度で溶解し、ろ過し、以下の処理手順を用いて分画した：

カラム：YMC Pack-Pro C18 (50 a × 20 mm；ID = 5 μm)

流速：40 mL / 分

移動相：A = 90% MeCN / 10% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA

B = 98% H<sub>2</sub>O / 2% MeCN / 0.1% TFA

勾配：30 分かけて 10% A / 90% B から 50% A / 50% B まで (線形)

検出器波長：214 nm。

20

#### 【0200】

(二級アミンの調製)

市販されない二級アミンの調製を以下に例示する：

チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドを、チオモルホリンから、二級アミンを保護 ( Boc )<sub>2</sub>O、MeOH) して N - Boc チオモルホリンとし、酸化 ( mCPBA、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0 ) してスルホンとし、N - Boc 基を脱保護 ( CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) して遊離アミンを得ることによって調製した。 ( m/z ) : [ M + H ]<sup>+</sup>、C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S について：計算値 136.04；実測値 135.9。

30

#### 【0201】

ピペラジンの N - スルホニル誘導体を、N - Boc ピペラジンから、それぞれのスルホニル塩化物 ( iPr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0 ) と反応させ、N - Boc 基を脱保護 ( CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) することによって調製した。1 - メタンスルホニル - ピペラジン：

#### 【0202】

#### 【化52】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>;

中性): δ (ppm) 3.1 (t, 4H), 2.9 (t, 4H), 2.7 (s, 3H).

1 - (メチルスルホニル) - メタンスルホニル - ピペラジン：

40

#### 【0203】

#### 【化52a】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2.90 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.61 (s,

2H).

メタンスルホニルピペラジンをまた、水中で、メタンスルホニルクロリドを過剰なピペラジン (> 2 当量) と反応させることによって調製した。

#### 【0204】

ラセミ形態または単一キラル異性体形態の 3 - アセチルアミノピロリジンを、N<sup>1</sup> - Boc - 3 - アミノピロリジン (ラセミ化合物、3R または 3S) を塩化アセチルで処理 (

50

i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0 )し、N-Boc基を脱保護(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)することによって調製した。3-(アセタミド)ピロリジン:

【0205】

【化53】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; TFA塩): δ (ppm) 4.2 (五重線, 1H), 3.3-

3.1 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8 (br s, 4H).

3-( (R) - 2 - ヒドロキシプロピオンアミド) ピロリジンを、N<sup>1</sup> - Boc - 3 - アミノピロリジンのアミド化 (L - 乳酸、PyBOP、DMF、RT) および N - Boc 基の脱保護 (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) の後、調製した。 (m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> について: 計算値 159.11; 実測値 159.0。

【0206】

【化54】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; TFA塩): δ (ppm) 4.4 (五重線, 1H), 4.1 (q, 1H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.3-

3.2 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.3 (d, 3H).

(3R) - アミノピロリジニンのN<sup>3</sup> - アルカンスルホニル誘導体を、N<sup>1</sup> - Boc - (3R) - アミノピロリジンをプロピオニルスルホニルクロリドまたはシクロヘキシルメチルスルホニルクロリドで処理 (i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0 )し、N - Boc 基を脱保護 (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) することによって得た。

【0207】

3-(N - アセチル - N - メチルアミノ) ピペリジンを、N<sup>3</sup> - Cbz 保護 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (De Costa, B., et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4334 - 43) から、4段階の合成工程により調製した: i) MeI、n-BuLi、THF、-78 から室温; ii) H<sub>2</sub> (1気圧)、10% Pd/C、EtOH; iii) AcCl、i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iv) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。 (m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O について: 計算値 157.13; 実測値 157.2。

【0208】

【化55】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; TFA塩): δ (ppm) 4.6

(m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H).

3-(N - アセチル - アミド) ピペリジンを、3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、N - アセチル化および N - Boc 基の脱保護により調製した。 i) AcCl、i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ii) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。

【0209】

【化56】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD; TFA塩): δ (ppm) 3.9 (m,

1H), 3.3 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.9 (dt, 1H), 2.75 (dt, 1H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.8-1.4 (m, 2H).

3 - アミノピペリジンのN<sup>3</sup> - アルカンスルホニル誘導体を、キラル形態またはラセミ形態の3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルをそれぞれのアルカンスルホニルクロリドと反応 (i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) させ、N - Boc 基を脱保護する (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ことによって合成した。(3S) - 3-(エタンスルホニルアミド) ピペリジン:

【0210】

10

20

30

40

50

## 【化 5 7】

<sup>1</sup>H-NMR

(CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1.29(t, 3H, *J*<sub>1</sub> = 7.4 Hz), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.05 (q, 2H, *J*<sub>1</sub> = 7.4 Hz), 3.27 (m, 2H), 3.40 (d of d(br), 1H), 3.52 (m, 1H).

3 S - メチルスルホニルメタンスルホニルアミド - ピペリジン :

【 0 2 1 1 】

## 【化 5 8】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 2.13-

2.30 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.30 (br d, 1H), 3.74 (m, 1H).

10

3 - (メチルアミノ) - 1 - アセチルピロリジン、3 - (メチルアミノ) - 1 - ベンジルピロリジン (TCI America) から、4 工程で調製した: i) (Boc)<sub>2</sub>O、MeOH, rt; ii) H<sub>2</sub> (1 気圧)、10% Pd/C, EtOH; iii) AcCl、i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iv) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O について: 計算値 143.12; 実測値 143.0。

【 0 2 1 2 】

3 - (メチルアミノ) - 1 - (メタンスルホニルアミノ)ピロリジン、3 - (メチルアミノ) - 1 - ベンジルピロリジンから、4 工程で調製した: i) (Boc)<sub>2</sub>O、MeOH, rt; ii) H<sub>2</sub> (1 気圧)、10% Pd/C, EtOH; iii) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl、i-Pr<sub>2</sub>NEt、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iv) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S について: 計算値 179.08; 実測値 179.2。3R - メチルアミノ - 1 - (メタンスルホニル)ピロリジン、同様に、(3R) - (メチルアミノ) - 1 - ベンジルピロリジンから調製した。

20

【 0 2 1 3 】

テトラヒドロ - 3 - チオフェンアミン - 1, 1 - ジオキシドの誘導体を、Loev, B., J. Org. Chem. 1961, 26, 4394 - 9 のプロトコールに従って 3 - スルホレンをメタノール中の必要な一級アミンと反応 (触媒量の KOH、室温) させることによって調製した。N - メチル - 3 - テトラヒドロチオフェンアミン - 1, 1 - ジオキシド (TFA 塩):

30

【 0 2 1 4 】

## 【化 5 9】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.4 (br

s, 2H), 4.0-3.8 (五重線, 1H), 3.6-3.5 (dd, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.1 (m, 1H).

N - 2 - (1 - ヒドロキシ)エチル - 3 - テトラヒドロチオフェンアミン - 1, 1 - ジオキシド: (m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S について: 計算値 180.07; 実測値 180.2。

40

【 0 2 1 5 】

N - メチル - テトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - アミン - 1, 1 - ジオキシドを、テトラヒドロ - 4H - チオピラン - 4 - オンから調製した: i) MeNH<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>; ii) (Boc)<sub>2</sub>O、MeOH; iii) mCPBA、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0; iv) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S: 計算値 164.07; 実測値 164.9。

【 0 2 1 6 】

## 【化 6 0】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; TFA 塩):  $\delta$  (ppm) 3.4-3.1 (m, 5H), 2.7 (s, 3H), 2.4 (br d, 2H), 2.1 (br m, 2H).

1 - アセチル - 3 - (メチルアミノ) ピペリジンを、 $\text{N}^3$  - Cbz 保護 3 - メチルアミノ - ピペリジンから調製した。i)  $\text{AcCl}$ 、 $\text{i-Pr}_2\text{NEt}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ii)  $\text{H}_2$  (1 気圧)、10% Pd/C, EtOH。

## 【0 2 1 7】

## 【化 6 0 a】

$\text{NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.8-1.6 (m, 4H).

10

1 - (メタンシルホニル) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジンを、 $\text{N}^3$  - Cbz 保護 3 - メチルアミノ - ピペリジンから調製した: i)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $\text{i-Pr}_2\text{NEt}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ii)  $\text{H}_2$  (1 気圧)、10% Pd/C, EtOH。 (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、 $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  について: 計算値 193.10; 実測値 193.0。

## 【0 2 1 8】

## 【化 6 1】

 $^1\text{H-NMR}$ 

20

( $\text{DMSO-d}_6$ ; TFA 塩):  $\delta$  (ppm) 3.4 (dd, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 2H).

ピペラジンの N - 誘導体、例えば、1 - (メトキシカルボニル) ピペラジン、1 - (ジメチルアミノカルボニル) ピペラジン、および 1 - (ジメチルアミノスルホニル) ピペラジンを、ピペラジンをそれぞれ、メチクロロホルメート、ジメチルアミノクロロホルメート、またはジメチルアミノスルファモイルクロリドと反応させることにより調製した。

## 【0 2 1 9】

1 - メチルアミノ - 2 - メチルスルホニルエタンを、メチルアミンをメタノール中のメチルビニルスルホンと反応させることによって得た。

30

## 【0 2 2 0】

N - [2 - (2 - メトキシエチルアミノ) エチル], N - メチル - メタンシルホンアミドを、N - Boc 部分保護エタングアミンから開始して以下の 4 工程の反応を順次行って合成した: i) メチルスルホニルクロリド、トリエチルアミン; ii) MeI、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ; iii) NaH、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン; iv)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 。

## 【0 2 2 1】

メチル 4 - ピペリジニルカルバメートを、 $\text{N}^1$  - Boc 保護 4 - アミノピペリジンをメチルクロロホルメートと反応させ、次いで N - Boc 基を脱保護することによって調製した。

## 【0 2 2 2】

40

4 - ピペリジノール - ジメチルカルバメート、および N - ジメチル - N' - (3 - ピペリジニル) 尿素を、ジメチルカルバモイルクロリドをそれぞれ、N - Boc 保護 4 - ピペリジノールまたは  $\text{N}^1$  - Boc - 3 - アミノピペリジンと反応させることにより調製した。

## 【0 2 2 3】

3 - (メチルアミノ) - 1 - (ジメチルアミノスルホニル) ピロリジンを、3 - (N - メチル - N - Boc - アミノ) ピロリジンをジメチルスルファモイルクロリドと反応させることにより得た。

## 【0 2 2 4】

2 - (3 - ピロリジニル) イソチアゾリジン - 1, 1 - ジオキシドを、 $\text{N}^1$  - Boc 保

50

護 3 - アミノピロリジンをトリエチルアミンの存在下で 3 - クロロプロピルスルホニルクロリドで処理し、次いで、トリフルオロ酢酸で処理して B o c 基を脱保護することによって合成した。

#### 【 0 2 2 5 】

(調製例 1 : ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル)

( a . 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オンの調製 )

濃塩酸 ( 3 0 m L ) を、水中の 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 8 2 . 2 g , 0 . 6 2 2 m o l ) の不均質溶液 ( 1 7 0 m L ) に攪拌しながら加えた。0 (氷浴) に冷却した別のフラスコにおいて、濃塩酸 ( 9 2 m L ) を、水中のベンジルアミン ( 1 0 0 g , 0 . 9 3 3 m o l ) の溶液 ( 3 5 0 m L ) にゆっくりと加えた。2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン溶液を約 2 0 分攪拌し、水 ( 2 5 0 m L ) で希釈し、次に、ベンジルアミン溶液を加え、次いで、水中の 1 , 3 - アセトンジカルボン酸 ( 1 0 0 g , 0 . 6 8 4 m o l ) の溶液 ( 4 0 0 m L ) を加え、次いで、水中のリン酸水素ナトリウム ( 4 4 g , 0 . 3 1 m o l ) の溶液 ( 2 0 0 m L ) を加えた。p H を、4 0 % N a O H を用いて p H 1 ~ p H 約 4 . 5 に調整した。得られた濁った黄白色溶液を一晩攪拌した。次にこの溶液を、5 0 % 塩酸を用いて p H 3 ~ p H 7 . 5 まで酸性とし、8 5 に加熱し、2 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、4 0 % N a O H を用いて p H 1 2 まで塩基性とし、D C M ( 3 × 5 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、減圧濃縮して、粗製の表題中間体を粘性の褐色油状物として得た ( 5 2 g ) 。

#### 【 0 2 2 6 】

メタノール中のこの粗製中間体の溶液 ( 1 0 0 0 m L ) に、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート ( 7 4 . 6 g , 0 . 3 4 2 m o l ) を 0 で加えた。溶液を室温まで温め、一晩攪拌した。減圧下でメタノールを除去し、得られた油状物をジクロロメタン ( 1 0 0 0 m L ) に溶解した。中間体を 1 M H <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 1 0 0 0 m L ) 中に抽出し、そしてジクロロメタン ( 3 × 2 5 0 m L ) で洗浄した。水層を、N a O H 水溶液を用いて p H 1 2 まで塩基性とし、そしてジクロロメタンで抽出した ( 3 × 5 0 0 m L ) 。合わせた有機層を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ろ過し、そして減圧下で濃縮して、表題中間体を粘性の淡褐色油状物として得られた。

#### 【 0 2 2 7 】

#### 【 化 6 2 】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.5-7.2 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.7 (s, 2H,

CH<sub>2</sub>Ph), 3.45 (幅広 s, 2H, CH-NBn), 2.7-2.6 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2.2-2.1 (dd, 2H,

CH<sub>2</sub>CO), 2.1-2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C <sub>1 4</sub> H <sub>1 7</sub> N O について : 計算値 2 1 6 . 1 4 ; 実測値 2 1 6 . 0 。

#### 【 0 2 2 8 】

( b . 3 - オキソ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの調製 )

E t O A c 中の 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 3 - オン ( 7 5 g , 0 . 3 4 8 m o l ) の溶液 ( 3 0 0 m L ) に、E t O A c 中のジ - t e r t - ブチルジカーボネート ( 8 3 . 6 g , 0 . 3 8 3 m o l , 1 . 1 当量 ) の溶液 ( 3 0 0 m L ) を加えた。得られた溶液およびリンス ( 1 0 0 m L E t O A c ) を、窒素流下にて 2 3 g の水酸化パラジウム ( 乾燥基準で 2 0 重量 % 炭素担持 P d 、水で約 5 0 % 湿潤させたもの、例えば P e a r l m a n 触媒 ) を含む、1 L の P a r r の水素添加容器に加えた。反応容器を脱気し ( 減圧と N <sub>2</sub> とを交互に 5 回 ) 、6 0 p s i の H <sub>2</sub> ガスとなるまで加圧した。反応溶液を 2 日間攪拌し、薄層クロマトグラフィーによってモニタリングして反応が完了するまで、必要に応じて H <sub>2</sub> を再充填して H <sub>2</sub> 圧を 6 0 p s i に維持した。次に、

この黒色の溶液を、C e l i t e (登録商標) パッドを通してろ過し、そして減圧濃縮したところ、表題中間体が粘性の黄色から橙色の油状物として定量的に得られた。これを、さらに処理することなく次の工程に用いた。

【 0 2 2 9 】

【 化 6 3 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 4.5 (幅広, 2H, CH-NBoc), 2.7

(幅広, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.4-2.3 (dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.1 (幅広 m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.7-1.6 (dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.5 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{COCON}$ ).

( c . ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの調製 ) 10

メタノール中の前工程の生成物 ( 7 5 . 4 g 、 0 . 3 3 5 m o l ) の溶液 ( 1 L ) に、 $\text{N}_2$  流下で機械的スターラーにて攪拌しながら、ギ酸アンモニウム ( 4 2 2 . 5 g 、 6 . 7 m o l ) 、水 ( 1 1 5 m L ) 、および 6 5 g の活性炭担持パラジウム ( 乾燥基準で 1 0 % 、水で約 5 0 % 湿潤させたもの、D e g u s s a タイプ、E 1 0 1 N E / W ) を加えた。2 4 時間後および 4 8 時間後に、ギ酸アンモニウムの追加分 ( 1 3 2 g 、 2 . 1 m o l ) をそれぞれの時点で加えた。分析用 H P L C でモニタリングして、一旦反応の進行が停止したならば、C e l i t e (登録商標) ( > 5 0 0 g ) を加え、得られた濃厚な懸濁液をろ過し、収集した固体をメタノール ( 約 5 0 0 m L ) で濯いだ。ろ液を合わせ、全てのメタノールが除去されるまで減圧濃縮した。次に、得られた白濁した二相溶液を、最終容量が p H 2 で約 1 . 5 ~ 2 . 0 L となるまで 1 M リン酸で希釈し、ジクロロメタン ( 3 × 7 0 0 m L ) で洗浄した。水層を、4 0 % N a O H 水溶液を用いて p H 1 2 まで塩基性とし、ジクロロメタン ( 3 × 7 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、高真空に暴露したところ、5 2 g ( 7 0 % ) の表題中間体 ( 一般名 N - B o c - エンド - 3 - アミノトロパン ) が白色から淡黄色の固体として残留した。生成物のエンドアミンの、エキソアミンに対する異性体比は、 $^1\text{H} - \text{NMR}$  分析によれば、> 9 9 であった ( 分析用 H P L C によって > 9 6 % 純度 ) 。

【 0 2 3 0 】

【 化 6 4 】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4.2-4.0 ( 幅広 d, 2H, CHNBoc), 3.25 (t, 1H,

$\text{CHNH}_2$ ), 2.1-2.05 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.4 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{OCON}$ ), 1.2-1.1 ( 幅広, 2H).

( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> について : 計算値 2 2 7 . 1 8 ; 実測値 2 2 7 . 2 。分析用 H P L C ( イソクラティック法 ; 5 分間かけて 2 : 9 8 ( A : B ) から 9 0 : 1 0 ( A : B ) ) : 保持時間 = 3 . 6 8 分。

【 0 2 3 1 】

( 調製例 2 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 )

最初に、アセトン ( 2 2 8 . 2 m L 、 3 . 1 1 m o l ) を、水中の 2 - アミノフェニルメタノール ( 2 5 5 . 2 g 、 2 . 0 7 m o l ) と酢酸 ( 3 . 5 6 m L 、 6 2 m m o l ) との攪拌した懸濁液 ( 2 L ) に室温に加えた。4 時間後、この懸濁液を 0 に冷却し、さらに 2 . 5 時間攪拌し、ろ過した。固体を収集し、水で洗浄し、湿潤な固体を冷却し、凍結乾燥したところ、2 , 2 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 3 ] オキサジン ( 3 3 2 . 2 g 、 9 8 % ) が、オフホワイトの固体として得られた。

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

## 【化 6 5】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz):

1.48 (s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.00 (bs, 1H, NH), 4.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.66 (d, 1H, ArH), 6.81 (t, 1H, ArH), 6.96 (d, 1H, ArH), 7.10 (t, 1H, ArH).

THF中の2, 2 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ 1, 3 ] オキサジン ( 125 g、0.77 mol ) の溶液 ( 1 L ) をシンチレーション漏斗にてろ過し、添加漏斗を介して、0 で、THF中の1.0 M LiAlH<sub>4</sub>の攪拌した溶液 ( 800 mL ) に、2.5時間をかけて滴下した。0 で、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>O ( 110 g ) を1.5時間をかけて、ゆっくりとすこしずつ加えて反応をクエンチした。この反応混合物を一晩攪拌し、ろ過し、固体の塩をTHFで十分に洗浄した。ろ液を減圧濃縮したところ、2 - イソプロピルアミノフェニルメタノール ( 120 g、95% ) が黄色油状物として得られた。

10

## 【0233】

## 【化 6 6】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>; 300MHz): 1.24 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.15 (bs, 1H,

OH), 3.61 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.59 (t, 1H, ArH), 6.65 (d, 1H, ArH), 6.99 (d, 1H, ArH), 7.15 (t, 1H, ArH).

二酸化マンガンを ( 85%、182.6 g、1.79 mol ) を、トルエン中の2 - イソプロピルアミノフェニルメタノール ( 118 g、0.71 mol ) の攪拌した溶液 ( 800 mL ) に加え、この反応混合物を117 に4時間加熱した。反応混合物を一晩、室温に冷まし、Celiteパッドにてろ過し、これをトルエンで溶出させた。ろ液を減圧濃縮したところ、2 - イソプロピルアミノベンズアルデヒド ( 105 g、90% ) が橙色油状物として得られた。

20

## 【0234】

## 【化 6 7】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>;

300MHz): 1.28 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.76 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.65 (t, 1H, ArH), 6.69 (d, 1H, ArH), 7.37 (d, 1H, ArH), 7.44 (t, 1H, ArH), 9.79 (s, 1H, CHO).

30

2, 2 - ジメチル - [ 1, 3 ] ジオキサン - 4, 6 - ジオン (一般名メルドラム酸) ( 166.9 g、1.16 mol ) を、0 にて、メタノール中の2 - イソプロピルアミノベンズアルデヒド ( 105 g、0.64 mol )、酢酸 ( 73.6 mL、1.29 mol )、およびエチレンジアミン ( 43.0 mL、0.64 mol ) の攪拌した溶液 ( 1 L ) に加えた。この反応混合物を0 で1時間、次に室温で一晩攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、固体をメタノールで洗浄し、収集したところ、表題中間体1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( 146 g、98% ) がオフホワイトの固体として得られた。

## 【0235】

40

## 【化 6 8】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>;

300MHz): 1.72 (d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.50 (bs, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.44 (t, 1H, ArH), 7.75-7.77 (m, 2H, ArH), 7.82 (d, 1H, ArH), 8.89 (s, 1H, CH).

(調製例3: 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S, 3 R, 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクト - 3 - イル } アミド)

( a. ( 1 S, 3 R, 5 R ) - 3 - [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル ) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3.2.1 ] オクタン - 8

50

- カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製)

塩化チオニル (36.6 mL、0.52 mol) を、85 で、トルエン中の 1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (80 g、0.35 mol) の攪拌した懸濁液 (600 mL) に加え、次いでこの反応混合物を 95 で 2 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷まし、トルエン/水 (1:1) (1 L) 中の (1*S*, 3*R*, 5*R*)-3-アミノ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (78.2 g、0.35 mol) および水酸化ナトリウム (69.2 g、1.73 mol) の激しく攪拌した 2 相溶液に 25 分かけて加えた。1 時間後、層を分離させ、有機相を減圧濃縮した。水相を EtOAc (1 L) で、次に (500 mL) で洗浄し、合わせた有機抽出物を用いて濃縮有機物残渣を溶解した。この溶液を、1 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (500 mL)、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (500 mL)、およびブライン (500 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮したところ、表題中間体 (127.9 g、約 84%) が黄色固体として得られた。

【0236】

【化69】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.47 (s, 9H), 1.67 (d, 6H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 6H), 4.20-4.39 (m, 3H), 5.65 (bs, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.63 (d, 1H).

(b. 1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 { (1*S*, 3*R*, 5*R*)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル } アミドの調製)

TFA (300 mL) を、0 で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 mL) 中の前工程の生成物 (127.9 g) の攪拌した溶液に加えた。この反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。次に、褐色の油状残留物を、激しく攪拌したエーテル液 (3 L) に注いだところ、直ちに固体の沈殿が形成された。この懸濁液を一晩攪拌し、次に固体をろ過により収集し、エーテルで洗浄したところ、表題中間体が、そのトリフルオロ酢酸塩 (131.7 g、2 工程で 86%) として、淡黄色固体として得られた。

【0237】

【化70】

$^1\text{H NMR}$

( $\text{CDCl}_3$ ): 1.68 (d, 6H), 2.10 (d, 2H), 2.33-2.39 (m, 4H), 2.44-2.61 (m, 2H), 4.08 (bs, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.57 (bs, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.38 (bd, 2H), 10.78 (d, 1H).

(調製例 4: 3-ヒドロキシ-3'-{ [1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル] カルボニル } アミノ } スピロ [アゼチジン-1, 8'- (1*S*, 3*R*, 5*R*)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン)

2-プロモメチルオキシラン (10.72 mL、129.5 mmol) を、室温で、エタノール中の 1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 { (1*S*, 3*R*, 5*R*)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イル } アミドトリフルオロ酢酸塩 (14.65 g、43.2 mmol) の攪拌した溶液 (150 mL) に加えた。この反応混合物を 36 時間攪拌し、その時点で、固体沈殿が形成された。この固体をろ過により収集し、エタノール (70 mL) で洗浄したところ、表題中間体が、臭化物塩 (8.4 g) として得られた。(m/z):  $[\text{M}]^+$ 、 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$  について: 計算値 396.23; 実測値 396.5。保持時間 (分析用 HPLC: 5 分間で 2~50% MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$ ) = 4.13 分。

【0238】

(調製例 5: 3-メトキシ-3'-{ [1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル] カルボニル } アミノ } スピロ [アゼチジン-1, 8'- (1*S*

, 3 R, 5 R) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン)

カリウム - tert - ブトキシド ( 1 . 63 g、14 . 5 mmol ) を、室温で、ジクロロメタン中の 3 - ヒドロキシ - 3' - { [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ } スピロ [ アゼチジン - 1 , 8' - ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタンプロミド ( 3 . 45 g、7 . 25 mmol ) の攪拌した懸濁液 ( 100 mL ) に加えた。2 分後、ヨウ化メチル ( 0 . 477 mL、7 . 61 mmol ) をこの反応混合物に加えた。30 分後、水 ( 2 mL ) を加えて反応を停止させ、反応混合物を減圧濃縮した。残留物を、ごく少ない容量の酢酸 / 水 ( 1 : 1 ) に溶解し、分取 HPLC にて精製したところ、表題中間体が、トリフルオロ酢酸塩 ( 2 . 1 g ) として得られた。 ( m / z ) : [ M ]<sup>+</sup>、C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> について : 計算値 410 . 24 ; 実測値 410 . 5。保持時間 ( 分析用 HPLC : 5 分間かけて 2 ~ 50 % MeCN / H<sub>2</sub>O ) = 4 . 36 分。

10

【 0239 】

( 調製例 6 : 3 - ( メチルアミノカルボニルオキシ ) - 3' - { [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ } スピロ [ アゼチジン - 1 , 8' - ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ] )

2 . 0 mL の DMF ( 125 mg / mL、4 . 2 mmol ) 中のメチルイソシアネートを、DMF 中の 3 - ヒドロキシ - 3' - { [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ } スピロ [ アゼチジン - 1 , 8' - ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ] ( 2 . 0 g、4 . 2 mmol )、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 73 mL、4 . 2 mmol ) ( 40 mL ) に加えた。触媒量のカリウム - tert - ブトキシド ( 1 重量 % ) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。さらに 4 . 2 mmol のメチルイソシアネートおよび N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、さらに 16 時間攪拌して反応を完了させた。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体を粗製生成物 ( 2 . 1 g ) として使用した。 ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup>、C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> について : 計算値 453 . 25 ; 実測値 453 . 2。保持時間 ( 分析用 HPLC : 6 分間かけて 10 ~ 70 % MeCN / H<sub>2</sub>O ) = 2 . 38 分。

20

【 0240 】

30

【 化 71 】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1.62 (d, 6H), 2.16 (m, 2H), 2.00 (br d, 3H), 2.40-2.57 (m, 6H), 4.09 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.26 (q, 1H), 4.53 (br s, 1H), 5.22 (br s, 1H), 7.00 (br m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 10.90 (d, 1H).

( 実施例 1 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミドの合成 )

40

ピペラジン N - メチルスルホンアミド / トリフルオロ酢酸 ( 1 . 23 g、4 . 41 mmol ) を、メタノール中の 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド / トリフルオロ酢酸 ( 2 . 00 g、4 . 41 mmol ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 46 mL、19 . 85 mmol ) の攪拌した溶液 ( 50 mL ) に加えた。次いで、1 , 3 - ジブromoプロパノール ( 0 . 45 mL、4 . 41 mmol ) を加え、この反応混合物を 75 ° で 16 時間加熱し、その時点で、さらなる量のピペラジンスルホンアミド / TFA ( 798 mg、2 . 87 mmol ) および 1 , 3 - ジブromoプロパノール ( 0 . 29 mL、2 . 87 mmol ) を加え、この反応混合物を 75 ° でさらに 2 時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、50 % 酢酸水溶液 ( 8 mL ) で希釈し

50

、分取 H P L C ( 5 ~ 3 2 % の勾配 ) で精製したところ、表題化合物 ( 7 7 0 m g ) が白色固体として得られた。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S について: 計算値 5 6 0 . 2 9 ; 実測値 5 6 0 . 2。保持時間 ( 分析用 H P L C : 6 分間かけて 2 ~ 4 0 % M e C N / H<sub>2</sub>O ) = 4 . 0 5 分。

【 0 2 4 1 】

【 化 7 2 】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1.62 (d,

6H), 2.16 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.38 (br s, 4H), 3.51 (br s, 4H), 4.09 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.26 (q, 1H), 4.53 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 11.00 (d, 1H).

10

( 実施例 2 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ] プロピル } - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル ) アミドの合成 )

ピペラジン N - メチルスルホンアミドの代わりにピペラジン N - イソプロピルスルホンアミドを用いて実施例 1 の手順に従って表題化合物を調製した。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S : 計算値 5 8 8 . 3 2 ; 実測値 5 8 8 . 4。保持時間 ( 分析用 H P L C : 6 分間かけて 5 ~ 7 5 % M e C N / H<sub>2</sub>O ) = 2 . 1 6 分。

【 0 2 4 2 】

【 化 7 3 】

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm)

1.22 (d, 6H), 1.62 (d, 6H), 2.16 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 6H), 3.08 (m, 2H), 3.38 (br s, 4H), 3.51 (br s, 4H), 4.09 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.26 (q, 1H), 4.41 (br s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 2H).

( 実施例 3 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ] プロピル } - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル ) アミドの代替合成 )

ピペラジン N - イソプロピルスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩 ( 1 2 8 m g、0 . 4 2 m m o l ) を、エタノール中の 3 - ヒドロキシ - 3 ' - { [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル - カルボニル ] アミノ } スピロ [ アゼチジン - 1 , 8 ' - ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ] ( 1 0 0 m g、0 . 2 1 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 1 m L、0 . 6 3 m m o l ) の溶液 ( 1 0 m L ) に溶解した。この反応混合液を、加熱ブロックにて 1 0 0 ° で 3 時間振盪した。次に、これを減圧濃縮し、5 0 % 酢酸水溶液 ( 7 . 5 m L ) で希釈し、分取 H P L C ( 2 ~ 4 0 % の勾配 ) で精製したところ、表題化合物 ( 9 3 m g ) が白色固体として得られた。

【 0 2 4 3 】

( 実施例 4 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 λ<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル ) アミドの合成 )

ピペラジン N - イソプロピルスルホンアミドをチオモルホリン - 1 , 1 - ジオキシドで置き換え、実施例 3 の手順に従って表題化合物を調製した。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S について: 計算値 5 3 1 . 2 7 ; 実測値 5 3 1 . 3。保持時間 ( 分析用 H P L C : 6 分間かけて 2 ~ 5 0 % M e C N / H<sub>2</sub>O ) = 3 . 6 0 分。

【 0 2 4 4 】

( 実施例 5 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボ

50

ン酸{(1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル}アミドの合成)

N - アセチルピペラジン(0.16 mmol)を、エタノール中の3 - メトキシ - 3' - {[1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル - カルボニル]アミノ}スピロ[アゼチジン - 1, 8' - (1S, 3R, 5R) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン](42 mg, 0.08 mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.056 mL, 0.32 mmol)の溶液(1 mL)に溶解した。この反応混合液を、加熱ブロックにて80 で16時間振盪した。反応混合液を減圧濃縮し、50%酢酸水溶液(1.5 mL)で希釈し、分取HPLC(5~32%の勾配)で精製したところ、表題化合物が得られた。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>について: 計算値538.34; 実測値538.4。保持時間(分析用HPLC: 4分間かけて5~65% MeCN/H<sub>2</sub>O) = 2.12分。

#### 【0245】

(実施例6: 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸{(1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (4 - メタンスルホニルメタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル}アミドの合成)

N - アセチルピペラジンをピペラジンN - (1 - メチルスルホニル)メタンスルホンアミドで置き換え、実施例5の手順に従って表題化合物を調製した。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>について: 計算値652.29; 実測値652.2。保持時間(分析用HPLC: 4分間かけて5~65% MeCN/H<sub>2</sub>O) = 2.31分。

#### 【0246】

(実施例7: 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸{(1S, 3R, 5R) - 8 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - 1λ<sup>6</sup> - チオモルホリン - 4 - イル) - 2 - メトキシプロピル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル}アミドの合成)

N - アセチルピペラジンをチオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドで置き換え、実施例5の手順に従って表題化合物を調製した。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sについて: 計算値545.28; 実測値545.2。保持時間(分析用HPLC: 4分間かけて5~65% MeCN/H<sub>2</sub>O) = 2.53分。

#### 【0247】

(実施例8: 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸{(1S, 3R, 5R) - 8 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル)プロピル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクト - 3 - イル}アミドの合成)

(a. (S) - 1 - クロロ - 3 - (4 - メタンスルホニル - 1 - ピペラジニル) - 2 - プロパノール)

(S) - エピクロロヒドリン(48.0 mL, 0.612 mol)を、エタノール中のピペラジンN - メチルスルホンアミド(87.3 g, 0.532 mol)の溶液(1.33 L)に、攪拌下、室温で加えた。この反応混合物を18時間攪拌し、形成された白色固体沈殿をろ過収集し、エタノールで洗浄したところ、(S) - 1 - クロロ - 3 - (4 - メチルスルホニル - 1 - ピペラジニル) - 2 - プロパノール(107.76 g)が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sについて: 計算値257.07; 実測値257.2。

#### 【0248】

#### 【化74】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ (ppm) 2.37 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.86

(s, 3H), 3.09 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.09 (d, 1H).

10

20

30

40

50

( b . ( S ) - 1 - メチルスルホニル - 4 - ( オキシラニルメチル ) ピペラジンの調製 )

80% THF 水溶液 ( 1500 mL ) に溶解した、前工程生成物 ( 118.13 g、0.461 mol ) の溶液に、激しく攪拌しながら、0 で水酸化ナトリウム ( 22.15 g、0.534 mol ) を加えた。この反応混合物を90分攪拌し、そして層が分かれた。有機層を減圧濃縮し、ジクロロメタン ( 1500 mL ) で希釈し、先に分離された水層と1M NaOHとの混合液 ( 500 mL ) で洗浄した。有機層をさらに1M NaOH ( 500 mL ) およびブライン ( 500 mL ) で洗浄し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、ろ過し減圧濃縮したところ、表題中間体 ( 90.8 g ) が白色結晶状固体として得られた。この生成物を、高温の、EtOAcおよびヘキサンの1:1混合液 ( 800 mL ) から再結晶させたところ、43.33 gの純粋なエポキシドが得られた。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>、 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ について: 計算値221.10; 実測値221.3。

【0249】

【化75】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

δ (ppm) 2.22 (dd, 1H), 2.45-2.60 (m, 5H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.11 (m, 4H).

( c . 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミドの合成 )

エタノール中の ( S ) - 1 - メチルスルホニル - 4 - ( オキシラニルメチル ) ピペラジン ( 69.4 g、0.316 mol ) の懸濁液 ( 980 mL ) を、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ( 100 g、0.295 mol ) に加え、この反応混合物を80 で18.5時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷まし、減圧濃縮した。この泡状の固体を、アセトニトリルと水 ( 860 mL / 940 mL ) の混合液に懸濁させ、加熱し、均一となるまで超音波処理した。溶液を高温のままろ過し、ろ液を放置して5 まで冷却させた。結晶が形成され、ろ過によって収集したところ、表題化合物 ( 122 g ) が、白色結晶状固体として得られた。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>、 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ について: 計算値560.29; 実測値560.5。保持時間 ( 分析用 HPLC : 6分間かけて2 ~ 40% MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$  ) = 4.05分。

【0250】

【化76】

<sup>1</sup>H-NMR

( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz): δ (ppm) 1.68 (d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.73-1.76 (br d, 2H), 2.10 (br s, 4H, 2 x  $\text{CHCH}_2$ ), 2.28 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H), 2.42 (dd, 1H), 2.47-2.53 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.85 (s, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.24 (t, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.29 (br s, 1H, CHN), 3.36 (br s, 1H, CHN), 3.86 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 4.19 (t, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.50 (br s, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.34 (t, 1H, ArH), 7.72 (m, 1H, ArH), 7.83 (m, 2H, 2 x ArH), 8.76 (s, 1H, C=O). <sup>13</sup>C-NMR

( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100MHz): δ (ppm) 19.8 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.7, 26.8 (2つの t), 34.3 (q,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 37.2 (t), 42.5 (d), 46.9 (t), 54.3 (t), 58.3 (t), 60.2, 60.9 (2つの d), 63.6 (t), 68.5 (d), 116.5 (d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 121.7, 122.4 (2つの s), 124.1, 132.4, 133.9 (3つの d), 141.4 (s), 144.7 (d), 164.0, 164.4 (2つの s, 2 x C=O).

( 実施例 9 : 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミドの合成 )

( a . ( R ) - 1 - クロロ - 3 - ( 4 - メチルスルホニル - 1 - ピペラジニル ) - 2 - プロパノール )

( R ) - エピクロロヒドリン ( 3 . 1 0 m L , 3 9 . 5 m o l ) を、エタノール中のピペラジンスルホンアミドトリフルオロ酢酸 ( 1 0 . 0 g , 3 5 . 9 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 6 . 2 6 m L , 3 5 . 9 m m o l ) の攪拌した溶液 ( 1 5 0 m L ) に、室温で加えた。この反応混合物を 1 8 時間攪拌し、追加量の ( R ) - エピクロロヒドリン ( 0 . 2 8 m L , 3 . 6 m m o l ) を加え、さらに 3 時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、白色固体をエタノール ( 1 5 0 m L ) に懸濁し、2 日間攪拌した。固体をろ過収集し、冷却エタノールで洗浄したところ、( R ) - 1 - クロロ - 3 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジニル ) - 2 - プロパノール ( 5 . 6 9 g ) が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S について：計算値 2 5 7 . 0 7 ; 実測値 2 5 7 . 2。

【 0 2 5 1 】

【 化 7 7 】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2.37 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 3.55 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.09 (d, 1H).

( b . ( R ) - 1 - メチルスルホニル - 4 - ( オキシラニルメチル ) ピペラジンの調製 )

8 0 % T H F 水溶液中の前工程生成物 ( 5 . 6 9 g , 2 2 . 2 m o l ) の激しく攪拌した溶液 ( 1 8 0 m L ) に、水酸化ナトリウム ( 1 . 0 7 g , 2 6 . 7 m o l ) を加えた。この反応混合物を 3 5 分攪拌し、減圧下で約 5 0 m L まで濃縮し、クロロホルム ( 2 0 0 m L ) で希釈し、1 M N a O H ( 2 x 7 0 m L ) およびブライン ( 7 0 m L ) で洗浄した。有機層を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> )、ろ過し減圧濃縮したところ、表題中間体 ( 4 . 3 5 g ) が白色結晶状固体として得られた。この生成物を、高温の E t O A c / ヘキサン ( 1 : 1 , 8 0 0 m L ) から再結晶させたところ、純粋エポキシド ( 2 . 6 2 g ) が得られた。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S について：計算値 2 2 1 . 1 0 ; 実測値 2 2 1 . 3。

【 0 2 5 2 】

【 化 7 8 】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2.22 (dd, 1H), 2.45-2.60 (m, 5H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.11 (m, 4H).

( c . 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミドの合成 )

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド ( 1 . 4 9 g , 4 . 3 8 m m o l ) を、トルエン中の ( R ) - 1 - メチルスルホニル - 4 - ( オキシラニルメチル ) ピペラジン ( 9 6 4 m g , 4 . 3 8 m m o l ) の攪拌した溶液 ( 2 0 m L ) に加え、この反応混合物を 9 8 で 1 5 時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、5 0 % 酢酸水溶液 ( 1 2 m L ) で希釈し、分取 H P L C ( 5 ~ 3 0 % の勾配 ) で精製したところ、表題化合物 ( 4 9 2 m g ) が白色固体として得られた。( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup>、C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S について：計算値 5 6 0 . 2 9 ; 実測値 5 6 0 . 2。保持時間 ( 分析用 H P L C : 6 分間かけて 2 ~ 4 0 % M e C N / H <sub>2</sub> O ) = 4 . 0 5 分。

【 0 2 5 3 】

## 【化 7 9】

<sup>1</sup>H-NMR

(CD<sub>3</sub>OD): δ (ppm) 1.62 (d, 6H), 2.16 (m, 2H), 2.40-2.57 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 3.38 (br s, 4H), 3.51 (br s, 4H), 4.09 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.26 (q, 1H), 4.53 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 11.00 (d, 1H).

(実施例 10: メチルカルバミン酸 2 - { (1S, 3R, 5R) - 3 - [ (1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } - 1 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル - メチル) エチルエステルの合成)

ピペラジン N - メチルスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩 (0.20 mmol) を、DMF 中の 3 - (メチルアミノカルボニルオキシ) - 3' - { [ 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル - カルボニル ] アミノ } スピロ [ アゼチジン - 1, 8' - (1S, 3R, 5R) - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン ] (45.4 mg, 0.10 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.087 mL, 0.50 mmol) の溶液 (1 mL) に溶解した。この反応混合液を、加熱ブロックにて 85 °C で 16 時間振盪した。この反応混合物を減圧濃縮し、50 % 酢酸水溶液 (7.5 mL) で希釈し、分取 HPLC (2 ~ 50 % の勾配) で精製したところ、表題化合物 (24 mg) が白色固体として得られた。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S について: 計算値 617.31; 実測値 617.2。保持時間 (分析用 HPLC: 6 分間かけて 2 ~ 50 % MeCN / H<sub>2</sub>O) = 3.82 分。

## 【0254】

(実施例 11: メチルカルバミン酸 1 - (4 - ジメチルカルバモイルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - { (1S, 3R, 5R) - 3 - [ (1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステルの合成)

ピペラジン N - メチルスルホンアミドを 1 - (ジメチルカルバモイル) ピペラジンで置き換え、実施例 10 の手順に従って表題化合物を調製した。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> について: 計算値 610.37; 実測値 610.4。保持時間 (分析用 HPLC: 4 分間かけて 2 ~ 65 % MeCN / H<sub>2</sub>O) = 2.67 分。

## 【0255】

(実施例 12: メチル - カルバミン酸 1 - [ 3 - (アセチルメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルメチル ] - 2 - { (1S, 3R, 5R) - 3 - [ (1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステルの合成)

ピペラジン N - メチルスルホンアミドを 3 - (N - アセチル - N - メチルアミノ) ピロリジンで置き換え、実施例 10 の手順に従って表題化合物を調製した。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> について: 計算値 595.36; 実測値 595.4。保持時間 (分析用 HPLC: 4 分間かけて 5 ~ 65 % MeCN / H<sub>2</sub>O) = 2.63 分。

## 【0256】

(実施例 13: メチル - カルバミン酸 1 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - { (1S, 3R, 5R) - 3 - [ (1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } エチルエステルの合成)

ピペラジン N - メチルスルホンアミドを N - アセチルピペラジンで置き換え、実施例 10 の手順に従って表題化合物を調製した。(m/z): [M + H]<sup>+</sup>、C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> について: 計算値 581.35; 実測値 581.2。保持時間 (分析用 HPLC: 4 分間かけて 5 ~ 65 % MeCN / H<sub>2</sub>O) = 2.20 分。

## 【0257】

10

20

30

40

50

(実施例 14: メチル - カルバミン酸 (R) - 2 - { (1S, 3R, 5R) - 3 - [ (1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニル) アミノ ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 8 - イル } - 1 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イルメチル) エチルエステルの合成)

トルエン中の 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [ (R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メタンスルホニルピペラジン - 1 - イル) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクト - 3 - イル } アミド (実施例 9) (400 mg、0.71 mmol) の溶液 (10 mL) に、メチルイソシアネート (41 mg、7.1 mmol) を加えた。この反応混合物を密栓し、加熱ブロックにて 110 で 16 時間振盪した。反応混合物を減圧濃縮し、50% 酢酸水溶液 (7.5 mL) で希釈し、分取 HPLC (5 - 10 - 40% の勾配) で精製したところ、表題化合物 (110 mg) が白色固体として得られた。(m/z): [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S について: 計算値 617.31; 実測値 617.4。保持時間 (分析用 HPLC: 6 分間かけて 10 ~ 70% MeCN / H<sub>2</sub>O) = 2.40 分。

【0258】

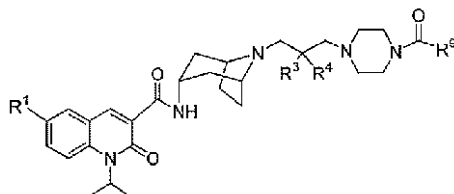
(実施例 15: 本発明の化合物)

実施例 1 ~ 14 の手順、およびその変法を用いて、表 I から XXVIIII の化合物を調製し、質量分析でその特性を解明した。純粋な立体異性体として調製された化合物を含む表では、星印でマークした炭素原子における不斉性は、星印題のカラムに示される。表 I から XXVIIII の化合物において、キノリノン - カルボキサミド基は、アザビシクロオクタン基に対してエンド形態を取る。

【0259】

【表 1】

表 I

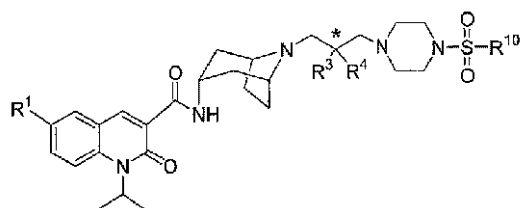


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>  | R <sup>9</sup>  | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H               | 2-フラニル          | C <sub>32</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 580.35                    | 580.3                     |
| 2   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 524.33                    | 524.4                     |
| 3   | H               | OH                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 538.34                    | 538.4                     |
| 4   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 538.34                    | 538.4                     |
| 5   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | 2-フラニル          | C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> | 651.39                    | 651.4                     |
| 6   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> | 595.36                    | 595.4                     |
| 7   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> | 581.35                    | 581.2                     |
| 8   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | 2-フラニル          | C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 594.37                    | 594.4                     |
| 9   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 538.34                    | 538.4                     |
| 10  | F               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>4</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 542.32                    | 542.2                     |
| 11  | F               | OH                                    | H               | 2-フラニル          | C <sub>32</sub> H <sub>4</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 598.34                    | 598.4                     |

【0260】

【表 2】

表 II

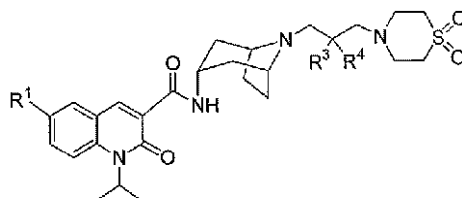


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>  | R <sup>10</sup>                                 | * | 分子式                                                                            | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 560.29                    | 560.2                     |
| 2   | H               | OH                                    | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   |   | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 574.31                    | 574.2                     |
| 3   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>2</sub> cyclohexyl                      |   | C <sub>34</sub> H <sub>51</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 642.37                    | 642.4                     |
| 4   | H               | OH                                    | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 588.32                    | 588.4                     |
| 5   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 574.31                    | 574.5                     |
| 6   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |   | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>   | 638.27                    | 638.2                     |
| 7   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 | R | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 560.29                    | 560.5                     |
| 8   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 | S | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 560.29                    | 560.5                     |
| 9   | Br              | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 | S | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 638.20                    | 638.0                     |
| 10  | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S                | 631.33                    | 631.2                     |
| 11  | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H               | CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>   | 652.29                    | 652.2                     |
| 12  | H               | OH                                    | H               | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                 |   | C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 628.28                    | 628.2                     |
| 13  | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S                | 617.31                    | 617.2                     |
| 14  | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>3</sub>                                 | S | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S                | 617.31                    | 617.4                     |
| 15  | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>3</sub>                                 | R | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S                | 617.31                    | 617.4                     |
| 16  | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 574.31                    | 574.4                     |
| 17  | F               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S               | 578.28                    | 578.2                     |
| 18  | H               | CH <sub>2</sub> OH                    | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>29</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S                | 574.31                    | 574.5                     |

【 0 2 6 1 】

【表 3】

表 III

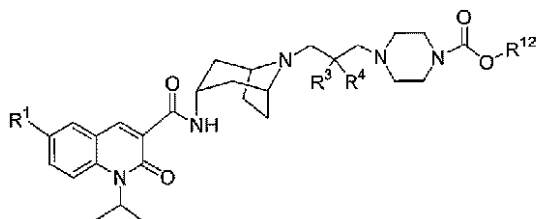


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | 分子式                                                              | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 531.27                    | 531.3                     |
| 2   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 545.28                    | 545.2                     |
| 3   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S  | 602.30                    | 602.2                     |
| 4   | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H              | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S  | 595.36                    | 595.4                     |
| 5   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 545.28                    | 545.2                     |
| 6   | F               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 549.26                    | 549.2                     |
| 7   | H               | CH <sub>2</sub> OH                    | H              | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 545.28                    | 545.3                     |

【 0 2 6 2 】

【 表 4 】

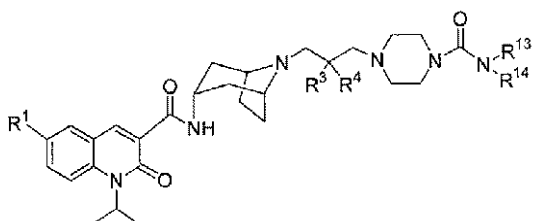
表 IV



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>  | R <sup>12</sup>               | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | OH                                    | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 554.34                    | 554.3                     |
| 2   | H              | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>               | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 540.32                    | 540.4                     |
| 3   | H              | OH                                    | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 554.34                    | 554.2                     |
| 4   | H              | OCH <sub>3</sub>                      | H               | CH <sub>3</sub>               | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 554.34                    | 554.2                     |
| 5   | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | CH <sub>3</sub>               | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> | 611.36                    | 611.4                     |
| 6   | H              | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>3</sub>               | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> | 597.34                    | 597.2                     |

【 0 2 6 3 】

【 表 5 】

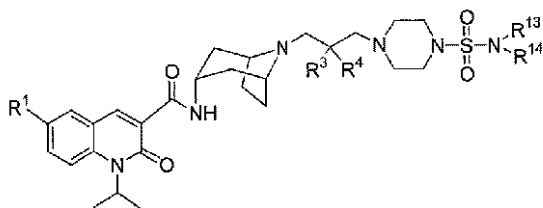


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | 分子式                                                            | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>  | 553.35                    | 553.2                     |
| 2   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>  | 567.37                    | 567.4                     |
| 3   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>33</sub> H <sub>49</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>  | 624.39                    | 624.4                     |
| 4   | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>  | 610.37                    | 610.4                     |
| 5   | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H              | CH <sub>3</sub> | H               | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub>  | 596.36                    | 596.2                     |
| 6   | H               | OH                                    | H              | H               | H               | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>  | 525.32                    | 525.2                     |
| 7   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | H               | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>  | 539.34                    | 539.2                     |
| 8   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>  | 567.37                    | 567.4                     |
| 9   | F               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> | 571.34                    | 571.4                     |
| 10  | F               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | H               | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> | 557.31                    | 557.2                     |

【 0 2 6 4 】

【表 6】

表 VI

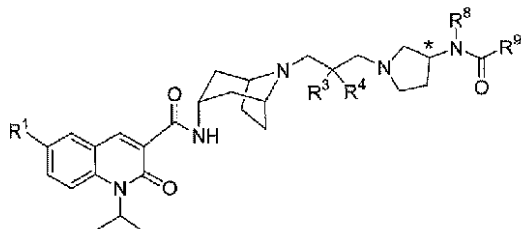


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | 分子式                                                              | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S  | 589.32                    | 589.4                     |
| 2   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S  | 603.34                    | 603.4                     |
| 3   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>49</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> S  | 660.36                    | 660.2                     |
| 4   | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub> S  | 646.34                    | 646.4                     |
| 5   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S  | 603.34                    | 603.4                     |
| 6   | F               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 607.31                    | 607.2                     |

【 0 2 6 5 】

【表 7】

表 VII

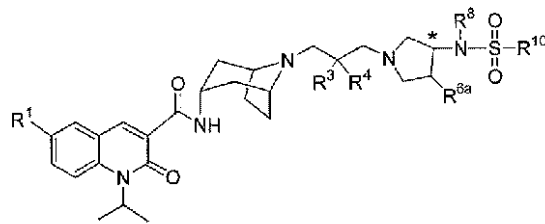


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>                | R <sup>9</sup>        | * | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34                    | 538.3                     |
| 2   | H               | OH                                    | H               | H                             | CH <sub>3</sub>       | R | C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.4                     |
| 3   | H               | OH                                    | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 552.36                    | 552.4                     |
| 4   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 552.36                    | 552.3                     |
| 5   | H               | OH                                    | H               | H                             | CF <sub>3</sub>       | R | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 578.30                    | 578.2                     |
| 6   | H               | OH                                    | H               | H                             | CF <sub>3</sub>       |   | C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 578.30                    | 578.2                     |
| 7   | H               | OH                                    | H               | H                             | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.4                     |
| 8   | H               | OH                                    | CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 566.37                    | 566.4                     |
| 9   | H               | OH                                    | H               | H                             | CH(OH)CH <sub>3</sub> |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 554.34                    | 554.4                     |
| 10  | H               | OCF <sub>3</sub>                      | H               | H                             | CF <sub>3</sub>       | S | C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 592.31                    | 592.2                     |
| 11  | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 623.39                    | 623.4                     |
| 12  | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 595.36                    | 595.4                     |
| 13  | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 552.36                    | 552.4                     |
| 14  | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | H                             | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34                    | 538.4                     |
| 15  | F               | OH                                    | H               | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>       |   | C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>               | 556.33                    | 556.2                     |

【 0 2 6 6 】

【表 8】

表 VIII

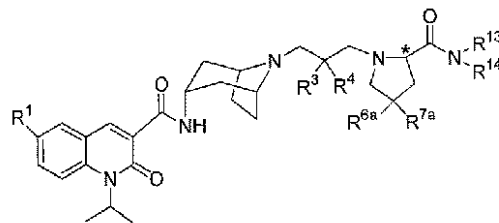


| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>6a</sup> | R <sup>8</sup>  | R <sup>10</sup>                                 | * | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub>                                 | R | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 560.29                    | 560.2                     |
| 2   | H              | OH                                    | H              | H               | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | R | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 574.31                    | 574.3                     |
| 3   | H              | OH                                    | H              | H               | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | R | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 588.32                    | 588.2                     |
| 4   | H              | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | R | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> | 638.27                    | 638.2                     |
| 5   | H              | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>2</sub> シクロヘキシル                         | R | C <sub>34</sub> H <sub>51</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 642.37                    | 642.3                     |
| 6   | H              | OH                                    | H              | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 574.31                    | 574.2                     |
| 7   | H              | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 560.29                    | 560.2                     |
| 8   | H              | OCH <sub>3</sub>                      | H              | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 588.32                    | 588.4                     |
| 9   | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S              | 645.35                    | 645.4                     |
| 10  | H              | OH                                    | H              | (S)-OH          | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 | S | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S              | 590.30                    | 590.2                     |

【 0 2 6 7 】

【表 9】

表 IX

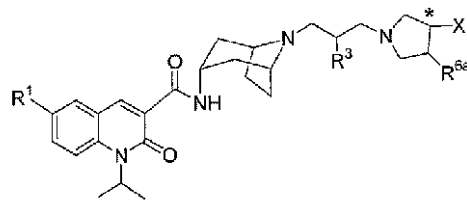


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>  | R <sup>6a</sup> , R <sup>7a</sup> | R <sup>13</sup>               | R <sup>14</sup>               | * | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H               | H, H                              | H                             | H                             | R | C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 510.31                    | 510.3                     |
| 2   | H               | OH                                    | H               | H, H                              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | S | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34                    | 538.3                     |
| 3   | H               | OH                                    | H               | F, F                              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | S | C <sub>32</sub> H <sub>45</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 602.35                    | 602.4                     |
| 4   | H               | OH                                    | H               | H, H                              | H                             | H                             | S | C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 510.31                    | 510.4                     |
| 5   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H               | H, H                              | H                             | H                             | R | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.5                     |
| 6   | H               | OH                                    | CH <sub>3</sub> | H, H                              | H                             | H                             | R | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.4                     |
| 7   | H               | OH                                    | CH <sub>3</sub> | H, H                              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | R | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 552.36                    | 552.4                     |
| 8   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H, H                              | H                             | H                             | R | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 581.35                    | 581.4                     |
| 9   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | H, H                              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | S | C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 609.38                    | 609.4                     |
| 10  | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H               | H, H                              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | R | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 595.36                    | 595.4                     |
| 11  | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | H, H                              | H                             | H                             | S | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.4                     |
| 12  | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H               | H, H                              | H                             | H                             | R | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.4                     |
| 13  | F               | OH                                    | H               | H, H                              | H                             | H                             | R | C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>               | 528.30                    | 528.2                     |
| 14  | F               | OH                                    | H               | H, H                              | H                             | H                             | S | C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>               | 528.30                    | 528.2                     |

【 0 2 6 8 】

【表 10】

表 X

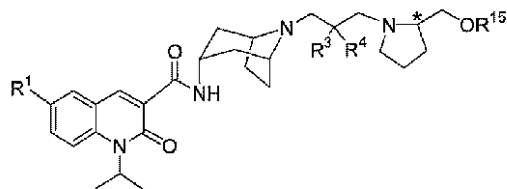


| No. | R¹  | R³   | R⁶ᵃ    | X                          | * | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----|------|--------|----------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H   | OH   | H      | NHC(O)OCH₃                 |   | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 540.32                    | 540.4                     |
| 2   | H   | OH   | H      | N(CH₃)C(O)OCH₃             |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 554.34                    | 554.2                     |
| 3   | H   | OH   | (S) OH | N(CH₃)C(O)OCH₃             | S | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>   | 570.33                    | 570.4                     |
| 4   | H   | OH   | H      | OC(O)N(CH₃)₂               |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 554.34                    | 554.2                     |
| 5   | F   | OH   | H      | OC(O)N(CH₃)₂               |   | C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>  | 572.33                    | 572.2                     |
| 6   | H   | OH   | H      | NHSO₂N(CH₃)₂               | R | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 589.32                    | 589.3                     |
| 7   | H   | OH   | H      | N(CH₃)SO₂N(CH₃)₂           |   | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 603.34                    | 603.2                     |
| 8   | H   | OH   | H      | NHSO₂N(CH₃)₂               |   | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 589.32                    | 589.2                     |
| 9   | H   | OH   | H      | NHC(O)N(CH₃)₂              |   | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 553.35                    | 553.4                     |
| 10  | H   | OH   | H      | N(CH₃)C(O)N(CH₃)₂          |   | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 553.35                    | 553.4                     |
| 11  | H   | OCH₃ | H      | N(CH₃)C(O)N(CH₃)₂          |   | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 581.38                    | 581.4                     |
| 12  | H   | OH   | (S) OH | N(CH₃)C(O)N(CH₃)₂          | S | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>   | 583.36                    | 583.4                     |
| 13  | CH₃ | OH   | H      | N(CH₃)C(O)N(CH₃)₂          |   | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 581.38                    | 581.4                     |
| 14  | F   | OH   | H      | N(CH₃)C(O)N(CH₃)₂          |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub>  | 585.36                    | 585.4                     |
| 15  | H   | OH   | H      | NH₂                        | S | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 510.35                    | 510.3                     |
| 16  | H   | OH   | H      | NH₂                        | R | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 510.35                    | 510.3                     |
| 17  | H   | OH   | H      | 2-ピリジニル                    |   | C <sub>32</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 544.33                    | 544.4                     |
| 18  | H   | OH   | H      | 1,1-ジオキソ-<br>インチアゾリジン-2-イル |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 586.31                    | 586.3                     |

【 0 2 6 9 】

【表 11】

表 XI

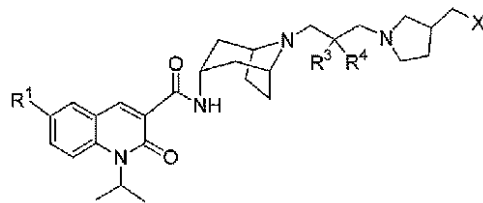


| No. | R¹ | R³           | R⁴ | R¹⁵ | * | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----|--------------|----|-----|---|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H  | OH           | H  | H   | S | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 497.31                    | 497.3                     |
| 2   | H  | OH           | H  | CH₃ | S | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 511.33                    | 511.3                     |
| 3   | H  | OC(O)N(CH₃)₂ | H  | H   | S | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 568.35                    | 568.4                     |
| 4   | H  | OC(O)N(CH₃)₂ | H  | CH₃ | S | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 582.37                    | 582.4                     |

【 0 2 7 0 】

【表 1 2】

表 XII

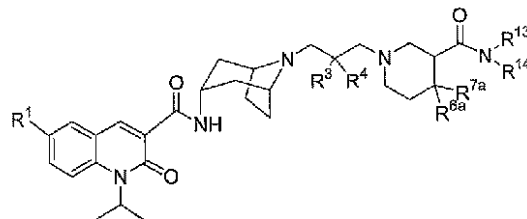


| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | X                                                                 | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | OH             | H              | NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 574.31                    | 574.3                     |
| 2   | H              | OH             | H              | NHSO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 588.32                    | 588.3                     |
| 3   | H              | OH             | H              | NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> | 652.29                    | 652.2                     |
| 4   | H              | OH             | H              | NHC(O)OCH <sub>3</sub>                                            | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 554.34                    | 554.4                     |
| 5   | F              | OH             | H              | NHSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S              | 603.34                    | 603.3                     |
| 6   | H              | OH             | H              | NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                            | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>                | 567.37                    | 567.4                     |
| 7   | H              | OH             | H              | NHSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S              | 617.35                    | 617.4                     |

【 0 2 7 1】

【表 1 3】

表 XIII

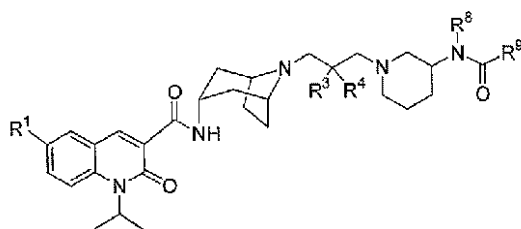


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>6a</sup> , R <sup>7a</sup> | R <sup>13</sup>               | R <sup>14</sup>               | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | F, F                              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 616.37                    | 616.4                     |
| 2   | H               | OH                                    | H              | H, H                              | H                             | H                             | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.2                     |
| 3   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | H, H                              | H                             | H                             | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34                    | 538.4                     |
| 4   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | H, H                              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>36</sub> H <sub>54</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 651.43                    | 651.4                     |
| 5   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | H, H                              | H                             | H                             | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 595.36                    | 595.4                     |
| 6   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | H, H                              | H                             | H                             | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34                    | 538.4                     |
| 7   | F               | OH                                    | H              | H, H                              | H                             | H                             | C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>               | 542.32                    | 542.2                     |
| 8   | H               | CH <sub>2</sub> OH                    | H              | H, H                              | H                             | H                             | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                |                           |                           |

【 0 2 7 2】

【表 1 4】

表 XIV

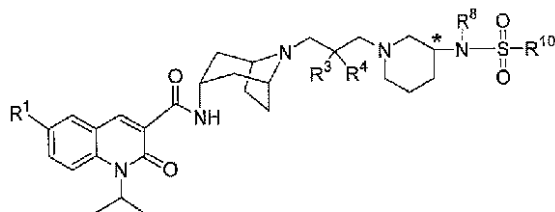


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>8</sup>  | R <sup>9</sup>  | 分子式                                                            | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 538.34                    | 538.4                     |
| 2   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 552.36                    | 552.4                     |
| 3   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 566.37                    | 566.4                     |
| 4   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>  | 623.39                    | 623.4                     |
| 5   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 566.37                    | 566.4                     |
| 6   | F               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 570.35                    | 570.4                     |

【 0 2 7 3 】

【表 1 5】

表 XV

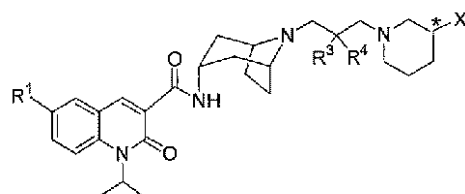


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>8</sup>  | R <sup>10</sup>                                 | * | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH             | H              | H               | CH <sub>3</sub>                                 | S | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 574.31                    | 574.2                     |
| 2   | H               | OH             | H              | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | S | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 588.32                    | 588.3                     |
| 3   | H               | OH             | H              | H               | CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | S | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> | 652.29                    | 652.2                     |
| 4   | H               | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 588.32                    | 588.4                     |
| 5   | H               | OH             | H              | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | S | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 602.34                    | 602.2                     |
| 6   | CH <sub>3</sub> | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 602.34                    | 602.4                     |
| 7   | F               | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                 |   | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S             | 606.31                    | 606.2                     |

【 0 2 7 4 】

【表 16】

表 XVI

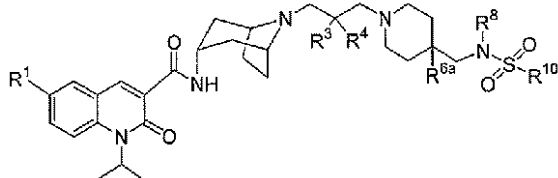


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | X                                                                   | * | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH               | H              | N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | S | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 603.34                    | 603.3                     |
| 2   | H               | OH               | H              | NHSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  |   | C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 617.35                    | 617.4                     |
| 3   | H               | OH               | H              | NHC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                              |   | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 567.37                    | 567.4                     |
| 4   | H               | OH               | H              | N(CH <sub>3</sub> )C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             |   | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 581.38                    | 581.4                     |
| 5   | H               | OH               | H              | NHC(O)OCH <sub>3</sub>                                              |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 554.34                    | 554.4                     |
| 6   | H               | OH               | H              | N(CH <sub>3</sub> )C(O)OCH <sub>3</sub>                             |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 568.35                    | 568.4                     |
| 7   | F               | OH               | H              | N(CH <sub>3</sub> )C(O)OCH <sub>3</sub>                             |   | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>  | 586.34                    | 586.4                     |
| 8   | H               | OH               | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 568.35                    | 568.4                     |
| 9   | H               | OCH <sub>3</sub> | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               |   | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 566.37                    | 566.4                     |
| 10  | CH <sub>3</sub> | OH               | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               |   | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 582.37                    | 582.4                     |

【0275】

【表 17】

表 XVII



| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>6a</sup> | R <sup>8</sup>  | R <sup>10</sup> | 分子式                                                              | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 588.78                    | 588.3                     |
| 2   | H               | OH                                    | H              | OH              | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S  | 604.32                    | 604.2                     |
| 3   | H               | OH                                    | H              | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 602.34                    | 602.3                     |
| 4   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S  | 659.36                    | 659.4                     |
| 5   | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S  | 645.35                    | 645.4                     |
| 6   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 602.34                    | 602.4                     |
| 7   | F               | OH                                    | H              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 606.31                    | 606.2                     |

【0276】

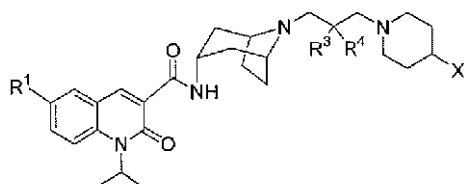
10

20

30

【表 18】

表 XVIII

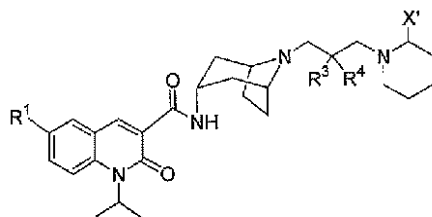


| No. | R¹ | R³                                    | R⁴ | X                                                  | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----|---------------------------------------|----|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H  | OH                                    | H  | OH                                                 | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 497.31                    | 497.3                     |
| 2   | H  | OH                                    | H  | ピロリジン-1-イル-2-オン                                    | C <sub>32</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 564.36                    | 564.3                     |
| 3   | H  | OH                                    | H  | C(O)NH <sub>2</sub>                                | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 524.33                    | 524.3                     |
| 4   | H  | OH                                    | H  | ピロリジン-1-イル                                         | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 550.38                    | 550.4                     |
| 5   | H  | OH                                    | H  | N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 588.32                    | 588.3                     |
| 6   | H  | OH                                    | H  | NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 560.29                    | 560.5                     |
| 7   | H  | OH                                    | H  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                 | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 525.35                    | 525.4                     |
| 8   | H  | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  | OH                                                 | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 568.35                    | 568.4                     |
| 9   | H  | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  | ピロリジン-1-イル-2-オン                                    | C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>   | 635.39                    | 635.4                     |
| 10  | H  | CH <sub>2</sub> OH                    | H  | OH                                                 | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 511.33                    | 511.5                     |
| 11  | H  | CH <sub>2</sub> OH                    | H  | N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 602.34                    | 602.8                     |

【 0 2 7 7 】

【表 19】

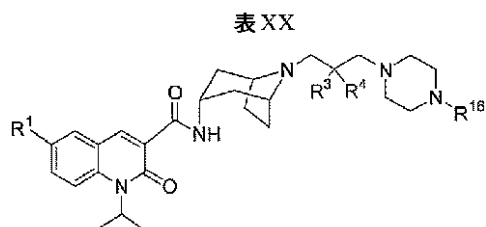
表 XIX



| No. | R¹ | R³                                    | R⁴ | X'                                 | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----|---------------------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H  | OH                                    | H  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 525.35                    | 525.4                     |
| 2   | H  | OH                                    | H  | CH <sub>2</sub> OH                 | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | 511.33                    | 511.4                     |
| 3   | H  | OH                                    | H  | C(O)NH <sub>2</sub>                | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 524.33                    | 525.2                     |
| 4   | H  | OC(O)NHCH <sub>3</sub>                | H  | C(O)NH <sub>2</sub>                | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> | 581.35                    | 581.4                     |
| 5   | H  | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  | CH <sub>2</sub> OH                 | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 582.37                    | 582.4                     |

【 0 2 7 8 】

【表 20】



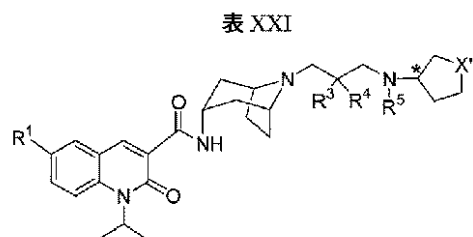
| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>16</sup>                                                     | 分子式                                                           | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | OH             | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                  | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 526.34                    | 526.3                     |
| 2   | H              | OH             | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> | 570.37                    | 570.3                     |
| 3   | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> C(O)-4-モルホリニル                                       | C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O              | 609.38                    | 609.4                     |
| 4   | H              | OH             | H              | 4-ピリジニル                                                             | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 559.34                    | 559.3                     |
| 5   | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> -4-ピリジニル                                            | C <sub>33</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 573.36                    | 573.3                     |
| 6   | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> -2-テトラヒドロフラニル                                       | C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> | 566.37                    | 566.3                     |
| 7   | H              | OH             | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -4-モルホリニル                           | C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> | 595.40                    | 595.4                     |
| 8   | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> | 567.37                    | 567.3                     |
| 9   | H              | OH             | H              | 2-ピリジニル                                                             | C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> | 559.34                    | 559.4                     |

10

【0279】

20

【表 21】



| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>         | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | X'                                                | * | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|------------------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NSO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>    |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 588.32                    | 588.2                     |
| 2   | H               | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  |   | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 574.31                    | 574.2                     |
| 3   | H               | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NC(O)OCH <sub>3</sub>                             |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 554.34                    | 554.4                     |
| 4   | H               | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             |   | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 567.37                    | 567.6                     |
| 5   | H               | OCH <sub>3</sub>       | H              | CH <sub>3</sub> | NC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             |   | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 581.38                    | 581.4                     |
| 6   | H               | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NC(O)CH <sub>3</sub>                              |   | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 538.34                    | 538.2                     |
| 7   | H               | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |   | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 603.34                    | 603.2                     |
| 8   | H               | OC(O)NHCH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | NC(O)CH <sub>3</sub>                              |   | C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>   | 611.36                    | 611.4                     |
| 9   | CH <sub>3</sub> | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NSO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 552.36                    | 552.4                     |
| 10  | CH <sub>3</sub> | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | R | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 588.32                    | 588.4                     |
| 11  | CH <sub>3</sub> | OH                     | H              | CH <sub>3</sub> | NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  |   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 588.32                    | 588.4                     |

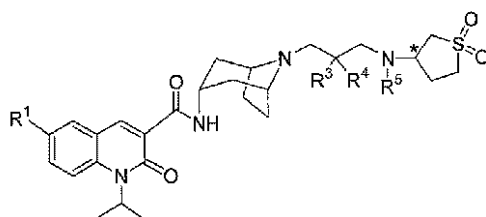
30

40

【0280】

【表 2 2】

表 XXII

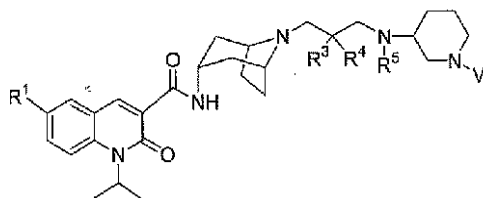


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>                     | * | 分子式                                                              | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|---------------------------------------|----------------|------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub>                    |   | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 545.28                    | 545.2                     |
| 2   | H               | OCH <sub>3</sub>                      | H              | CH <sub>3</sub>                    |   | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 559.30                    | 559.2                     |
| 3   | H               | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H              | CH <sub>3</sub>                    |   | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S  | 616.32                    | 616.2                     |
| 4   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |   | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S  | 575.29                    | 575.2                     |
| 5   | H               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub>                    | R | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 574.31                    | 574.2                     |
| 6   | CH <sub>3</sub> | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub>                    |   | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 559.30                    | 559.2                     |
| 7   | F               | OH                                    | H              | CH <sub>3</sub>                    |   | C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 563.27                    | 563.2                     |

【 0 2 8 1 】

【表 2 3】

表 XXIII

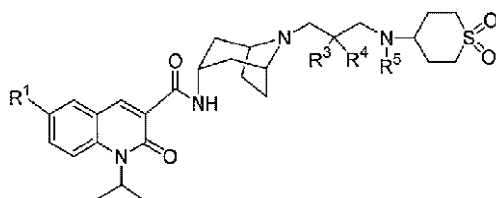


| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | V                                                | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | C(O)CH <sub>3</sub>                              | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 552.36                    | 552.4                     |
| 2   | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | C(O)OCH <sub>3</sub>                             | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 568.35                    | 568.4                     |
| 3   | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 588.32                    | 588.4                     |
| 4   | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>             | C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 581.38                    | 581.4                     |
| 5   | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S | 617.35                    | 617.4                     |

【 0 2 8 2 】

【表 2 4】

表 XXIV

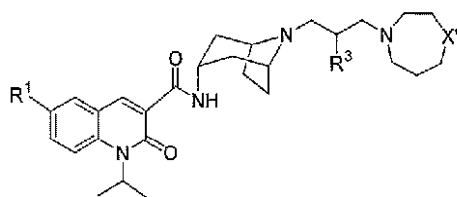


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>  | 分子式                                                              | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 559.30                    | 559.2                     |
| 2   | CH <sub>3</sub> | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | 573.31                    | 573.4                     |
| 3   | F               | OH             | H              | CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 577.29                    | 577.2                     |

【 0 2 8 3 】

【表 2 5】

表 XXV

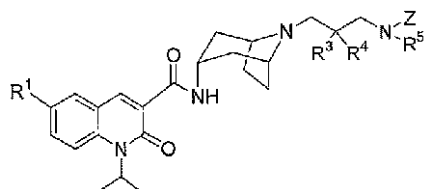


| No. | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | X'                               | 分子式                                                              | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|-----------------|----------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H               | OH             | NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 574.31                    | 574.7                     |
| 2   | H               | OH             | NC(O)CH <sub>3</sub>             | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>    | 538.34                    | 538.2                     |
| 3   | CH <sub>3</sub> | OH             | NC(O)CH <sub>3</sub>             | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>    | 552.36                    | 552.4                     |
| 4   | CH <sub>3</sub> | OH             | NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 588.32                    | 588.4                     |
| 5   | F               | OH             | NC(O)CH <sub>3</sub>             | C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 556.33                    | 556.4                     |
| 6   | F               | OH             | NSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 592.30                    | 592.2                     |

【 0 2 8 4 】

【表 26 - 1】

表 XXVI



| No | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>                                   | Z                                                                                        | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|----|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                       | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 562.31                    | 562.3                     |
| 2  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                       | C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 471.30                    | 471.3                     |
| 3  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                         | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 498.35                    | 498.3                     |
| 4  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> C(O)N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 512.33                    | 512.3                     |
| 5  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -2-ピリジニル                                                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 532.33                    | 532.3                     |
| 6  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN                                                       | C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 480.30                    | 480.2                     |
| 7  | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>                                                      | C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 484.29                    | 484.2                     |
| 8  | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                       | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>   | 501.31                    | 501.4                     |
| 9  | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                         | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>   | 529.34                    | 529.4                     |
| 10 | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>                  | CH <sub>2</sub> -4-ピリジニル                                                                 | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 532.33                    | 532.4                     |
| 11 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -3-インドリル                                                 | C <sub>34</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 570.35                    | 570.4                     |
| 12 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                          | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S | 533.28                    | 533.2                     |
| 13 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | Cl <sub>3</sub> CN                                                                       | C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>   | 465.29                    | 465.2                     |
| 14 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                         | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>   | 485.31                    | 485.2                     |
| 15 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>3</sub> CN                                                                       | C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 452.27                    | 452.0                     |
| 16 | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> CN                               | CH <sub>3</sub> CN                                                                       | C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>   | 491.28                    | 491.4                     |
| 17 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN                                                       | C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 494.32                    | 494.3                     |
| 18 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | 555.37                    | 555.4                     |
| 19 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-C(O)OCH <sub>3</sub>                 | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 542.34                    | 542.4                     |
| 20 | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>      | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 592.32                    | 592.4                     |
| 21 | H              | OH             | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>      | C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 606.33                    | 606.4                     |
| 22 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                       | C <sub>27</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 548.29                    | 548.4                     |
| 23 | H              | OH             | H              | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                       | C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 534.28                    | 534.2                     |
| 24 | H              | OH             | H              | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>      | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 562.31                    | 562.2                     |

【 0 2 8 5 】

【表 2 6 - 2】

|    |    |                  |                 |                                                  |                                                                                                          |                                                                              |        |       |
|----|----|------------------|-----------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 25 | H  | OH               | H               | H                                                | (S)-CH <sub>2</sub> -2-<br>テトラヒドロフランニル                                                                   | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 497.31 | 497.2 |
| 26 | H  | OH               | H               | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                         | C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 471.30 | 471.2 |
| 27 | II | OH               | H               | H                                                | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                                          | C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | 495.26 | 495.2 |
| 28 | H  | OH               | H               | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -1-<br>イミダゾニル                                                            | C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 521.33 | 521.2 |
| 29 | H  | OH               | H               | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                         | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S              | 501.29 | 501.2 |
| 30 | H  | OH               | H               | H                                                | CH <sub>2</sub> CN                                                                                       | C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>                | 451.27 | 451.2 |
| 31 | H  | OH               | H               | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -3-インドリル                                                                 | C <sub>33</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 556.33 | 556.2 |
| 32 | H  | OH               | H               | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub><br>OH                                   | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 501.31 | 501.2 |
| 33 | H  | OH               | H               | H                                                | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub><br>OH                                                              | C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 487.29 | 487.2 |
| 34 | H  | OH               | II              | H                                                | (S)-<br>CH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH]-<br>C(O)OH                                                | C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>                | 515.29 | 515.2 |
| 35 | H  | OH               | H               | II                                               | (S)-CH[CH <sub>2</sub> OH]<br>C(O)OH                                                                     | C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>                | 501.27 | 501.2 |
| 36 | H  | OH               | H               | H                                                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>ピロリジン-1-イル-<br>2-オン                                                 | C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34 | 538.2 |
| 37 | H  | OH               | H               | H                                                | C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> OH)<br>(CH <sub>2</sub> OH)                                          | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 501.31 | 501.2 |
| 38 | H  | OH               | H               | H                                                | (R)-CH <sub>2</sub> -2-<br>テトラヒドロフランニル                                                                   | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 497.31 | 497.2 |
| 39 | H  | OH               | H               | H                                                | (R)-<br>CH[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH]-<br>C(O)OH                                                | C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>                | 515.29 | 515.2 |
| 40 | H  | OH               | H               | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-<br>SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S              | 591.34 | 591.2 |
| 41 | H  | OH               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                         | C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 499.33 | 499.4 |
| 42 | H  | OH               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub>                                   | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 562.31 | 562.2 |
| 43 | H  | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-<br>SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S              | 606.33 | 606.2 |
| 44 | H  | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> C(O)N-<br>(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 526.34 | 526.4 |
| 45 | H  | OCH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                         | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>                | 543.36 | 543.4 |
| 46 | H  | (a)              | H               | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> C(O)N-<br>(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                | C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>                | 583.36 | 583.4 |
| 47 | H  | (a)              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                         | C <sub>32</sub> H <sub>49</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>                | 600.38 | 600.4 |
| 48 | H  | (a)              | H               | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                                                       | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 542.34 | 542.2 |
| 49 | H  | (a)              | H               | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                         | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 556.35 | 556.4 |
| 50 | H  | OH               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                          | C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S              | 563.29 | 563.2 |
| 51 | H  | OH               | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                          | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S              | 577.31 | 577.2 |
| 52 | H  | (b)              | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                          | C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S              | 634.33 | 634.4 |

10

20

30

【 0 2 8 6 】

【表 26 - 3】

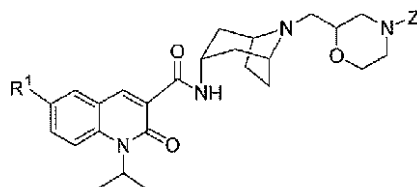
|    |                 |        |   |                                                  |                                                                                     |                                                                  |        |       |
|----|-----------------|--------|---|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 53 | H               | (b)    | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S  | 590.30 | 590.2 |
| 54 | H               | (S)-OH | H | CH <sub>2</sub> CN                               | CH <sub>2</sub> CN                                                                  | C <sub>31</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>    | 581.35 | 581.2 |
| 55 | H               | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1,1-ジオキソ<br>インチアゾリジン-2-イル                          | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 574.31 | 574.3 |
| 56 | CH <sub>3</sub> | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )C(=O)OCH <sub>3</sub>            | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>    | 556.35 | 556.4 |
| 57 | CH <sub>3</sub> | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | C <sub>28</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 562.31 | 562.2 |
| 58 | CH <sub>3</sub> | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 576.32 | 576.4 |
| 59 | CH <sub>3</sub> | OH     | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>31</sub> H <sub>49</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S  | 620.35 | 620.4 |
| 60 | CH <sub>3</sub> | OH     | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S  | 577.31 | 577.2 |
| 61 | CH <sub>3</sub> | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -1,1-ジオキソ<br>インチアゾリジン-2-イル                          | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S  | 588.32 | 588.4 |
| 62 | F               | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>   | 530.32 | 530.2 |
| 63 | F               | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 566.28 | 566.2 |
| 64 | F               | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-C(O)OCH <sub>3</sub>            | C <sub>29</sub> H <sub>45</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 560.33 | 560.2 |
| 65 | F               | OH     | H | CH <sub>3</sub>                                  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S | 580.30 | 580.2 |
| 66 | F               | OH     | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 624.33 | 624.2 |
| 67 | F               | OH     | H | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 581.28 | 581.2 |

(a) OC(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(b) OC(O)NHCH<sub>3</sub>

【 0 2 8 7 】

【表 27】

表XXVII

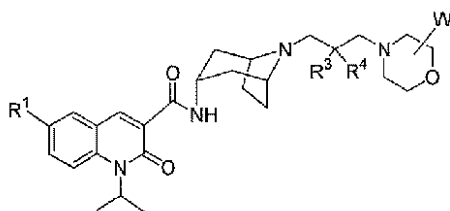


| No. | R <sup>1</sup> | Z                                                                                  | 分子式                                                                          | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                 | C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 483.30                    | 483.2                     |
| 2   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                   | C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>                | 497.31                    | 497.3                     |
| 3   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -2-ピロリル                                            | C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 532.33                    | 532.3                     |
| 4   | H              | CH <sub>2</sub> -3-ピリジニル                                                           | C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 530.32                    | 530.3                     |
| 5   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHC(O)OCH <sub>3</sub>                             | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 540.32                    | 540.3                     |
| 6   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>                | 554.34                    | 554.3                     |
| 7   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                | C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 538.34                    | 538.3                     |
| 8   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 552.36                    | 552.3                     |
| 9   | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 560.29                    | 560.3                     |
| 10  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 574.31                    | 574.3                     |
| 11  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S              | 588.32                    | 588.3                     |
| 12  | H              | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                                    | C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> | 521.28                    | 521.2                     |
| 13  | H              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>                                | C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 510.31                    | 510.2                     |
| 14  | H              | CH <sub>2</sub> CN                                                                 | C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>                | 478.28                    | 478.2                     |
| 15  | H              | CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>                                                | C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 496.29                    | 496.2                     |
| 16  | H              | CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>                | 524.33                    | 524.2                     |

【 0 2 8 8 】

【表 28】

表 XXVIII



| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>  | W                                                                    | 分子式                                                             | [M+H] <sup>+</sup><br>計算値 | [M+H] <sup>+</sup><br>実測値 |
|-----|----------------|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H              | OH                                    | H               | 2-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 590.30                    | 590.2                     |
| 2   | H              | OH                                    | H               | 3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 604.32                    | 604.2                     |
| 3   | H              | OH                                    | CH <sub>3</sub> | 2-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                  | C <sub>30</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S | 604.32                    | 604.2                     |
| 4   | H              | OH                                    | H               | 3-CH <sub>2</sub> OH                                                 | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 513.31                    | 513.2                     |
| 5   | H              | OCH <sub>3</sub>                      | H               | 3-CH <sub>2</sub> OH                                                 | C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>   | 527.33                    | 527.2                     |
| 6   | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | 3-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S | 675.36                    | 675.4                     |
| 7   | H              | OC(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H               | 3-CH <sub>2</sub> OH                                                 | C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>   | 584.35                    | 584.2                     |

(実施例 16 : 5-HT<sub>4</sub>(c) ヒト受容体に対する放射性リガンドの結合アッセイ)  
(a. 膜調製物 5-HT<sub>4</sub>(c))

ヒト 5-HT<sub>4</sub>(c) 受容体 cDNA によって安定的にトランスフェクトさせた HEK-293 (ヒト胚性腎臓) 細胞 ([<sup>3</sup>H]-GR113808 膜放射性リガンド結合アッセイで決定したところ、Bmax = タンパク質 1mg 当たり約 6.0 pmol) を、5% CO<sub>2</sub> 加湿インキュベータにおいて 37℃ にて、T-225 フラスコ中で、Dulbecco 改変 Eagles 培地 (DMEM) で増殖させた。この Dulbecco 改変 Eagles 培地 (DMEM) は、4,500 mg/L の D-グルコースおよびピリドキシン塩酸塩 (GIBCO - Invitrogen Corp., Carlsbad, CA、カタログ番号 11965) を含み、10% ウシ胎児血清 (FBS) (GIBCO - Invitrogen Corp., カタログ番号 10437)、2mM L-グルタミン、および、(100 単位) ペニシリン - (100 μg) ストレプトマイシン / ml (GIBCO - Invitrogen Corp., カタログ番号 15140) が補充されていた。細胞を、800 μg/mL のジェネティシン (GIBCO - Invitrogen Corp., カタログ番号 10131) を培地に加えることによって連続的選択圧の下で増殖させた。

#### 【0289】

細胞を、約 60 ~ 80% のコンフルエンスとなるまで増殖させた (< 35 継代培養)。収集前 20 ~ 22 時間において、細胞を 2 度洗浄し、そして無血清 DMEM を供給した。膜調製の全工程を氷上で行った。細胞単層を、ゆるやかな機械的攪拌および 25 mL ピペットを用いた粉碎によって持ち上げた。細胞を、1000 rpm (5 分間) での遠心分離によって収集した。

#### 【0290】

膜調製のために、細胞ペレットを、氷冷の、50 mM の 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸 (HEPES) (pH 7.4) (膜調製緩衝液) (30 ~ 40 個の T225 フラスコから得られた全細胞収量当たり 40 mL) に再懸濁し、氷上で、ポリトロン粉碎機 (19、2 × 10 秒に設定) を用いてホモジナイズした。得られたホモジネートを、1200 g、4℃ にて 5 分間遠心分離した。ペレットを捨て、上清を 40,000 g (20 分間) で遠心分離した。このペレットを、膜調製緩衝液で一度再懸濁し、40,000 g (20 分間) で遠心分離することによって洗浄した。最終ペレットを、50 mM HEPES、pH 7.4 (アッセイ緩衝液) (1 mL 当たり、1 個の T225 フラスコと等価) に再懸濁した。この膜懸濁液のタンパク濃度を、Bradford 法 (Bradford, 1976) により決定した。膜をアリコートとして -80℃ で保

10

20

30

40

50

存した。

#### 【0291】

(b. 放射性リガンド結合アッセイ)

放射性リガンド結合アッセイを、0.025%ウシ血清アルブミン(BSA)を含有する50mM HEPES(pH7.4)に2μgの膜タンパク質を含む合計400μLのアッセイ容量で、1.1mLの96深底ウェルポリプロピレンアッセイプレート(Axygen)にて行った。放射性リガンドの $K_d$ 値決定のための飽和結合研究を、0.001nM~5.0nMの範囲の8~12種の異なる濃度の $[^3\text{H}]$ -GR113808(Amersham Inc., Bucks、英国、カタログ#TRK944、比活性約82Ci/mmol)を用いて行った。化合物の $pK_i$ 値を決めるための置換アッセイを、0.15nMの $[^3\text{H}]$ -GR113808および10pM~100μMの範囲の11種の異なる濃度の化合物を用いて行った。

10

#### 【0292】

試験化合物をDMSO中の10mMストック溶液として受けとり、0.1%BSAを含む50mM HEPES(25でpH7.4)において400μMに希釈し、次いで、同じ緩衝液で連続希釈物(1:5)を作製した。非特異的結合を、1μMの未標識GR113808の存在下で決定した。アッセイ物を室温で60分間インキュベートし、次に、0.3%ポリエチレンイミンをあらかじめ浸みこませた96ウェルGF/Bグラスファイバーフィルタープレート(Packard BioScience Co., Meriden, CT)で急速にろ過することによって結合反応を停止させた。フィルタープレートを、ろ過緩衝液(氷冷50mM HEPES、pH7.4)で3回洗浄して、未結合の放射能を除去した。プレートを乾燥し、35μLのMicroscint-20液体シンチレーション液(Packard BioScience Co., Meriden, CT)を各ウェルに加え、プレートをPackard Topcount液体シンチレーションカウンター(Packard BioScience Co., Meriden, CT)でカウントした。

20

#### 【0293】

一部位競合に関する3-パラメータモデルを用い、GraphPad Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Software Inc., San Diego, CA)による非線形回帰分析によって結合データを分析した。BOTTOM(曲線最小値)を、1μM GR113808の存在下で決定した非特異的結合の値に固定した。試験化合物の $K_i$ 値をPrismにおいて最適適合 $IC_{50}$ 値から計算し、放射性リガンドの $K_d$ 値を、Cheng-Prusoff式を用いて計算した(Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 3099-108):  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ 。ここで $[L] = [^3\text{H}]$ -GR113808の濃度である。結果を、 $K_i$ 値の負の常用対数、 $pK_i$ として表す。

30

#### 【0294】

このアッセイにおいてより高い $pK_i$ 値を有する試験化合物は、5-HT<sub>4</sub>受容体に対してより高い結合親和性を有する。このアッセイで試験された本発明の化合物は、約6~約9の範囲の $pK_i$ 値を有していた。

40

#### 【0295】

(実施例17: 5-HT<sub>3A</sub>ヒト受容体に対する放射性リガンドの結合アッセイ: 受容体サブタイプの選択性の決定)

(a. 膜調製物5-HT<sub>3A</sub>)

ヒト5-HT<sub>3A</sub>受容体cDNAによって安定的にトランスフェクトさせたHEK-293(ヒト胚性腎臓)細胞は、Michael Brues博士(University of Bonn, GDR)から入手した( $[^3\text{H}]$ -GR65630膜放射性リガンド結合アッセイを用いて決定したところ、Bmax = タンパク質1mg当たり約9.0pmol)。細胞を、5%CO<sub>2</sub>加湿インキュベータにおいて37にて、T-225フラ

50

スコまたは細胞工場中で、50% Dulbecco 改変 Eagles 培地 (DMEM) (GIBCO - Invitrogen Corp., Carlsbad, CA、カタログ番号 11965) + 50% Ham's F12 (GIBCO - Invitrogen Corp.; カタログ番号 11765) で増殖させた。この培地には、10% 熱不活化ウシ胎児血清 (FBS) (Hyclone, Logan, UT; カタログ番号 SH30070.03)、および、(50 単位) ペニシリン - (50  $\mu$ g) ストレプトマイシン / ml (GIBCO - Invitrogen Corp., カタログ番号 15140) が補充されていた。

#### 【0296】

細胞は、約 70 ~ 80 % のコンフルエンスとなるまで増殖させた (< 35 継代培養)。膜調製の全ての工程を氷上で行った。細胞を収集するために、培地を吸引し、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  を含まないダルベッコリン酸緩衝液生理食塩水 (dPBS) で細胞を濯いだ。細胞単層を、ゆるやかな機械的攪拌によって持ち上げた。細胞を 1000 rpm (5 分間) の遠心分離によって収集した。その後の膜調製工程は、5-HT<sub>4(c)</sub> 受容体を発現する膜に関して前述したプロトコールに従った。

#### 【0297】

(b. 放射性リガンド結合アッセイ)

放射性リガンド結合アッセイを、0.025% BSA アッセイ緩衝液を含む 50 mM HEPES (pH 7.4) に 1.5 ~ 2  $\mu$ g の膜タンパク質を含む合計 200  $\mu$ L のアッセイ容量の 96 ウェルポリプロピレンアッセイプレートにて行った。放射性リガンドの  $K_d$  値の決定のための飽和結合研究を、0.005 nM から 20 nM の範囲の 12 種の異なる濃度の [<sup>3</sup>H] - GR65630 (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA; カタログ番号 NET1011、比活性約 85 Ci / mmol) を用いて行った。化合物の  $pK_i$  値を決めるための置換アッセイを、0.50 nM の [<sup>3</sup>H] - GR65630 および 10 pM ~ 100  $\mu$ M の範囲の 11 種の異なる濃度の化合物を用いて行った。化合物を、DMSO 中の 10 mM ストック溶液として受けとり (3.1 節参照)、0.1% BSA を含む 50 mM HEPES (25 で pH 7.4) において 400  $\mu$ M に希釈し、次いで、同じ緩衝液で連続 (1:5) 希釈物を作製した。非特異的結合を、10  $\mu$ M の未標識 MDL72222 の存在下で決定した。アッセイ物を室温で 60 分間インキュベートし、次に、0.3% ポリエチレンイミンをあらかじめ浸みこませた 96 - ウェル GF / B グラスファイバーフィルタープレート (Packard Bioscience Co., Meriden, CT) で急速にろ過することによって結合反応を終了させた。フィルタープレートをろ過緩衝液 (氷冷 50 mM HEPES、pH 7.4) で 3 回洗浄して、未結合の放射能を除去した。プレートを乾燥し、35  $\mu$ L の Microscint-20 液体シンチレーション液 (Packard Bioscience Co., Meriden, CT) を各ウェルに加え、プレートを Packard Topcount 液体シンチレーションカウンター (Packard Bioscience Co., Meriden, CT) でカウントした。

#### 【0298】

結合データを、 $K_i$  値を決定するための前述の非直線回帰手順を用いて分析した。BOT TOM (曲線最小値) を、10  $\mu$ M MDL72222 の存在下で決定した非特異的結合の値に固定した。Cheng - Prusoff 式の量 [L] は、[<sup>3</sup>H] - GR65630 の濃度と定義した。

#### 【0299】

5-HT<sub>3</sub> 受容体サブタイプと比較した、5-HT<sub>4</sub> 受容体サブタイプに対する選択性を、 $\text{比 } K_i (5\text{-HT}_{3A}) / K_i (5\text{-HT}_{4(c)})$  として計算した。本アッセイにおいて試験された本発明の化合物は、約 10 ~ 約 8000 の範囲に及ぶ 5-HT<sub>4</sub> / 5-HT<sub>3</sub> 受容体サブタイプ選択性を持っていた。

#### 【0300】

(実施例 18: ヒト 5-HT<sub>4(c)</sub> 受容体を発現する HEK-293 細胞による細胞

10

20

30

40

50

全体での c A M P 蓄積のフラッシュプレートアッセイ)

このアッセイでは、試験化合物の機能的効力を、5 - H T<sub>4</sub> 受容体を発現する H E K - 2 9 3 細胞を種々の濃度の試験化合物と接触させた場合に生産されるサイクリック A M P の量を測定することによって決定した。

【 0 3 0 1 】

( a . 細胞培養物 )

受容体を異なる 2 種類の密度で発現する細胞を、クローン化されたヒト 5 - H T<sub>4</sub> ( c ) 受容体 c D N A によって安定的にトランスフェクトさせた H E K - 2 9 3 ( ヒト胚性腎臓 ) 細胞を調製した : ( 1 ) [ <sup>3</sup> H ] - G R 1 1 3 8 0 8 膜放射性リガンド結合アッセイによって決定して、タンパク質 1 m g 当たり約 0 . 5 ~ 0 . 6 p m o l の密度、および ( 2 ) タンパク質 1 m g 当たり約 6 . 0 p m o l の密度。細胞を、5 % C O<sub>2</sub> 加湿インキュベータにおいて 3 7 ° にて、T - 2 2 5 フラスコ中で、D u l b e c c o 改変 E a g l e s 培地 ( D M E M ) で増殖させた。この D u l b e c c o 改変 E a g l e s 培地 ( D M E M ) は、4 , 5 0 0 m g / L の D - グルコース ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . , カタログ番号 1 1 9 6 5 ) を含み、1 0 % ウシ胎児血清 ( F B S ) ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . , カタログ番号 1 0 4 3 7 ) 、および、( 1 0 0 単位 ) ペニシリン - ( 1 0 0 μ g ) ストレプトマイシン / m l ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . , カタログ番号 1 5 1 4 0 ) が補充されていた。細胞を、8 0 0 μ g / m l のジェネティシン ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . , カタログ番号 1 0 1 3 1 ) を培地に加えることによって連続的選択圧の下で増殖させた。

【 0 3 0 2 】

( b . 細胞調製 )

細胞を、約 6 0 ~ 8 0 % のコンフルエンスとなるまで増殖させた。アッセイの 2 0 時間 ~ 2 2 時間前に、細胞を 2 度洗浄し、そして 4 , 5 0 0 m g / L の D - グルコース ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . , カタログ番号 1 1 9 6 5 ) を含む無血清 D M E M を供給した。細胞を収集するために、培地を吸引し、そして 1 0 m l の V e r s e n e ( G I B C O - I n v i t r o g e n C o r p . , カタログ番号 1 5 0 4 0 ) を、各 T - 2 2 5 フラスコに加えた。細胞を R T で 5 分インキュベートし、機械的攪拌によりフラスコから剥がした。この細胞懸濁液を、等量の、あらかじめ温めた ( 3 7 ° ) d P B S を含む遠心分離管に移し、そして 1 0 0 0 r p m で 5 分遠心分離した。上清を捨て、予め温めた ( 3 7 ° ) 刺激緩衝液 ( 2 ~ 3 個の T - 2 2 5 フラスコ当たり 1 0 m l 当量 ) にペレットを再懸濁した。この時間を記録し、時間ゼロとマークした。細胞をコールターカウンター ( 8 μ m より上でカウント、フラスコの収量は、フラスコ 1 本当たり 1 ~ 2 × 1 0<sup>7</sup> 細胞 ) でカウントした。細胞を、( フラッシュプレートキットで提供されたとおり ) 予め温めた ( 3 7 ° ) 刺激緩衝液中に 1 m l 当たり 5 × 1 0<sup>5</sup> 細胞の濃度で再懸濁し、そして 3 7 ° で 1 0 分予備インキュベートした。

【 0 3 0 3 】

c A M P アッセイを、<sup>1 2 5</sup> I - c A M P ( S M P 0 0 4 B , P e r k i n E l m e r L i f e S c i e n c e s I n c . , B o s t o n , M A ) を製造業者の指示に従って用い、フラッシュプレートアデニリルシクラーゼ活性化アッセイシステムに基づきラジオイムノアッセイ様式で実行した。

【 0 3 0 4 】

細胞を前述のように増殖させ、そして調製した。アッセイにおける細胞の最終濃度は 2 5 × 1 0<sup>3</sup> 細胞 / ウェルであり、アッセイの最終容量は 1 0 0 μ L であった。試験化合物を D M S O 中の 1 0 m M ストック溶液として受け取り、0 . 1 % B S A を含む 5 0 m M H E P E S ( 2 5 ° で p H 7 . 4 ) 中に 4 0 0 μ M に希釈し、次いで、同じ緩衝液で連続 ( 1 : 5 ) 希釈を作製した。サイクリック A M P 蓄積アッセイを、1 0 p M ~ 1 0 0 μ M ( 最終アッセイ濃度 ) の範囲の 1 1 種類の異なる濃度の化合物を用いて行った。全てのプレートに、5 - H T 濃度 - 応答曲線 ( 1 0 p M ~ 1 0 0 μ M ) が含まれていた。細胞を、振盪しながら 3 7 ° で 1 5 分間インキュベートし、( フラッシュプレートキットに提供さ

れたとおりの) 100  $\mu$ l の氷冷検出緩衝液を加えることによって反応を停止させた。プレートを封止し、4 で一晩インキュベートした。結合した放射能を、Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT) を用いてシンチレーション近接分光光度計によって定量した。

#### 【0305】

反応液 1 mL 当たりで生成された cAMP の量を、製造業者のユーザーマニュアルに与えられた指示に従って、cAMP 標準曲線から外挿した。データは、3 - パラメータ S 字状用量 - 応答モデルを用い (勾配は 1 に限定した)、GraphPad Prism ソフトウェアパッケージを用いた非線形回帰分析によって分析した。効力のデータを、pEC<sub>50</sub> 値 (EC<sub>50</sub> 値の負の常用対数) で報告する。ここで、EC<sub>50</sub> は、最大応答の 50 % をについての有効濃度である。

10

#### 【0306】

このアッセイにおいてより高い pEC<sub>50</sub> 値を示す試験化合物は、5-HT<sub>4</sub> 受容体をアンタゴナイズするより高い効力を有する。このアッセイで試験された本発明の化合物は、例えば、約 0.5 ~ 0.6 pmol / mg タンパク質の密度を有する細胞株 (1) では、約 6 ~ 約 9 の範囲の pEC<sub>50</sub> 値を有していた。

#### 【0307】

(実施例 19: hERG 心臓カリウムチャンネルを発現する細胞全体におけるカリウムイオン流動の阻害に関するインビトロボルテージクランプアッセイ)

hERG cDNA で安定にトランスフェクトされた CHO-K1 細胞を、ウィスコンシン大学の Gail Robertson から入手した。細胞は、必要とされるまで冷凍保存されていた。細胞を、10 % ウシ胎児血清と 200  $\mu$ g / mL ジェネティシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地 / F12 において増幅および継代培養した。細胞を、35 mm<sup>2</sup> ディッシュ (2 mL の培地を含む) 内のポリ-D-リジン (100  $\mu$ g / mL) 被覆ガラスカバースリップに、細胞全体でのボルテージクランプ実験に関して孤立した細胞が選択可能となる密度で播種した。これらのディッシュを、加湿した 5 % CO<sub>2</sub> 環境にて 37 で維持した。

20

#### 【0308】

細胞外溶液を、少なくとも 7 日おきに調製し、使用しない時は 4 で保存した。細胞外溶液は、NaCl (137)、KCl (4)、CaCl<sub>2</sub> (1.8)、MgCl<sub>2</sub> (1)、グルコース (10)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) (10) を含んでいた (mM) (NaOH によって pH 7.4)。試験化合物を含む細胞外溶液または試験化合物を含まない細胞外溶液はレザバに含まれており、そこから、細胞外溶液は、約 0.5 mL / 分で記録チェンバーへと流れ込んだ。細胞内溶液を調製し、アリコートにわけ、使用の日まで - 20 で保存した。細胞内溶液は、KCl (130)、MgCl<sub>2</sub> (1)、エチレングリコール - ビス (ベータ - アミノエチルエーテル) N, N, N', N' - テトラ酢酸塩 (EGTA) (5)、MgATP (5)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) (10) を含んでいた (mM) (KOH によって pH 7.2)。実験を全て室温 (20 ~ 22) で行った。

30

40

#### 【0309】

細胞を播種したカバースリップを記録チェンバーに移し、連続して還流した。細胞とパッチ電極との間には、ギガオームシールを形成した。一旦安定なパッチが達成されたならば、初期保持電圧を - 80 mV として、ボルテージクランプモードで記録を開始した。安定な細胞全体電流が達成された後、細胞を試験化合物に暴露した。標準電圧プロトコールは以下のとおりであった: - 80 mV の保持電位から + 20 mV に 4.8 秒ステップ、- 50 mV へ 5 秒間の再分極、次に、初期保持電圧 (- 80 mV) への復帰である。この電圧プロトコールを 15 秒に 1 回 (0.067 Hz) 実施した。再分極相におけるピーク電流振幅を、pClamp ソフトウェアを用いて決定した。3  $\mu$ M の濃度の試験化合物を細胞の上に 5 分間灌流させ、次いで、化合物不在の 5 分間の洗い流し期間とした。最後に、

50

陽性コントロール（シサブリド、20 nM）を灌流液に加えて細胞の機能を試験した。-80 mVから+20 mVのステップは、hERGチャンネルを活性化し、外向き電流をもたらす。-50 mVに戻るステップは、該チャンネルが不活性化から回復し、脱活性化するために、外向きのテール電流をもたらす。

#### 【0310】

再分極相におけるピーク電流振幅を、pCLAMPソフトウェアを用いて決定した。コントロールおよび試験品のデータを、Origin（登録商標）（Origin Lab Corp., Northampton, MA）に運び、ここで、個々の電流振幅を、化合物が無い場合の初期の電流振幅に対して正規化した。各条件における、正規化電流平均および標準誤差を計算し、実験の時間経過に対してプロットした。

10

#### 【0311】

試験品またはビヒクルコントロール（通常0.3% DMSO）のいずれかに対して5分間暴露した後に観察されたK<sup>+</sup>電流阻害の間で比較を行った。実験グループ間の統計的比較を、2母集団、独立t検定（Microcal Origin、v.6.0）を用いて行った。p < 0.05の差を有意とみなした。

#### 【0312】

このアッセイにおいて、カリウムイオン電流の阻害百分率が小さければ小さいほど、試験化合物の、治療薬剤として使用した場合の、心臓再分極パターンを変更する能力が小さくなる。例えば、3 μMの濃度でこのアッセイにおいて試験された実施例1～14の化合物は、約25%未満の、典型的には約15%未満の、カリウムイオン電流の阻害を示した。

20

#### 【0313】

（実施例20：ラットにおける薬物速度論実験）

0.1%乳酸において、約5～約6のpHの、試験化合物の水溶液処方物を調製した。雄性Sprague-Dawleyラット（CD系統、Charles River Laboratories, Wilmington, MA）に対し、2.5 mg/kgの用量で静注（IV）によって、あるいは、5 mg/kgの用量で胃管を通じて経口的（PO）に試験化合物を投与した。投与容量は、IV投与では1 mL/kg、PO投与では2 mL/kgであった。動物から、系列血液サンプルを、投与前、投与後2（IVのみ）、5、15、および30分、および1、2、4、8、および24時間に収集した。血漿における試験化合物の濃度を、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）（MDS SCIEX, API 4000, Applied Biosystems, Foster City, カリフォルニア州）によって定量した。定量の最低限界は1 ng/mLであった。

30

#### 【0314】

標準的薬物速度論パラメータを、WinNonlin（バージョン4.0.1、Pharsight, Mountain View, カリフォルニア州）を用いて非画分分析（IVにはモデル201、POにはモデル200）によって評価した。血漿における試験化合物の濃度対時間曲線における最大値をC<sub>max</sub>と表示した。濃度対時間曲線において、投与時点から最終的測定可能濃度までの曲線下面積（AUC（0-t））を、直線台形近似法によって計算した。経口バイオアベイラビリティ（F（%））、すなわち、PO投与におけるAUC（0-t）の、IV投与におけるAUC（0-t）に対する用量正規化比を下記のように計算した：

40

$$F(\%) = AUC_{PO} / AUC_{IV} \times DOSE_{IV} / DOSE_{PO} \times 100\%.$$

#### 【0315】

このアッセイにおいて、試験化合物の、パラメータC<sub>max</sub>、AUC（0-t）、およびF（%）において示す値は、それが高ければ高いほど、経口的に投与された場合、より高いバイオアベイラビリティを示すことが期待される。例えば、実施例1～14の化合物はこのアッセイで試験され、代表的には約0.05～約0.4 μg/mLの範囲のC<sub>max</sub>値、および代表的には約0.15～約0.9 μg・時/mLの範囲のAUC（0-t）

50

を示した。

【 0 3 1 6 】

本発明は、その特定の実施形態を参照しながら説明されてきたわけであるが、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、各種変更が行われ得、等価物に置換され得ることが当業者に理解されるべきである。さらに、多くの修正を施して、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスの一つの工程または複数の工程を、本発明の目的、精神、および範囲に適応されるようにされ得る。このような修正は全て、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。さらに、上に引用された刊行物、特許および特許文献は全て、その全体が、それらが個別に参考として援用されたかのように、本明細書中に参考として援用される。

## フロントページの続き

|                           |  |                     |
|---------------------------|--|---------------------|
| (51)Int.Cl.               |  | F I                 |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) |  | A 6 1 K 31/5377     |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   |  | A 6 1 P 43/00 1 1 4 |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)    |  | A 6 1 P 1/04        |
| A 6 1 P 1/12 (2006.01)    |  | A 6 1 P 1/12        |
| A 6 1 P 1/10 (2006.01)    |  | A 6 1 P 1/10        |
| A 6 1 P 1/14 (2006.01)    |  | A 6 1 P 1/14        |

- (72)発明者 ファザリー, ポール  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, ミネソタ ストリート 9 2 1
- (72)発明者 ジヤンドロン, ローランド  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0, サンフランシスコ, フランコニア ストリート 3 4 5
- (72)発明者 ゴールドブルーム, アダム エー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 0 2, バークリー, バークリー ウェイ 1 3 2 0
- (72)発明者 チアン, ラン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, サンタ マリア レーン 7 8 8
- (72)発明者 ロング, ダニエル ディー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 4, サンフランシスコ, 23アールディー ストリート 4 3 5 8
- (72)発明者 マルケス, ダニエル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 9, ハーフ ムーン ベイ, ツーレーヌ レーン 2 0 3 7

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平08-034784(JP,A)  
特開平08-311033(JP,A)  
特開平09-194374(JP,A)  
特表2007-532546(JP,A)  
特表2008-518965(JP,A)  
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001年, 49(1), 29-39頁  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002年, 12, 967-970頁

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 451/04  
A61K 31/4709  
A61K 31/496  
A61K 31/5377  
A61K 31/541  
A61K 31/551  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)