

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6918827号
(P6918827)

(45) 発行日 令和3年8月11日 (2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月27日 (2021.7.27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/64 (2006.01)

C O 7 D 213/64

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 5 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-554080 (P2018-554080)
 (86) (22) 出願日 平成29年4月7日 (2017.4.7)
 (65) 公表番号 特表2019-511548 (P2019-511548A)
 (43) 公表日 平成31年4月25日 (2019.4.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/058315
 (87) 国際公開番号 W02017/178340
 (87) 国際公開日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 審査請求日 令和2年4月7日 (2020.4.7)
 (31) 優先権主張番号 16165529.5
 (32) 優先日 平成28年4月15日 (2016.4.15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

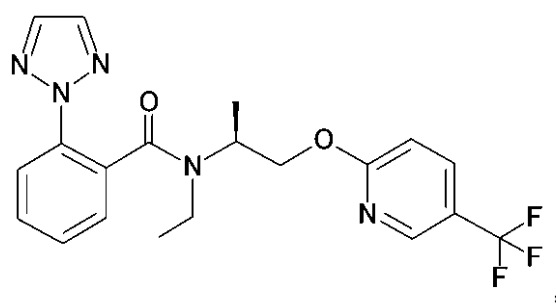
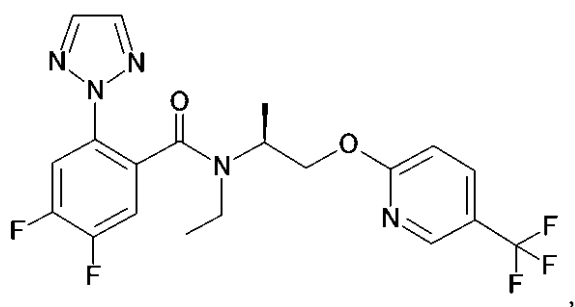
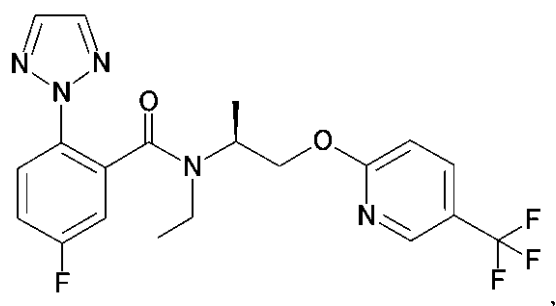
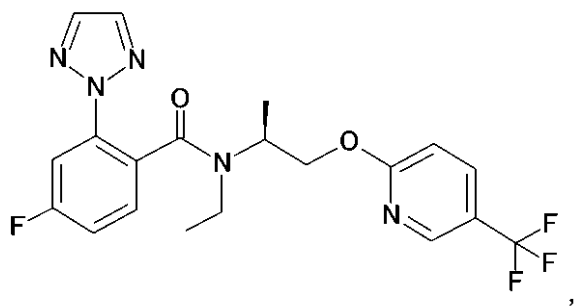
(54) 【発明の名称】 新規な N - [(ピリジルオキシ) プロパニル] ベンズアミド

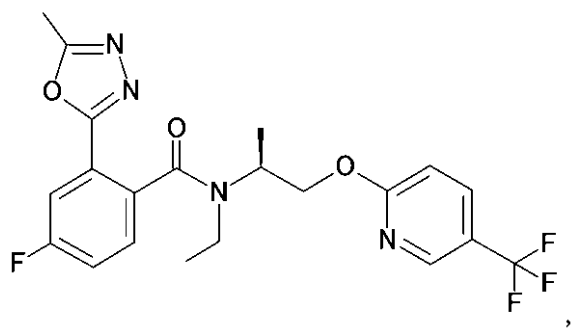
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

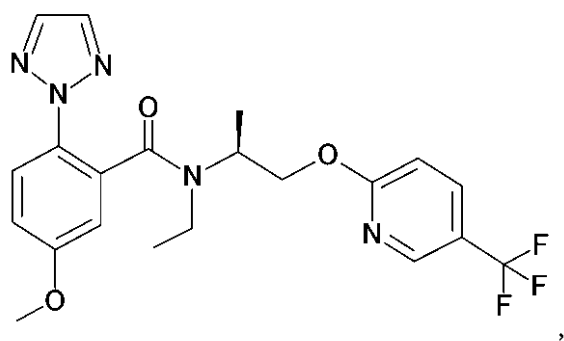
下記からなる群から選択される化合物

【化 1】

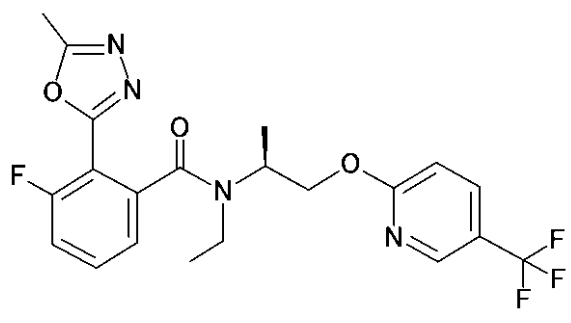




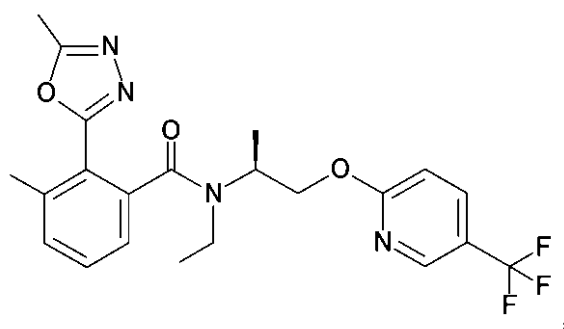
10



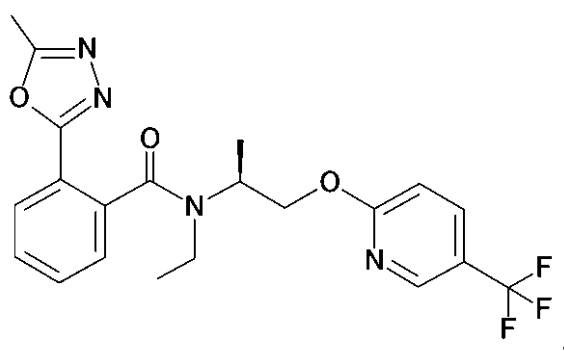
20

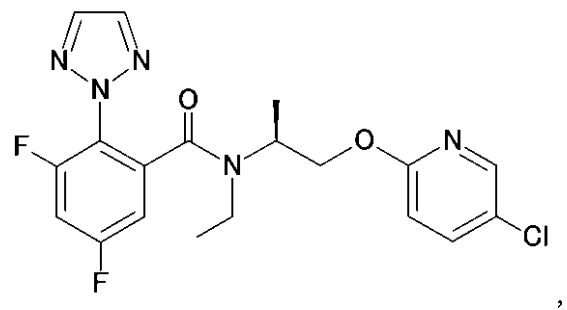
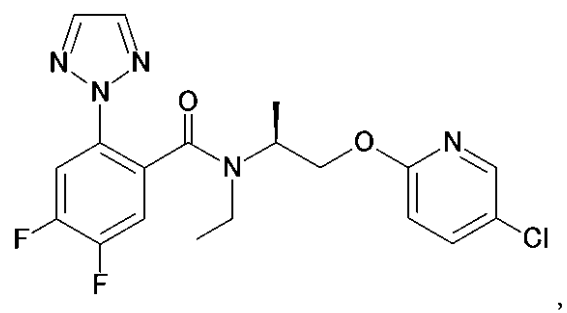
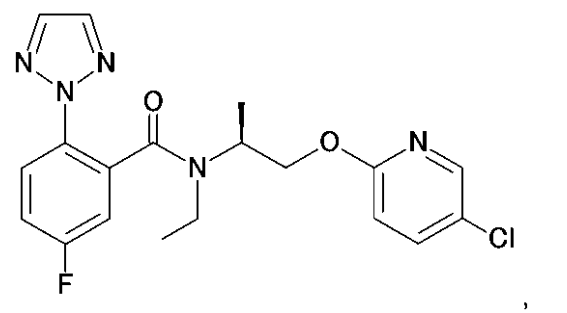
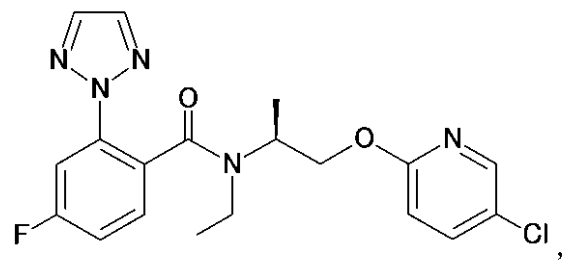
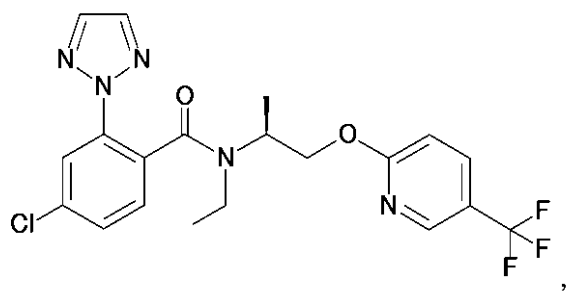


30



40



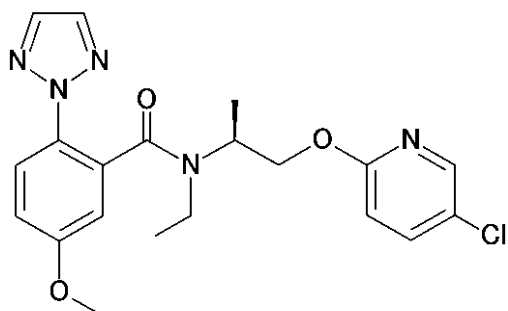


10

20

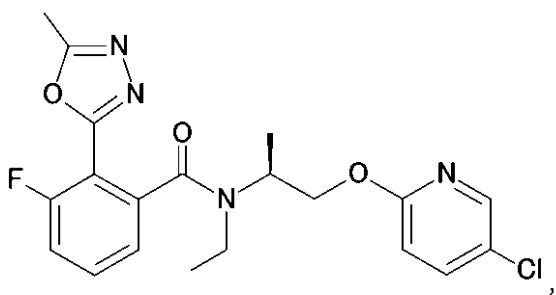
30

40



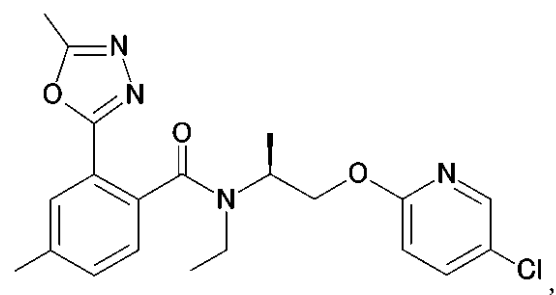
,

10



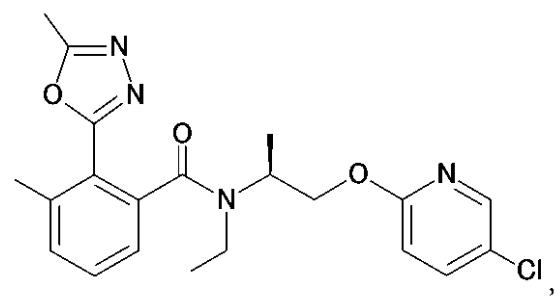
,

20



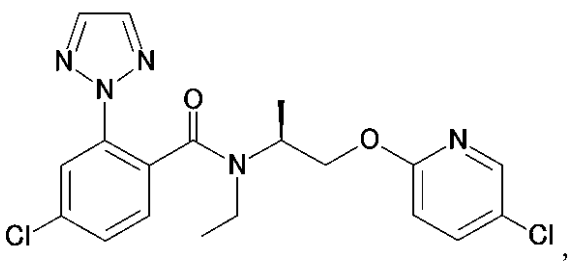
,

30

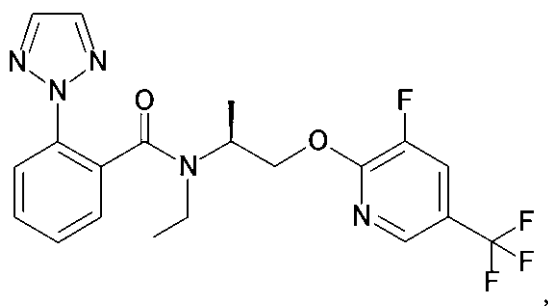
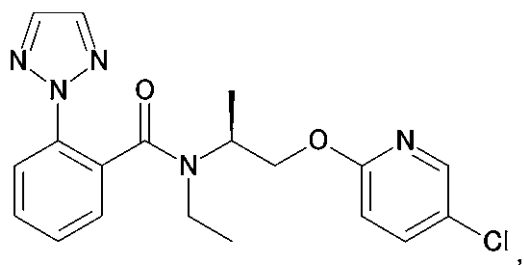


,

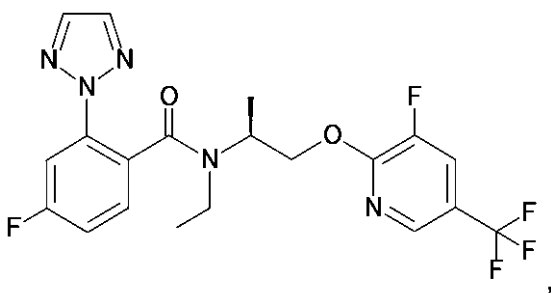
40



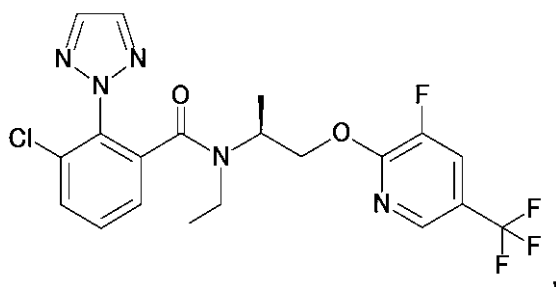
,



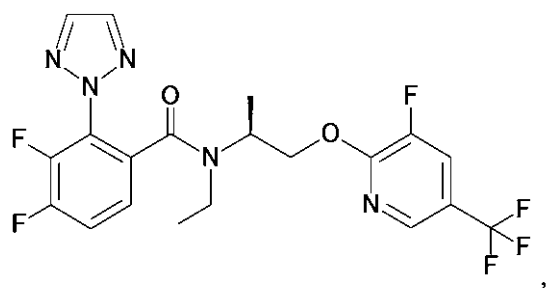
10



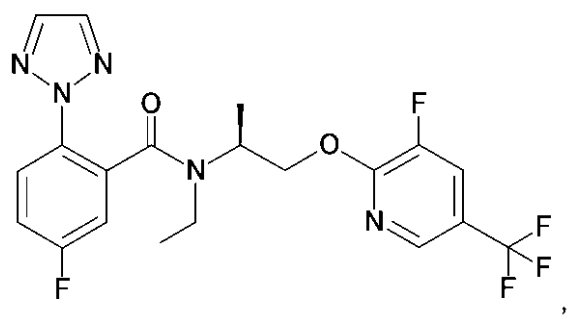
20



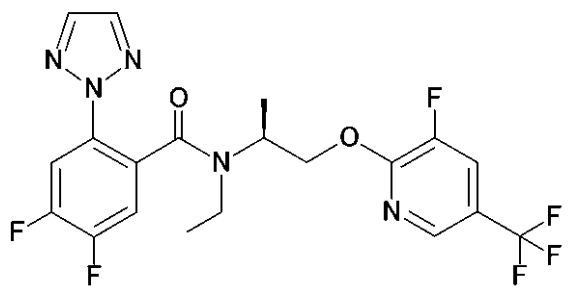
30



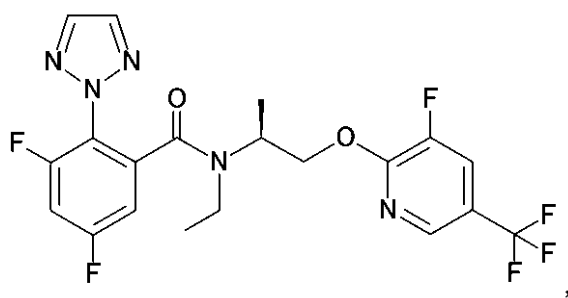
40



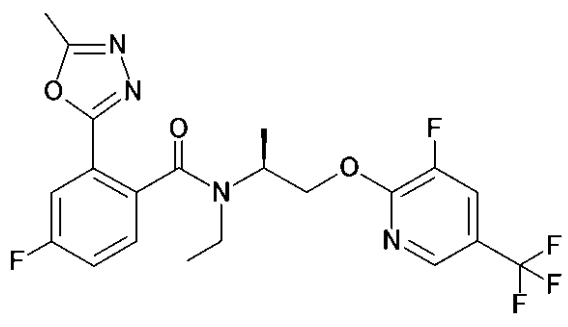
10



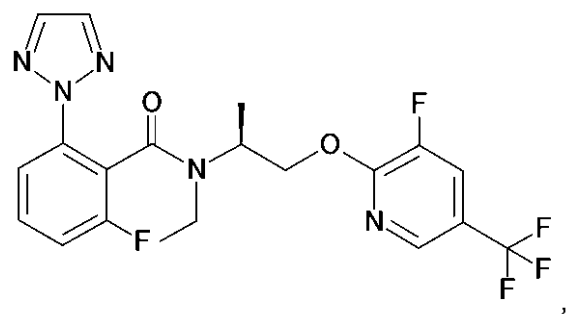
20

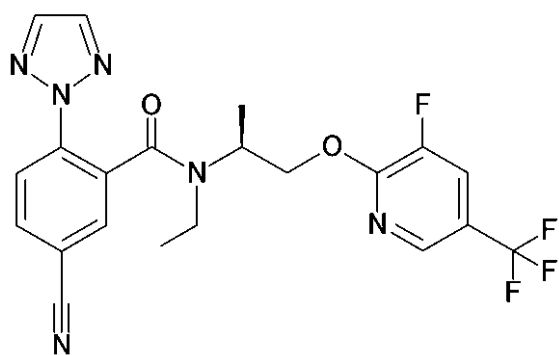


30



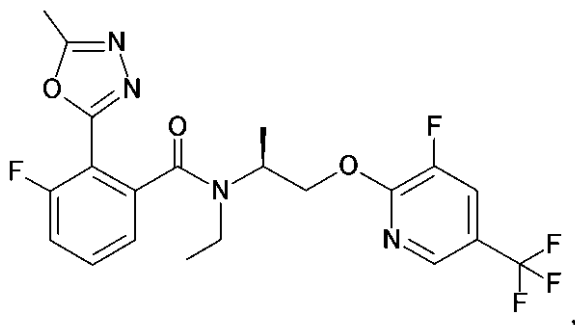
40





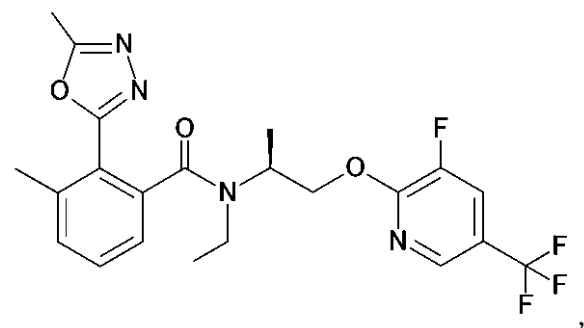
,

10



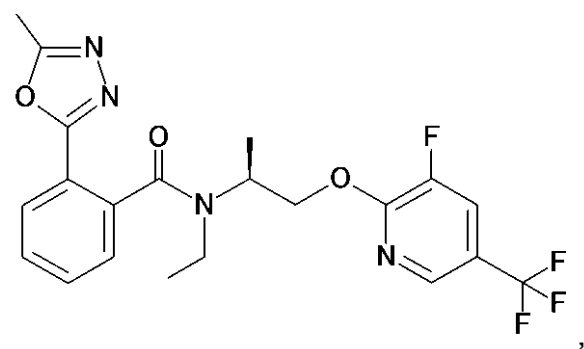
,

20



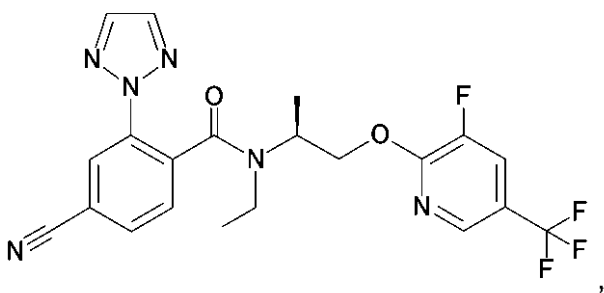
,

30

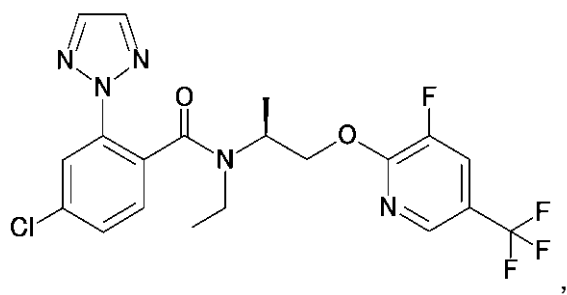


,

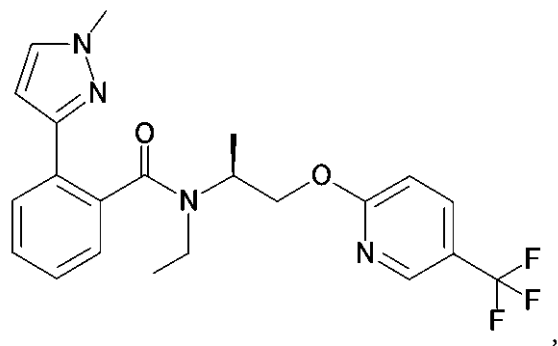
40



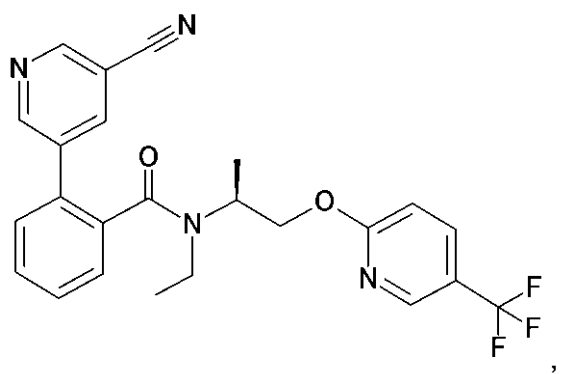
,



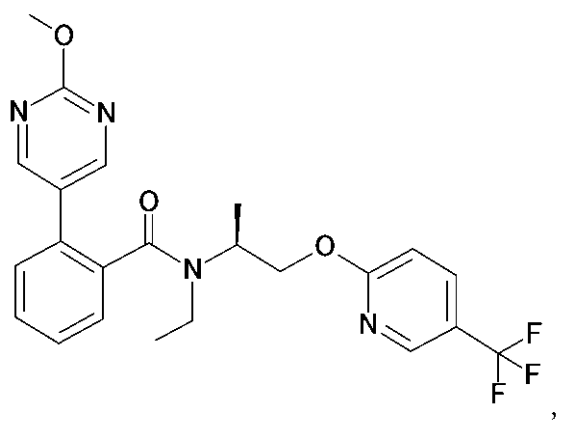
10



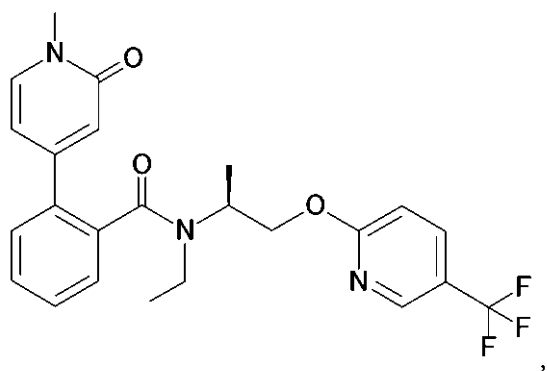
20



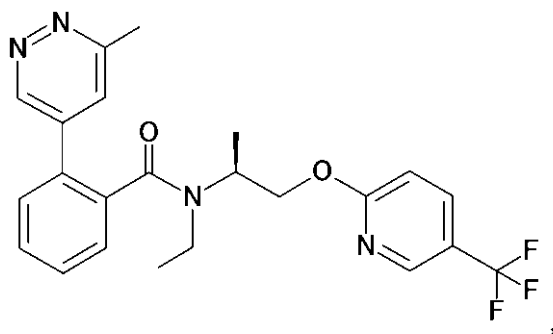
30



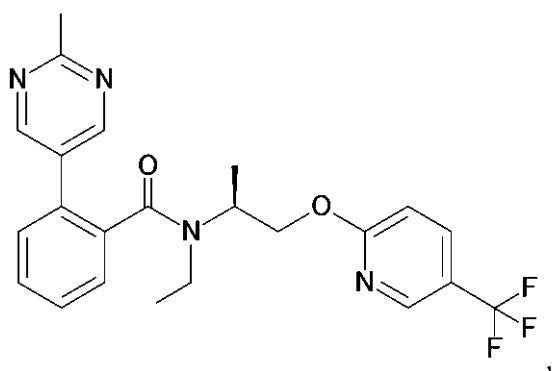
40



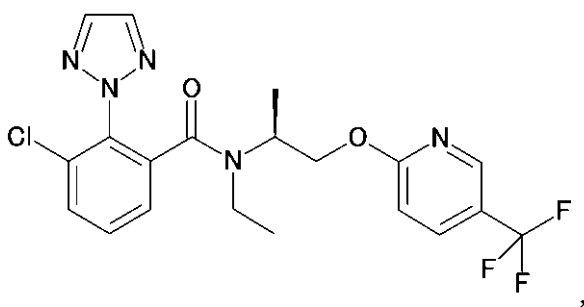
10



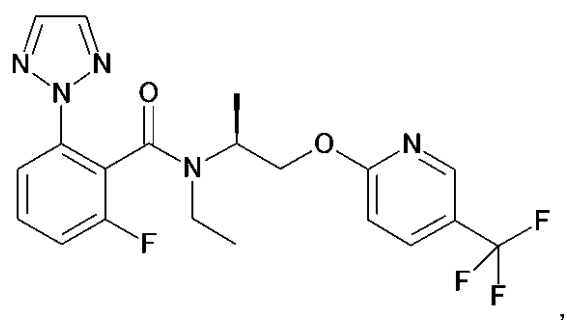
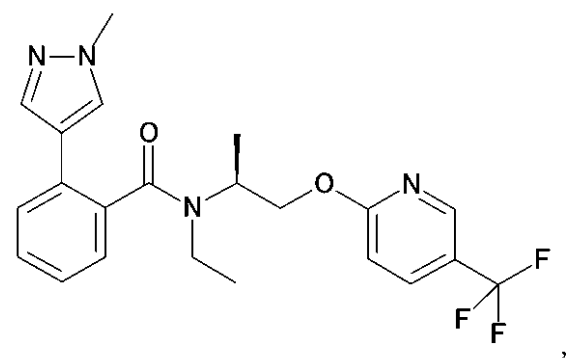
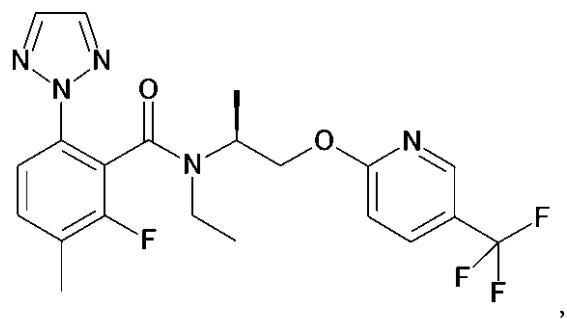
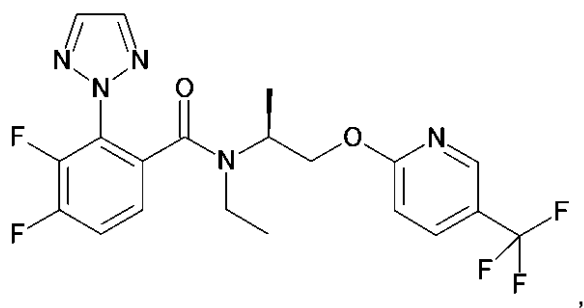
20



30



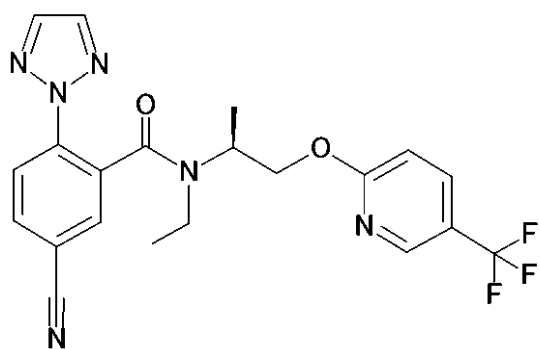
40



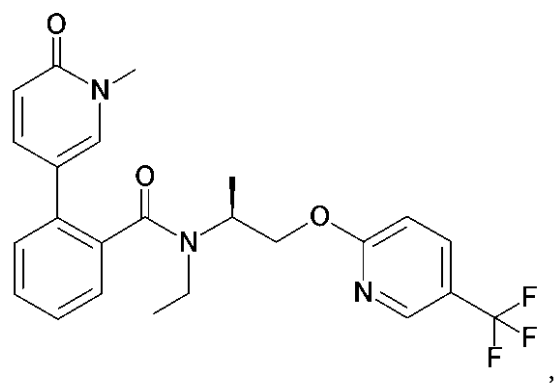
10

20

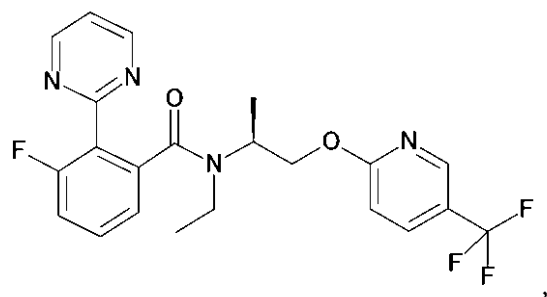
30



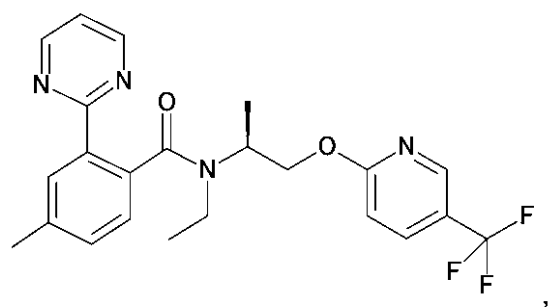
10

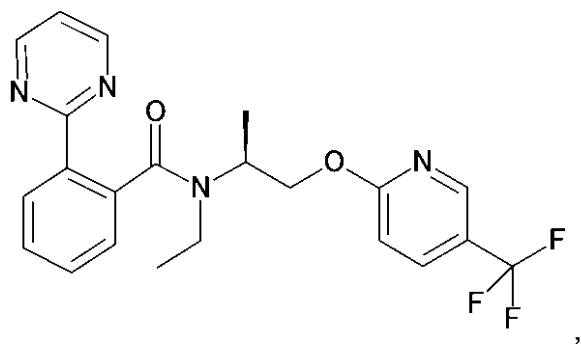


20

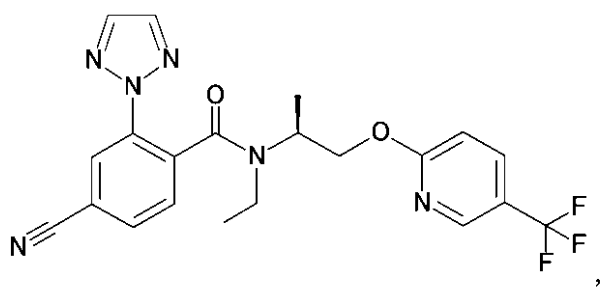


30

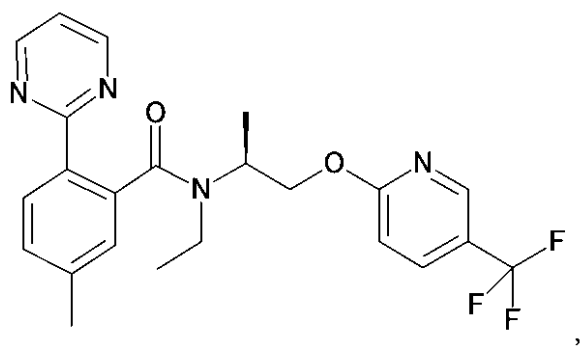




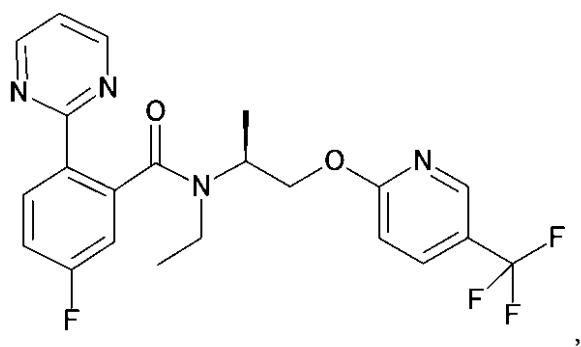
10



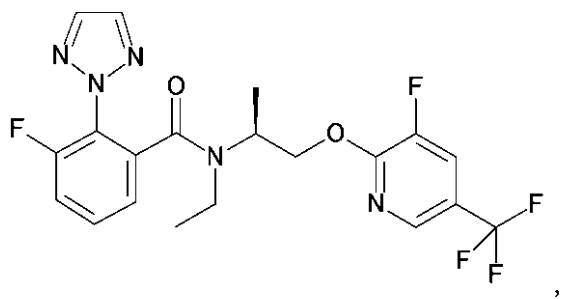
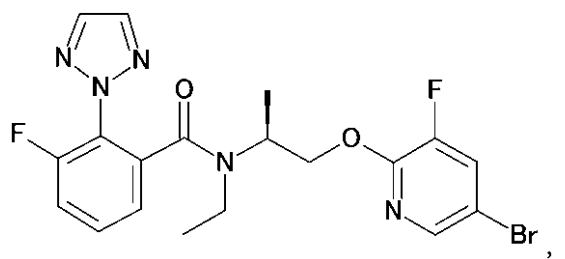
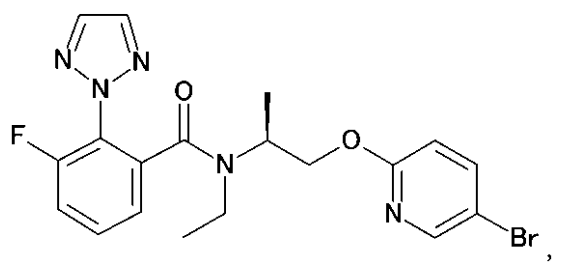
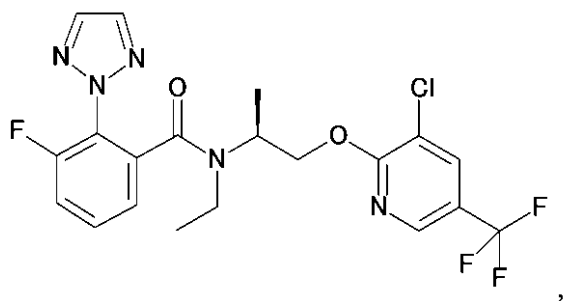
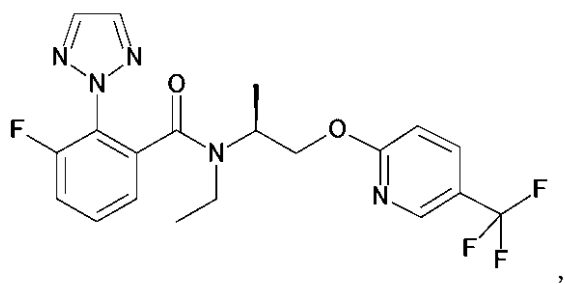
20



30



40

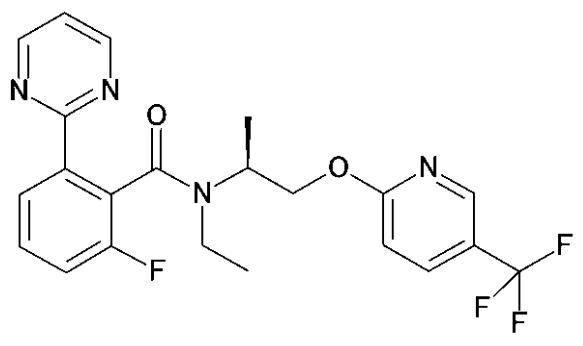
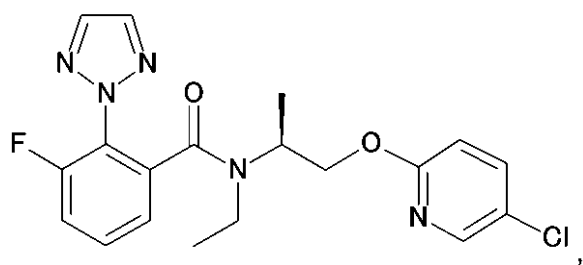


10

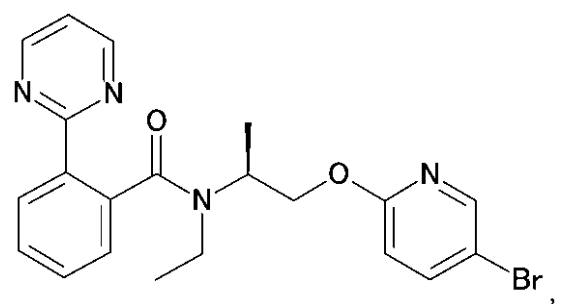
20

30

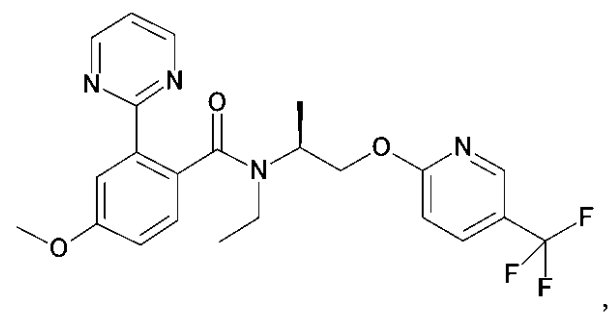
40



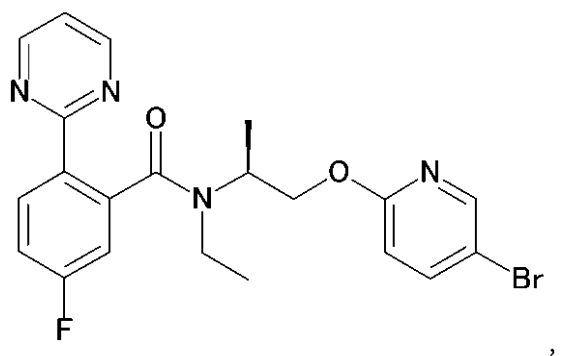
10



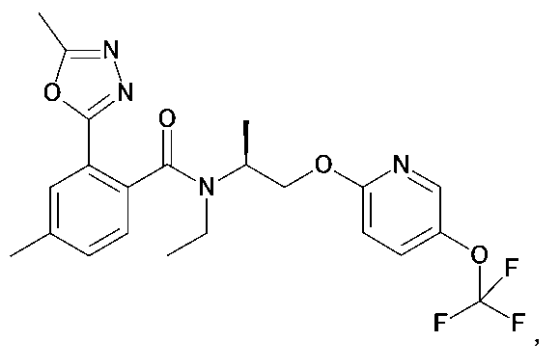
20



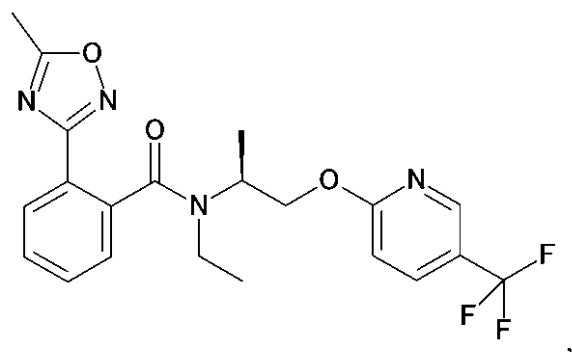
30



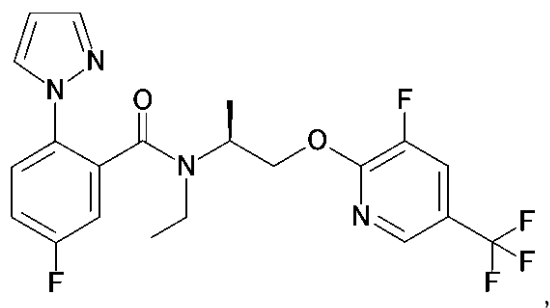
40



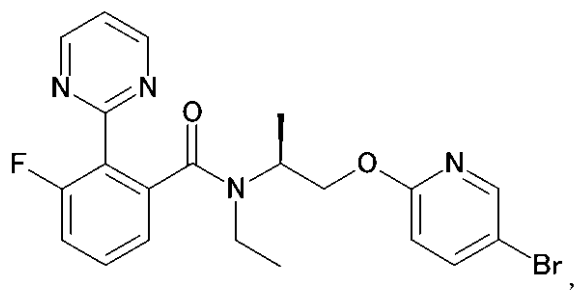
10

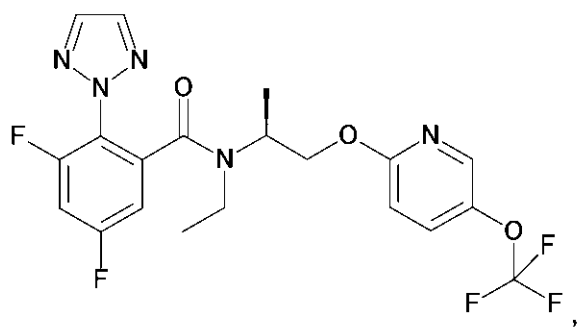


20

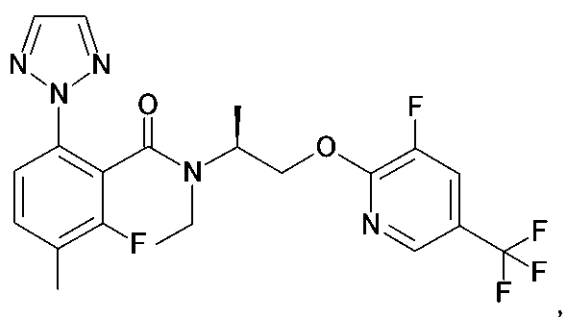


30

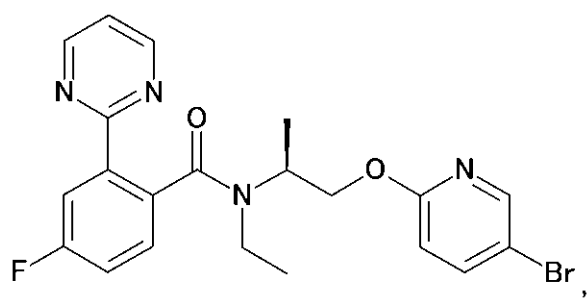




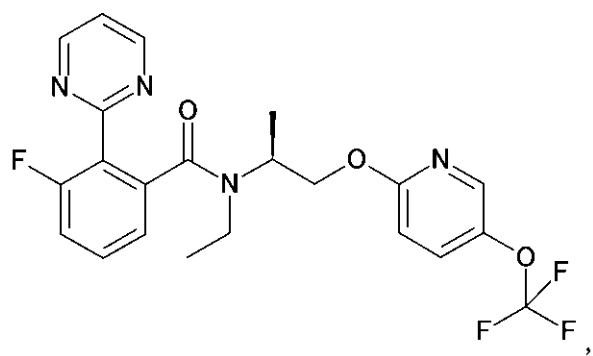
10



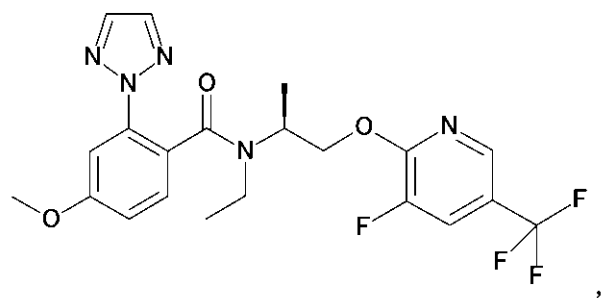
20

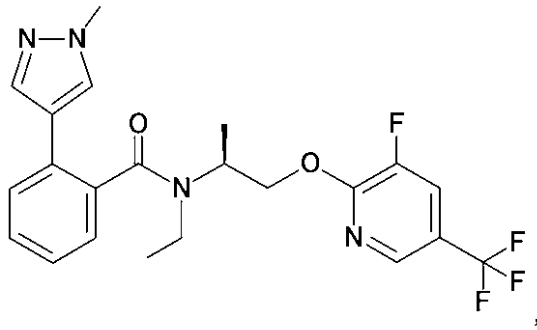


30

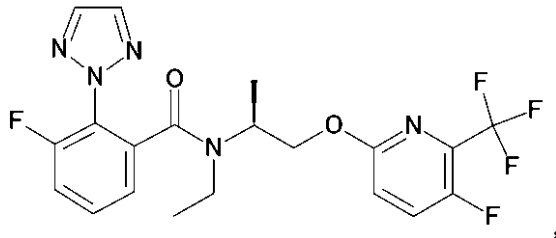


40

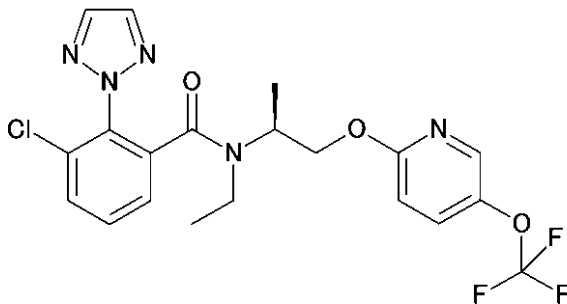




10



及び



20

。

【請求項 2】

30

請求項 1 に記載の化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の化合物または医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 4】

医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤および/または担体と混合した請求項 1 又は 2 に記載の化合物または医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 5】

物質使用障害、人格障害、摂食障害又は注意欠陥多動性障害にみられる衝動制御の欠乏の治療及び/または予防において使用するための、請求項 3 又は 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規なN-[(ピリジニルオキシ)プロパニル]ベンズアミド誘導体、その調製方法、それを含有する医薬組成物および治療におけるその使用、特にオレキシンサブタイプ 1 受容体に関連した状態の治療または予防におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

オレキシンは、覚醒、覚醒状態、食欲、食物摂取、認知、動機づけられた行動、報酬、

50

気分およびストレスのような多くの生理的挙動の調節において重要な役割を果たす視床下部神経ペプチドである。オレキシンAは、ヒポクレチン1とも呼ばれ、33アミノ酸からなるペプチドであり、オレキシチンBは、ヒポクレチン2とも呼ばれ、28アミノ酸からなるペプチドである。両方とも、プレプロオレキシンと呼ばれる共通の前駆体ペプチドに由来する[Sakurai et al., Cell, 1998 Feb20; 92(4):573-85, およびDe Lecea et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1998 Jan 6; 95(1):322-7)。オレキシンは、2つのオーファンGタンパク質共役受容体、中枢神経系および副腎、生殖腺および卵巣のような末梢器官に広く分布するオレキシン受容体1型(OX1R)およびオレキシン受容体2型(OX2R)に結合する。オレキシンAは主にOX1Rに結合するが、オレキシンBはOX1RとOX2Rの両方に結合することができる。

オレキシンは、例えば、感情や報酬の調節、認知、衝動制御、自律神経機能と神経内分泌機能の調節、覚醒、警戒および睡眠 - 覚醒状態が挙げられる広範な行動の調節に関与する(Muschamp et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014 Apr 22;111(16):E1648-55; 最近の概説については、Sakurai, Nat. Rev. Neurosci., 2014; Nov; 15(11):719-31; Chen et al., Med. Res. Rev., 2015; Jan;35(1):152-97; Gotter et al., Pharmacol. Rev., 2012, 64:389-420他多数)。

【0003】

低分子によるOX1RおよびOX2Rの二重の拮抗作用は、不眠症の治療において臨床的に有効であり、薬剤のスボレキサント[[(7R)-4-(5-クロロ-1,3-ベンゾキサゾール-2-イル)-7-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル][5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン]に販売許可が与えられている(Kishi et al., PLoS One, 2015; 10(8):e0136910)。二重のオレキシン受容体アンタゴニストの睡眠誘発効果は、OX2Rを介して主に仲介される(Bonaventure et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., March 2015, 352, 3, 590-601)一方、他の生理的状態、例えば感情や報酬、認知、衝動制御、自律神経機能と神経内分泌機能の調節、覚醒および警戒は、むしろOX1Rを介して仲介される。

その睡眠誘発効果のために、二重のOX1RおよびOX2Rアンタゴニストは、薬物使用障害のような中毒、境界性人格障害のような人格障害、過食症のような摂食障害または注意欠陥多動性障害に見られるような衝動制御の欠乏(impulse control deficits)に関連する障害の治療には適していない。したがって、衝動制御の欠乏の治療のためのOX1R選択的アンタゴニストを提供することが望ましい。

様々な構造クラスのオレキシン受容体アンタゴニストは、Roecker et al.(J. Med. Chem. 2015, 59, 504-530)が概説している。WO2013/187466号、WO2016/034882号およびBioorganic & Medicinal Chemistry 2015, 23, 1260-1275には、オレキシン受容体アンタゴニストが記載されている。

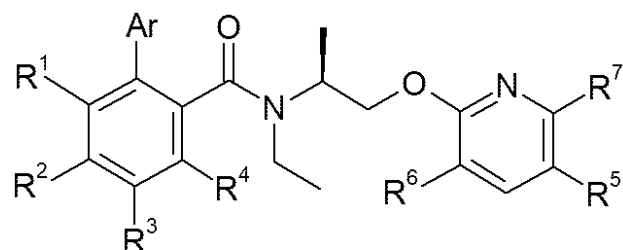
【発明の概要】

【0004】

発明の詳細な説明

本発明は、式Iの新規なN-エチル-N-[(2S)-1-(ピリジン-2-イルオキシ)-プロパン-2-イル]-ベンズアミド誘導体またはその塩、特にその生理的に許容される塩を提供する

【化1】



I

(式中、

Arは、下記基を表し

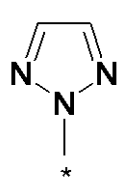
10

20

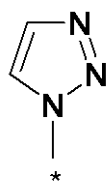
30

40

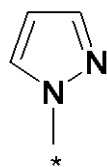
【化 2】



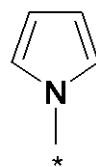
,



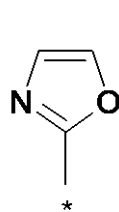
,



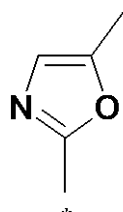
,



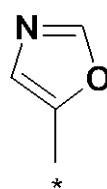
,



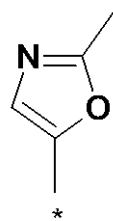
,



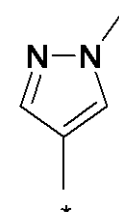
,



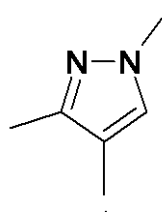
,



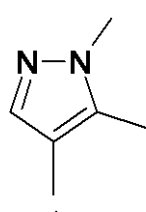
,



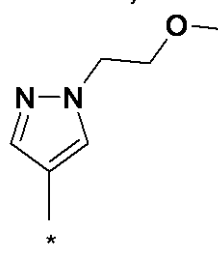
,



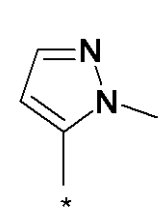
,



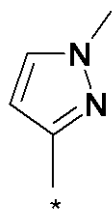
,



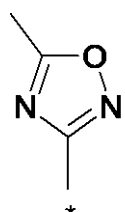
,



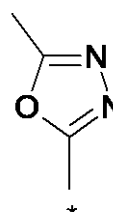
,



,



,

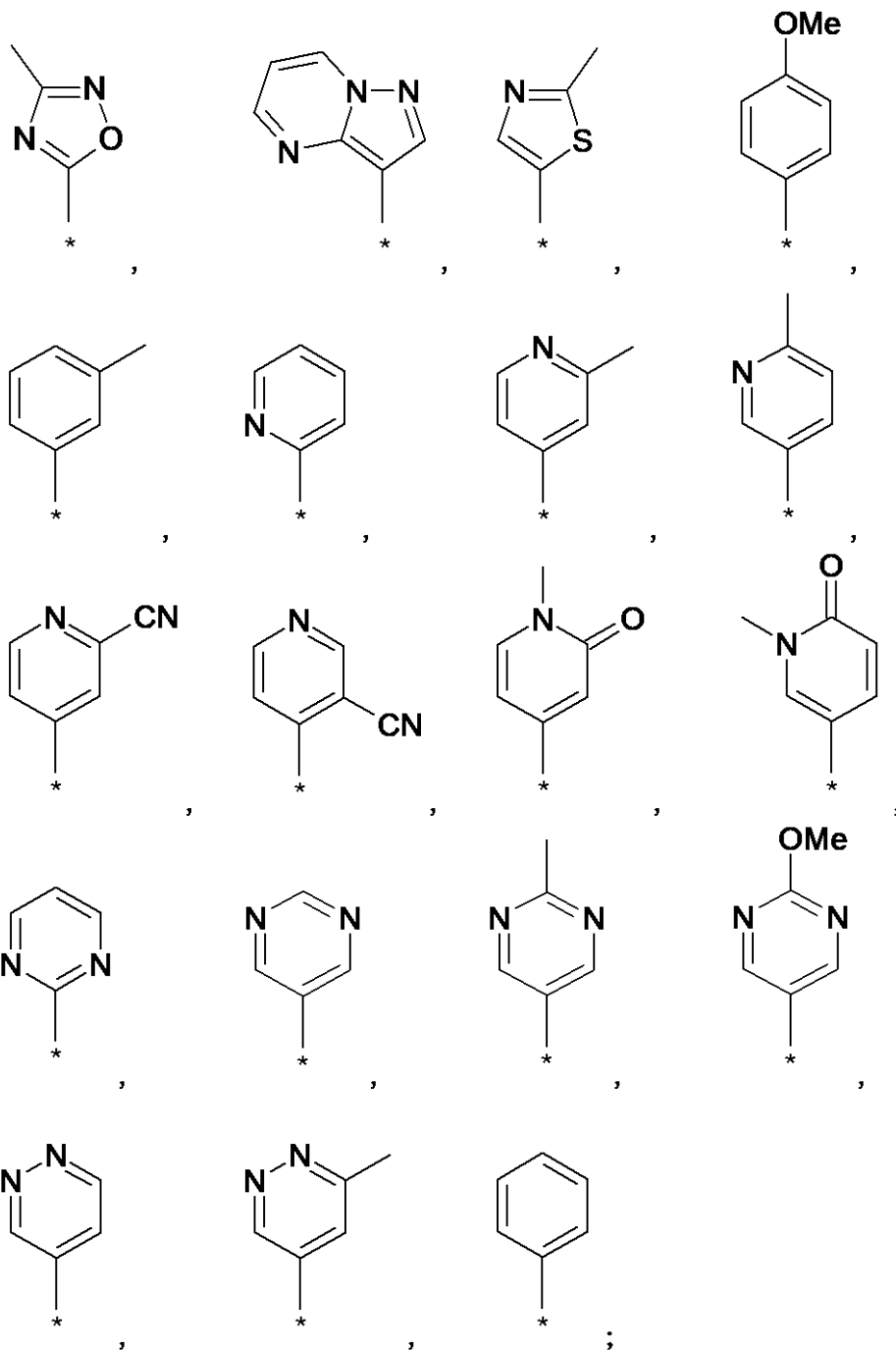


,

10

20

30



10

20

30

R¹は、水素、フルオロ、クロロ、メチルを表し；

R²およびR³は、独立して、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、-OCH₃を表し；

R⁴は、水素またはフルオロを表し；

R⁵は、クロロ、ブロモ、フルオロ、-CF₃、-OCF₃またはシクロプロピルを表し；

R⁶は、水素、クロロまたはフルオロを表し；

R⁷は、水素または-CF₃を表す)。

【 0 0 0 5 】

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R⁵、R⁶およびR⁷は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、置換基R¹、R²、R³およびR⁴の少なくとも2つは水素を表す。

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

R⁵は、-CF₃を表し；

40

50

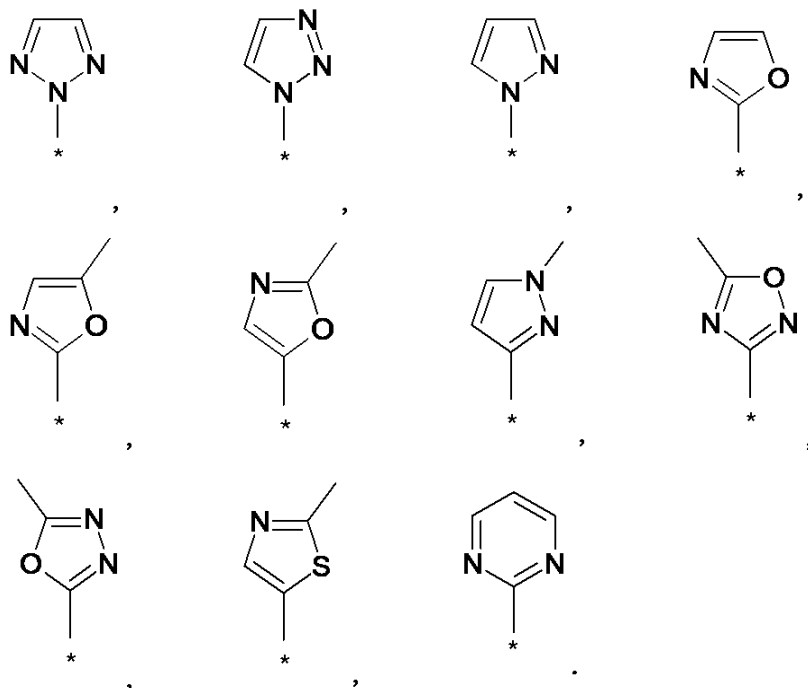
R⁷は、水素を表す。

【 0 0 0 6 】

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁶は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

Arは、下記基を表す

【 化 3 】



10

20

【 0 0 0 7 】

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

R¹は、水素、フルオロまたはクロロを表す。

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

30

R²は、水素またはフルオロを表す。

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

R³は、水素、フルオロまたはシアノを表す。

別の実施形態においては、一般式Iにおいて、Ar、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶およびR⁷は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

R⁴は、水素を表す。

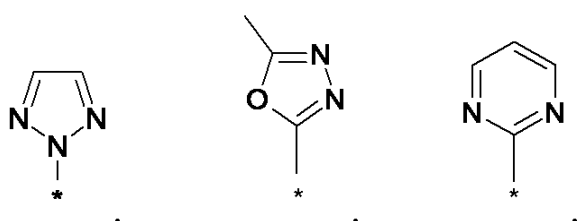
【 0 0 0 8 】

別の実施形態において、一般式Iにおいて、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

40

Arは、下記基を表す

【 化 4 】



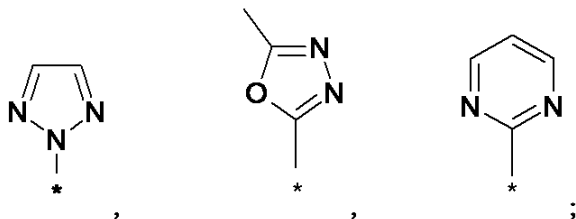
50

【 0 0 0 9 】

別の実施形態において、一般式Iにおいて、 R^5 、 R^6 および R^7 は、先の実施形態のいずれかで定義したのと同じ意味を有し、

Arは、下記基を表し；

【 化 5 】



10

R^1 は、水素、フルオロまたはクロロを表し；

R^2 は、水素またはフルオロを表し；

R^3 は、水素、フルオロまたはシアノを表し；

R^4 は、水素を表す。

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物は、強力なOX1Rアンタゴニストである。これはWO2013/187466号に開示されている好ましい例よりもOX2Rに対して選択的である。本発明の化合物は、Het2がフェニルまたはピリジルであるHet1-Het2部分の代わりに置換された-O-ピリミジル部分を含む点で、WO2013/187466号に開示されているものと構造的に異なる。これらの構造的相違は、意外にもOX2Rに対する選択性の明白な増強をもたらす。

20

本発明の化合物は、WO2016/034882号(最も近い先行技術)の実施例1、42および14と構造的に異なり、N-メチル-[ブタン-2-イル]アミノ部分またはN-メチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分の代わりに中心のN-エチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分を含み、-N-ピリミジル部分の代わりに-O-ピリミジルを含む。これらの構造的相違は、予想外に、ヒト肝ミクロソームにおける改善された安定性によって実証される優れた薬物動態特性をもたらす。したがって、本発明の化合物は、効力と眠気および睡眠のような望ましくない効果との間のより大きな窓のために、中程度から低いインビボクリアランス、従ってより長い作用時間とより良好な忍容性を有することが期待される。結果として、本発明の化合物は、ヒトへの使用のためにより実行可能でなければならない。

30

【 0 0 1 1 】

一般的な定義

本明細書中で特に定義されていない用語は、開示および文脈に照らして当業者によって与えられる意味を与えられるべきである。

立体化学：

具体的に示さない限り、明細書および添付の特許請求の範囲を通して、所定の化学式または名称は、互変異性体およびすべての立体異性体、光学異性体および幾何異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、E/Z異性体など)およびそれらのラセミ体、ならびに別個のエナンチオマーの異なる割合の混合物、ジアステレオ異性体の混合物、またはそのような異性体および鏡像異性体が存在する上記形態のいずれかの混合物、ならびにその医薬的に許容される塩を含む塩を包含する。

40

【 0 0 1 2 】

塩：

「医薬的に許容される」という句は、健全な医学的判断の範囲内で、人間および動物の組織と過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題または合併症なしで接触して使用するのに適し、かつ妥当な利益/リスク比に見合ったものである化合物、材料、組成物および/または剤形を意味するように本明細書に使用する。

本明細書に使用する「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基の塩を作製することによって変性される開示化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩

50

の例としては、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態と水中またはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような有機希釈剤またはこれらの混合物中の十分な量の適切な塩基または酸とを反応させることによって調製することができる。例えば本発明の化合物(例えばトリフルオロ酢酸塩)を精製または単離するのに有用な上記のものの以外の酸の塩も本発明の一部を構成する。

【0013】

生物学的アッセイ

略語：

IP1 D-ミオ-イノシトール-1-リン酸

IP3 D-ミオ-イノシトール-1,4,5-三リン酸

HEPES 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸

HBSS ハンクス平衡塩類溶液

BSA ウシ血清アルブミン

DMSO ジメチルスルホキシド

CHO チャイニーズハムスター卵巣

細胞株内で発現されるオレキシン受容体の活性化は、細胞内IP3濃度の増加をもたらす。IP3の下流の代謝産物であるIP1は、受容体活性化後に細胞内に蓄積し、LiClの存在下で安定である。Lumi4-Tbクリプテート(Cisbio Bioassayから市販されている)および適切な蛍光プレートリーダーによる均一な時間分解蛍光技術を使用する。この機能的反応は、Trinquet et al. Anal. Biochem. 2006, 358, 126-135, Degorce et al. Curr. Chem. Genomics 2009, 3, 22-32に記載されるように検出可能および定量化可能である。この技術は、オレキシン受容体の薬理学的修飾を特徴付けるために使用される。

【0014】

化合物の生物活性は、下記の方法によって決定される：

A. OX1R効力のインビトロ試験：OX1R IP1

IP1測定は、全長ヒトオレキシン1受容体およびエクオリン発光タンパク質を安定に発現するCHO-K1細胞で行われる。細胞を、37℃、95%湿度および5%CO₂のインキュベータにおいて10%ウシ胎仔血清を有するHamの栄養混合物F12培地において培養する。CHO-K1/hOx1細胞塊は、より大きな細胞数に拡張される。凍結バイアル中の凍結細胞として細胞を得、-150℃で使用するまで保存する。解凍後の細胞の生存率は> 90%である。アッセイの準備として、アッセイの24時間前に、細胞を37℃で解凍し、直ちに細胞培養培地で希釈する。遠心分離後、細胞沈降物を培地中に再懸濁させ、1ウェル当たり10000細胞/25μLの密度でアッセイプレートに分配する。プレートを室温で1時間インキュベートしてエッジ効果を減少させた後、プレートを37℃/5%CO₂で24時間インキュベートする。化合物は、DMSO中の8点連続希釈およびアッセイ緩衝液(20mM HEPES、0.1%BSAおよび50mM LiClを含むHBSS、pH7.4)中への最終希釈段階によって調製してアッセイにおける1%の最終DMSO濃度を確実にする。

【0015】

アッセイの日に、プレート中の細胞を60μLのアッセイ緩衝液(洗浄後にウェルに20μLの緩衝液を残した)で2回洗浄し、続いてアッセイ緩衝液で希釈した1ウェルあたり5μLの化合物を添加する。室温で15分間インキュベートした後、アッセイ緩衝液に溶解した1ウェルあたり5μLのオレキシンAペプチド(最終濃度：0.5nMおよび/または50nM)をアッセイプレートに添加する。アッセイプレートを37℃で60分間インキュベートする。次いで、1ウェルあたり5μLの抗IP1クリプテートTb溶液および1ウェルあたり5μLのIP1-d2希釈物を加え、プレートを室温でさらに60分間遮光してインキュベートする。EnVisionリーダー(PerkinElmer)を使用して、615nmおよび665nm(励起波長：320nm)の発光を測定する。665nm

10

20

30

40

50

と615の発光の比をリーダーで計算する。

8点4パラメトリック非線形曲線当てはめおよび IC_{50} 値およびヒル勾配の決定は、定期分析ソフトウェア、例えばAssayExplorer(Accelrys)を使用して行われる。アゴニスト濃度非依存パラメータを確立するために、下記の式を使用して K_b 値を計算する： $IC_{50}/((2+(A/EC_{50})^n)^{1/n}-1)$ (A =濃度アゴニスト、 EC_{50} = EC_{50} アゴニスト、 n =ヒルスロープアゴニスト)(P.Leff, I.G.Dougall, Trends Pharmacol.Sci.1993, 14(4), 110-112を参照)。

【0016】

B. OX2R効力のインビトロ試験：OX2R IP1

IP1測定は、全長ヒトオレキシン2受容体およびエクオリン発光タンパク質を安定に発現するCHO-K1細胞で行われる。細胞を、37℃、95%湿度および5%CO₂のインキュベータにおいて10%ウシ胎仔血清を有するHamの栄養混合物F12培地中で培養する。CHO-K1/hOx2細胞塊は、より大きな細胞数に拡張される。凍結バイアル中の凍結細胞として細胞を得、-150

で使用するまで保存する。解凍後の細胞の生存率は> 90%である。アッセイの準備として、アッセイの24時間前に、細胞を37℃で解凍し、直ちに細胞培養培地で希釈する。遠心分離後、細胞沈殿物を培地に再懸濁し、1ウェル当り5000細胞/25μLの密度でアッセイプレートに分配する。プレートを室温で1時間インキュベートしてエッジ効果を減少させた後、プレートを37℃/5%CO₂で24時間インキュベートする。化合物は、DMSO中の8点連続希釈およびアッセイ緩衝液(20mM HEPES、0.1%BSAおよび50mM LiClを含むHBSS、pH 7.4)中への最終希釈段階によって調製してアッセイ中の最終DMSO濃度を確実にする。

【0017】

アッセイの日に、プレート中の細胞を60μLのアッセイ緩衝液(洗浄後にウェルに20μLの緩衝液を残した)で2回洗浄し、続いてアッセイ緩衝液で希釈した1ウェルあたり5μLの化合物を添加する。室温で15分間インキュベートした後、アッセイ緩衝液に溶解した1ウェルあたり5μLのオレキシンAペプチド(最終濃度：0.5nM)をアッセイプレートに添加する。アッセイプレートを37℃で60分間インキュベートする。アッセイプレートを37℃で60分間インキュベートする。次いで、1ウェルあたり5μLの抗IP1-クリプテートTb溶液および1ウェルあたり5μLのIP1-d2希釈物をプレートの全ウェルに添加し、プレートを室温でさらに60分間遮光してインキュベートする。EnVisionリーダー(PerkinElmer)を使用して、615nmおよび665nm(励起波長：320nm)の発光を測定する。665nmと615の発光の比をリーダーで計算する。

8点4パラメトリック非線形曲線当てはめおよび IC_{50} 値およびヒル勾配の決定は、定期分析ソフトウェア、例えばAssayExplorer(Accelrys)を使用して行われる。アゴニスト濃度非依存パラメータを確立するために、下記の式を使用して K_b 値を計算する： $IC_{50}/((2+(A/EC_{50})^n)^{1/n}-1)$ (A =濃度アゴニスト、 EC_{50} = EC_{50} アゴニスト、 n =ヒルスロープアゴニスト)(P.Leff, I.G.Dougall, Trends Pharmacol.Sci.1993, 14(4), 110-112を参照)。

次いで、アッセイA(OX1R)およびアッセイB(OX2R)からの K_b 値は、アゴニスト(オレキシンA)濃度とは無関係の選択率を提供することができる。

【0018】

C. ヒト肝ミクロソーム(ヒトMST)における代謝安定性の評価

本発明に従う化合物の代謝安定性は、下記のように調べることができる：

試験化合物の代謝分解を、プールされたヒト肝ミクロソームによって37℃でアッセイする。1時点あたり100μLの最終インキュベーション容量を、室温でpH7.6のトリス緩衝液(0.1M)、MgCl₂(5mM)、ミクロソームタンパク質(1mg/mL)および最終濃度1μMの試験化合物を含有する。37℃で短期間プレインキュベーションした後、ベータ-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸、還元型(NADPH、1mM)を添加することにより反応を開始させ、異なる時点後にアリコートを溶媒に移すことにより反応を停止させる。遠心分離(10000g、5分)後、上清のアリコートを親化合物の量についてLC-MS/MSによりアッセイする。半減期($t_{1/2}$)は、濃度-時間プロファイルの半対数プロットの勾配によって決定される。

【0019】

生物学的データ

アッセイAおよびBとW02013/187466号に記載のアッセイとの比較

W02013/187466号に記載のアッセイは、アッセイAおよびBと下記の点で異なる：

- ・技術と読み出し：IP1の発光測定(アッセイAおよびB)の代わりに、細胞内Ca²⁺変化の蛍光測定(W02013/187466号)

- ・W02013/187466号に記載されたアッセイに使用されるOX1RおよびOX2R過剰発現細胞株は、アッセイAおよびBに使用される細胞株とは異なる起源のものである

- ・オレキシンAの代わりにアゴニストとして変性オレキシンA(置換された2アミノ酸)の使用

- ・OX1Rアッセイに使用される300pMおよびOX2Rアッセイには3nMのアゴニスト濃度(EC75対EC100；Okumura T.et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2001に従う)(W02013/187466号)。報告されているIC₅₀値はアゴニスト濃度に依存する。これらのIC₅₀値から計算された選択率は、アッセイAおよびBから得られたアゴニスト濃度非依存性Kb値から計算された選択率と比較できない。

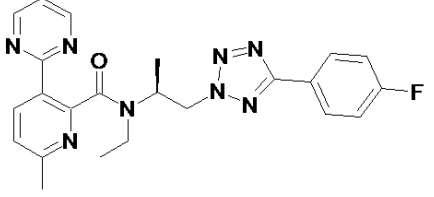
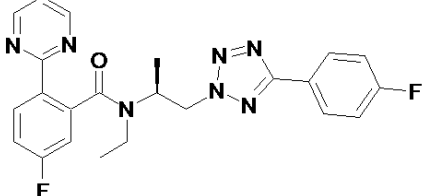
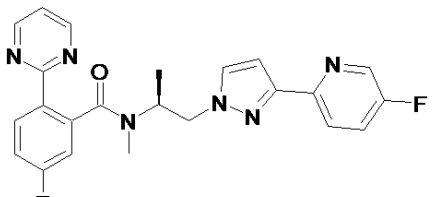
10

アッセイ間のこれらの相違のために、直接の比較が確立されなければならない。したがって、W02013/187466号に記載されている実施例69、70(最も選択的なもの)および5(最も強力なものの1つ)は、アッセイAおよびBにおいて試験され、本発明の化合物と直接比較される(表1参照)。

【 0 0 2 0 】

表1：アッセイAおよびB(上記)で測定した場合と比較して報告されたW02013/187466号の化合物のインビトロ効力

20

構造	WO2013/187466号に記載されたもの			アッセイAおよびBにおいて定量されたもの		
WO2013/187466号における実施例#	OX1RI C ₅₀ [nM]	OX2R IC ₅₀ [nM]	OX2RI C ₅₀ /O X1RIC 50	OX1R Kb[nM](使用 されたオ レキシ ンA 濃度)	OX2R K b[nM](0. 5 nMオ レキシ ンA濃度)	OX2R Kb/OX 1R Kb
 実施例69	1.6	1896	1185	2.25 (0.5 nM)	98	43
 実施例70	1.1	452	411	0.72 (50nM)	29	40
 実施例5	0.5	76	152	0.94 (50 nM)	28	30

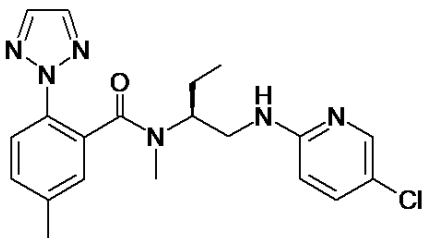
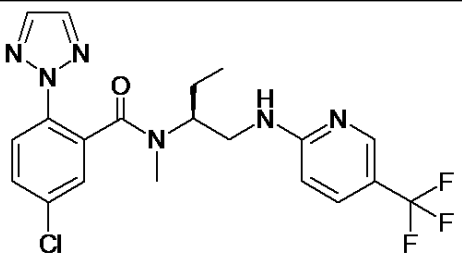
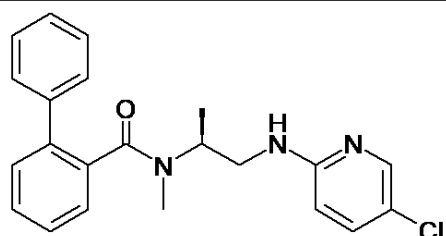
【 0 0 2 1 】

表2：WO2016/034882号のその中に報告されている構造的に最も近い先行技術化合物(実施例1、42および14)のインピトロ効力：

10

20

30

構造	WO2016/034882号(表1、178ページ)に記載されているもの		
WO2016/034882号における実施例#	OX1R	OX2R	OX2RIC ₅₀ /OX1RIC ₅₀
 <p>実施例1</p>	<p>表1: pIC₅₀=7.7はIC₅₀=20nMに対応する</p> <p>表2: pIC₅₀=8.1はIC₅₀=7.9nMに対応する</p> <p>表3: 報告されない</p>	<p>表1: pIC₅₀=6.0はIC₅₀=1000nMに対応する</p> <p>表2: pIC₅₀=5.9はIC₅₀=1259nMに対応する</p> <p>表3: 報告されない</p>	<p>表1: 50</p> <p>表2: 159</p>
 <p>実施例42</p>	<p>表1: pIC₅₀=7.9はIC₅₀=12.6nMに対応する</p> <p>表2および3: 報告されない</p>	<p>表1: pIC₅₀=6.0はIC₅₀=1000nMに対応する</p> <p>表2および3: 報告されない</p>	<p>表1: 79</p>
 <p>実施例14</p>	<p>表1: pIC₅₀=8.3はIC₅₀=5.0nMに対応する</p> <p>表2: pIC₅₀=7.8はIC₅₀=16 nMに対応する</p> <p>表3: 報告されない</p>	<p>表1: pIC₅₀=6.8はIC₅₀=158nMに対応する</p> <p>表2: pIC₅₀=7.2はIC₅₀=63 nMに対応する</p> <p>表3: 報告されない</p>	<p>表1: 32</p> <p>表2: 4</p>

【 0 0 2 2 】

表3は、OX1RおよびOX2Rの効力に関する生物学的データならびに本発明の化合物のヒト肝ミクロソームにおける安定性とWO2016/34882号における最も近い先行技術の化合物の安定性との比較を示す。これらのデータは、本発明の化合物がヒト肝ミクロソームにおいてより安定であることを実証する。

本発明の実施例28、29、30、32、33、45、46および114は、a)これらがN-メチル-[ブタン-2-イル]アミノ部分の代わりに中心のN-エチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分を含有する；b)これらが-N-ピリジル部分の代わりに-O-ピリジルを含有する；c)フェニル基は、非置換であるか、またはメチルの代わりに1または2個のフッ素、塩素またはメトキシで置換されており、置換基は異なる位置にあってもよい点で、最も近い先行技術化合物であるWO 2006/034882号の実施例1とは構造的に異なる。予想外に、これらの構造的相違は、ヒト肝ミクロソームにおける顕著に改善された安定性をもたらす。

本発明の実施例36、38および39は、a)これらがN-メチル-[ブタン-2-イル]アミノ部分の

10

20

30

40

50

代わりに中心のN-エチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分を含有する；b)これらが-N-ピリジル部分の代わりに-O-ピリジルを含有する；c)これらがトリアゾイル基の代わりに異なる5員ヘテロアリアルを含有する；d)フェニル基は、最も近い先行技術の化合物におけるメチルと比較して異なる位置にフルオロまたはメチル置換基を有する点で、最も近い先行技術化合物であるWO2016/034882号の実施例1とは構造的に異なる。予想外に、これらの構造的相違は、ヒト肝ミクロソームにおける顕著に改善された安定性をもたらす。

【0023】

本発明の実施例1、3、4、10、13、15、26、90、91、92、94、95、103、109、47、48、49、50、51、52、54、56、57、73、69、113、127、131、110、111、112、126、133および134は、a)これらがN-メチル-[ブタン-2-イル]アミノ部分の代わりに中心のN-エチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分を含有する；b)これらが-N-ピリジル部分の代わりに-O-ピリジルを含有する；c)フェニル基が、置換されていないかまたはクロロ置換基の代わりに1または2つのフルオロ、クロロ、シアノ、メトキシまたはメチルおよびフルオロ置換基で置換されており、置換基は異なる位置にあってもよい点で、本発明の最も近い先行技術の化合物であるWO2016/034882号の実施例42とは構造的に異なる。実施例47、48、49、50、51、52、54、56、57、73、69、110、113、127及び131は、d)ピリジル部分がCF₃基に加えてフルオロまたはクロロ置換基で置換されている点でWO2016/034882号の実施例42とはさらに構造的に異なる。実施例111、112、126および134は、CF₃基の代わりにプロモまたはOCF₃置換基で置換され、追加のフルオロ置換基を含んでもよい。実施例133では、ピリジル上のCF₃置換基は、最も近い先行技術化合物と比較して異なる位置にあり、追加のフルオロ置換基を含む。予想外に、これらの構造的相違は、ヒト肝ミクロソームにおける顕著に改善された安定性をもたらす。

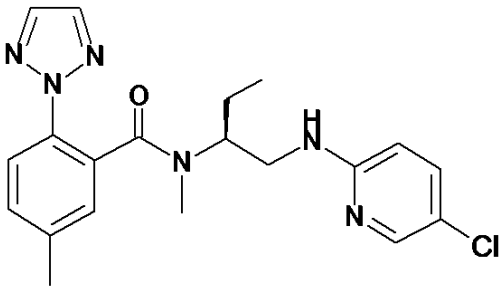
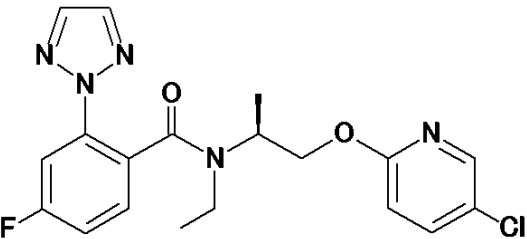
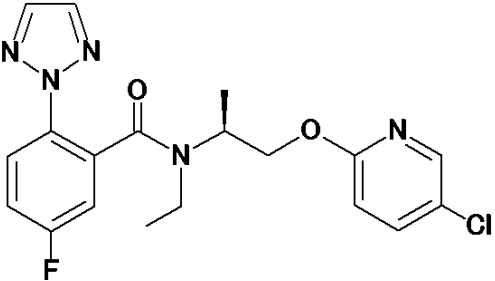
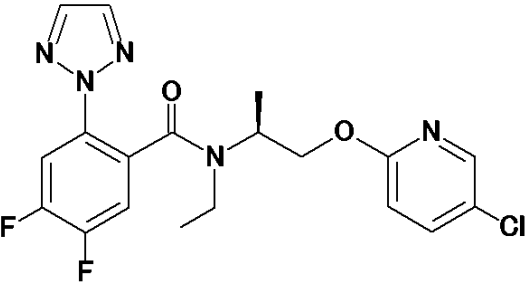
【0024】

本発明の実施例14、18、20、22、74、93および123、55、61、64、68、124、132、および121は、(a)これらがN-メチル-[ブタン-2-イル]アミノ部分の代わりに中心のN-エチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分を含有する；b)これらが-N-ピリジル部分の代わりに-O-ピリジルを含有する；c)フェニル基が置換されていないか、またはフルオロ、または最も近い先行技術の化合物のクロロ置換基とは異なる位置にあり得るメチルで置換されている、d)これらがトリアゾイル基の代わりに別の代替のヘテロアリアル基を含有する点で、最も近い従来技術の化合物であるWO2016/034882号の実施例42とは構造的に異なる。実施例55、61、64、68、124および132は、これらがe)ピリジル上に追加のフルオロ置換基を含む点で構造的に異なるが、実施例121はCF₃基の代わりにOCF₃置換基を含有する。これらの構造的相違は、意外にも、ヒト肝ミクロソームにおける顕著に改善された安定性をもたらす。

本発明の実施例76、79、81、84、85、96、97、101、102、105、107、108、116、118、117、120、125、129および130は、a)これらがN-メチル-[プロパン-2-イル]アミノ部分の代わりに中心のN-エチル-(プロパン-2-イル)アミノ部分を含有する；b)これらが-N-ピリジル部分の代わりに-O-ピリジルを含有する；c)これらが第2のフェニル基の代わりにピリジル、ピリミジルまたはピリダジニル部分を含有し、ヘテロアリアル基がメチル、シアノまたはメトキシで置換されていてもよい；d)第1のフェニル基がフルオロ、メトキシまたはメチル置換基で置換されていてもよい点で、最も近い従来技術の化合物であるWO2016/034882号の実施例14とは構造的に異なる。予想外に、これらの構造的相違は、ヒト肝ミクロソームにおける顕著に改善された安定性をもたらす。

【0025】

表3：本発明の化合物とWO2016/034882号における最も近い先行技術化合物との生物学的データの比較

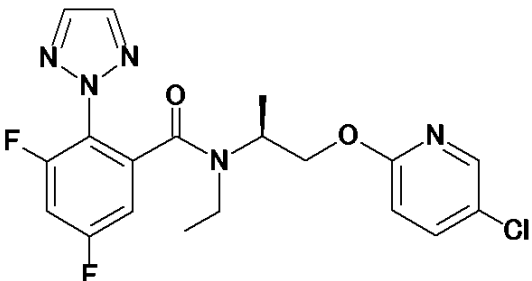
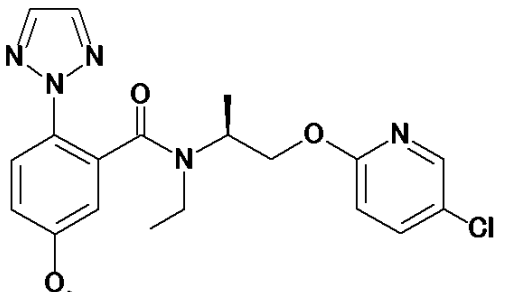
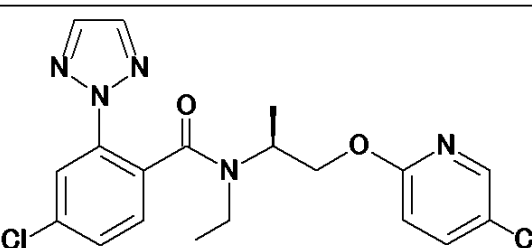
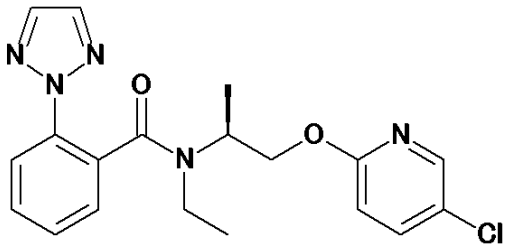
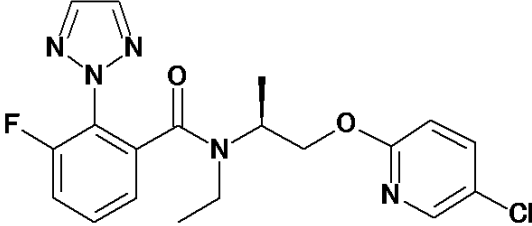
実施例	構造	アッセイA OX1R Kb[nM](使用されたオレキシンA濃度)	アッセイB OX2R Kb[nM](0.5nMオレキシンA濃度)	OX2R Kb/OX1R Kb	アッセイC :ヒトMST t _{1/2} [min]
WO2016/034882号におけるEx 1		0.18 (50 nM)	36	200	5
28		1.7 (0.5nM および 50nM)	86	51	39
29		1.0(0.5nM) 0.88(50nM)	71	71 81	55
30		2.3(0.5nM)	160	70	52

10

20

30

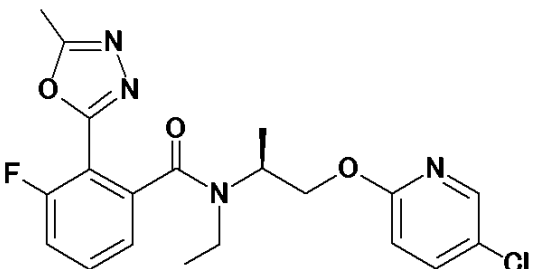
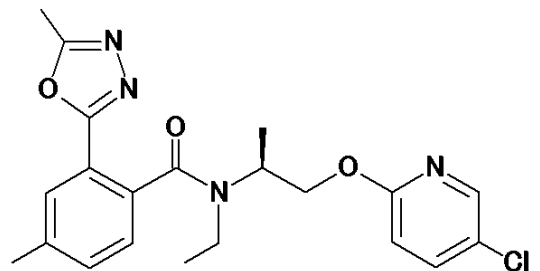
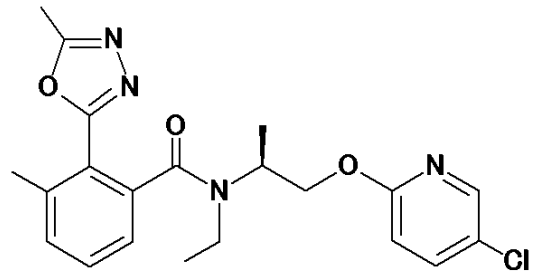
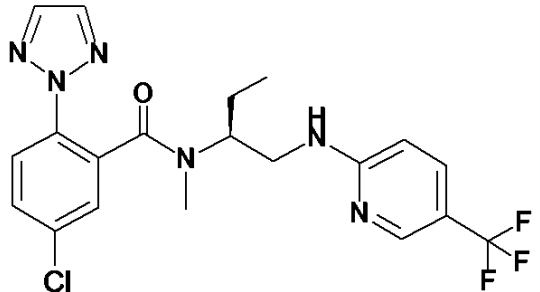
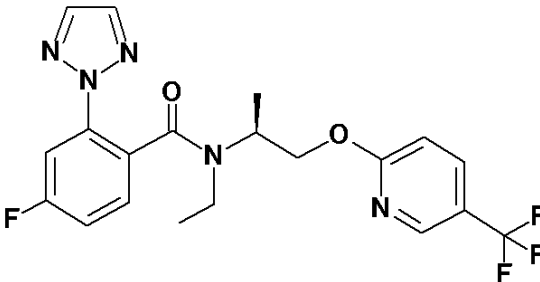
40

32		1.1(0.5nM) 0.82(50nM)	117	106 143	46
33		0.14(50nM)	33	236	20
45		0.354(50nM)	21	59	18
46		0.66(50nM)	37	56	35
114		0.59(0.5nM) 0.55(50nM)	54	92 98	110

10

20

30

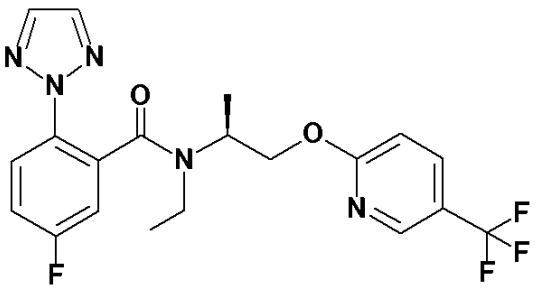
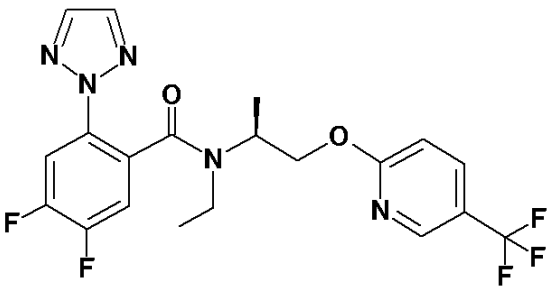
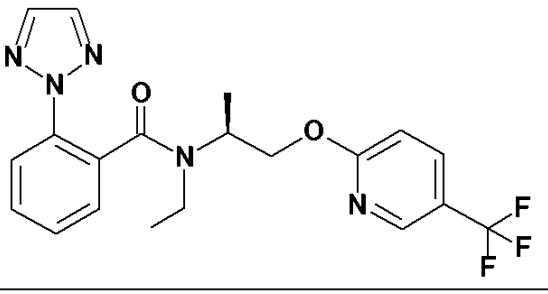
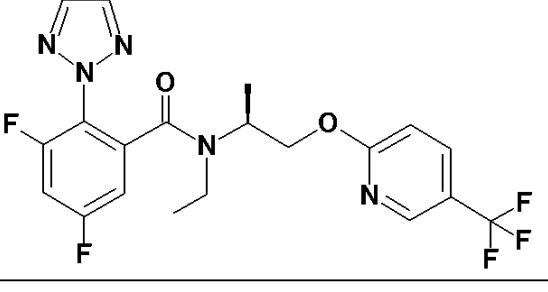
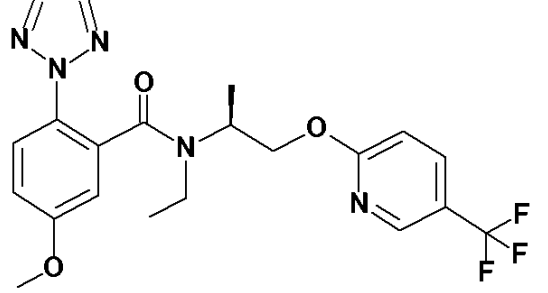
36		3.9(0.5nM)	542	139	72
38		2.8(0.5nM)	877	313	11
39		0.88(0.5nM) 0.54(50nM)	82	93 152	23
WO2016/034882号におけるEx42		2.20(0.5nM) 2.33(50nM)	229	104 98	7
1		0.34(0.5nM)	58	171	38

10

20

30

40

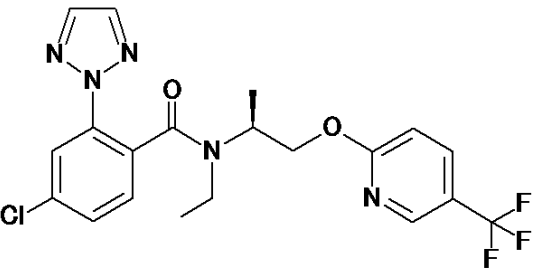
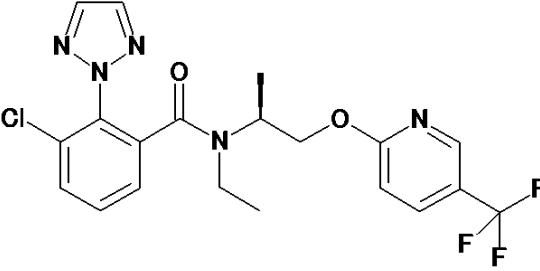
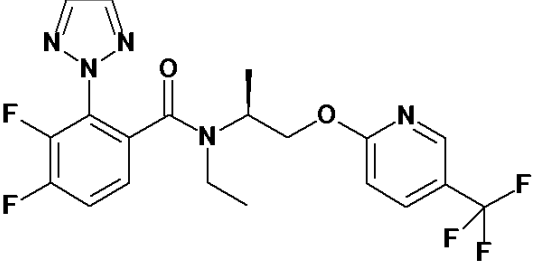
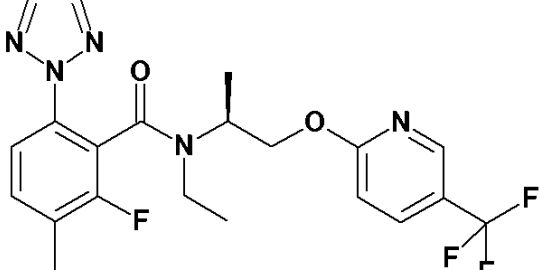
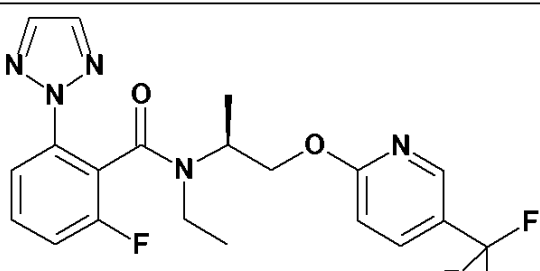
3		0.28(50nM)	44	157	62
4		0.50(0.5nM) 0.74(50nM)	138	276 187	61
10		0.18(50nM)	21	117	24
13		0.18(50nM)	92	511	49
15		0.060(50nM)	15	250	16

10

20

30

40

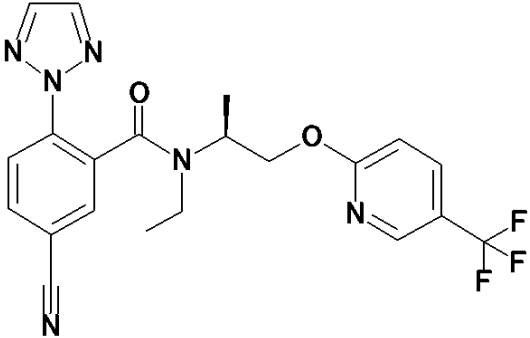
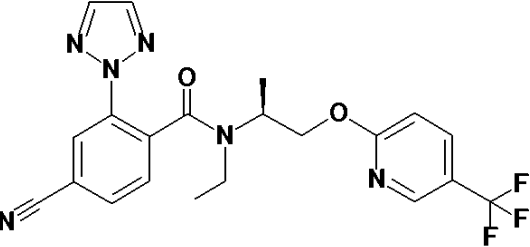
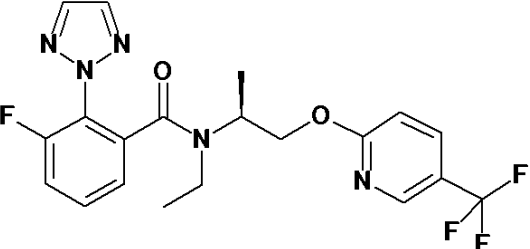
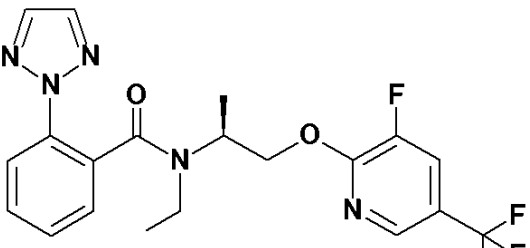
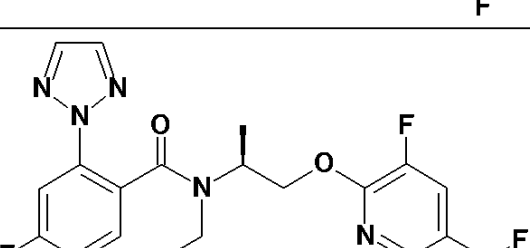
26		0.055(50 nM)	22	400	15
90		0.025(50 nM)	13	520	44
91		0.20(50 nM)	68	340	18
92		0.025(50 nM)	16	640	18
94		0.37(50 nM)	78	211	31

10

20

30

40

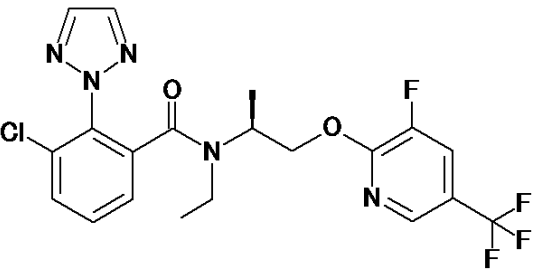
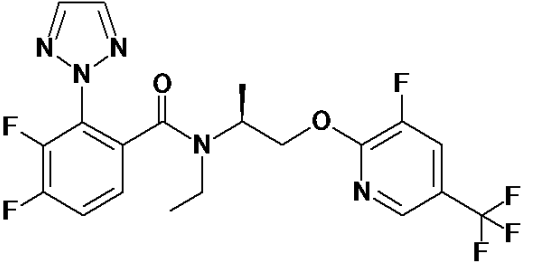
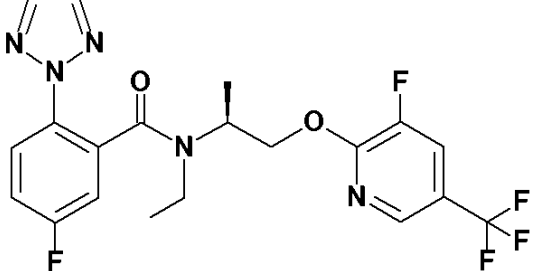
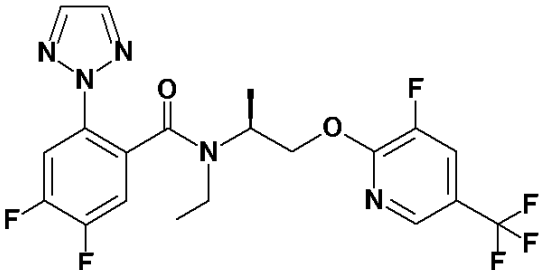
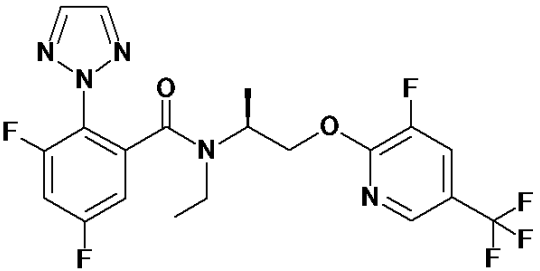
95		0.52(0.5nM) 0.50(50nM)	37	71 74	>130
103		4.28(0.5nM)	1170	273	58
109		0.11(50nM)	36	327	75
47		0.67(0.5nM) 0.32(50nM)	87	130 272	21
48		1.31(0.5nM) 0.93(50nM)	205	156 220	31

10

20

30

40

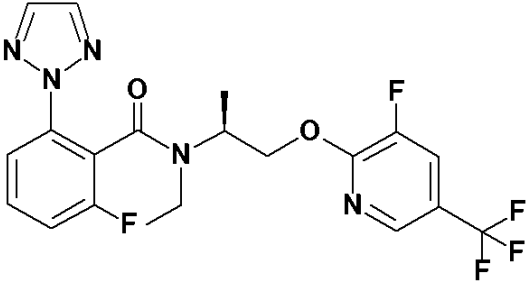
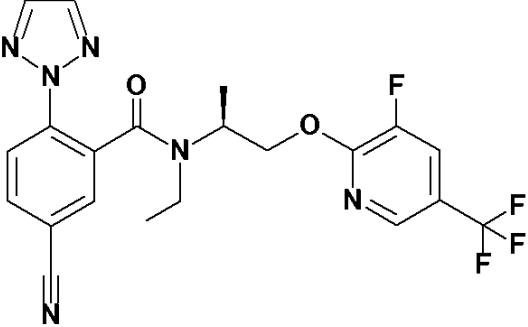
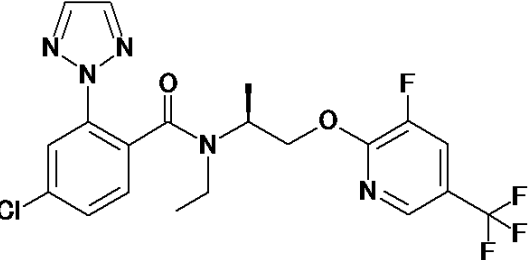
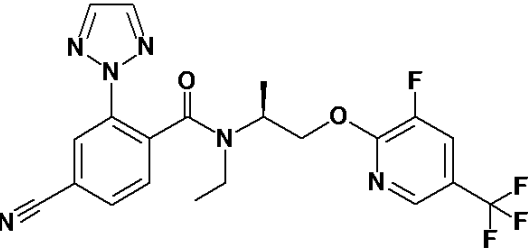
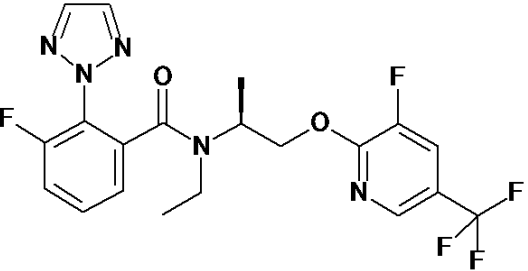
49		0.066(50 nM)	22	333	81
50		0.69(50 nM)	283	410	46
51		0.73(0.5 nM) 0.44(50 nM)	189	259 430	36
52		2.1(0.5 nM)	538	256	38
54		0.99(0.5 nM) 0.66(50 nM)	274	277 415	87

10

20

30

40

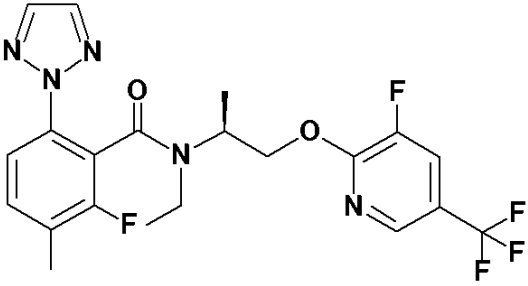
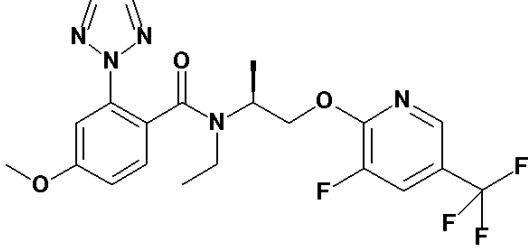
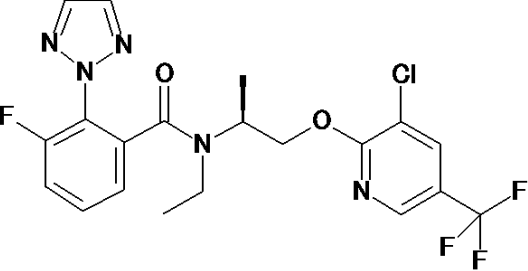
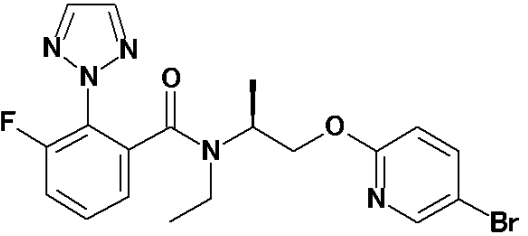
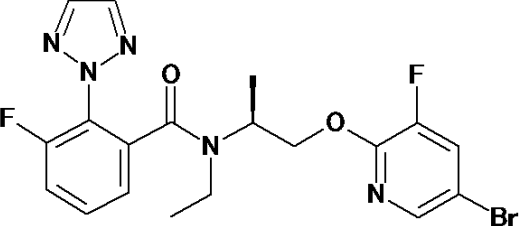
56		1.1(0.5nM) 0.42(50nM)	108	98 257	48
57		0.95(50nM)	203	214	>130
73		0.32(50nM)	235	734	12
69		32(0.5nM)	4336	136	43
113		0.40(0.5nM)	69	173	95

10

20

30

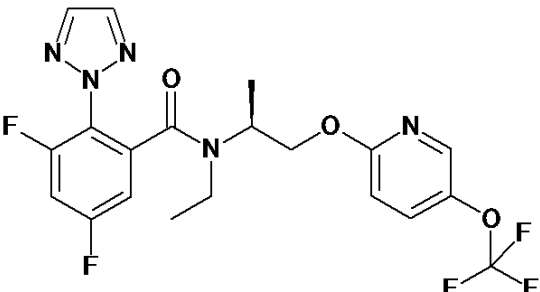
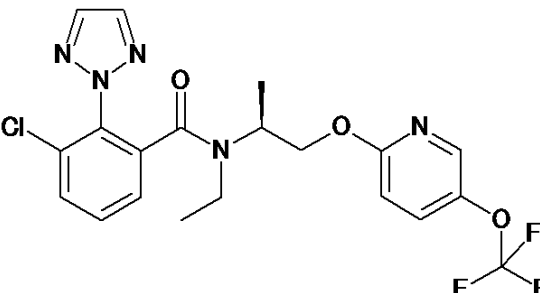
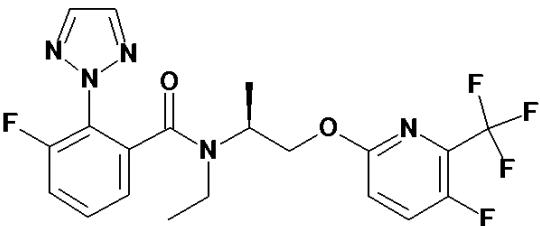
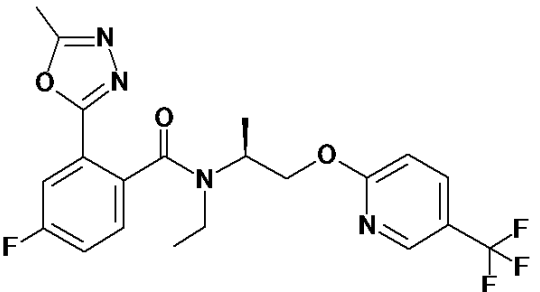
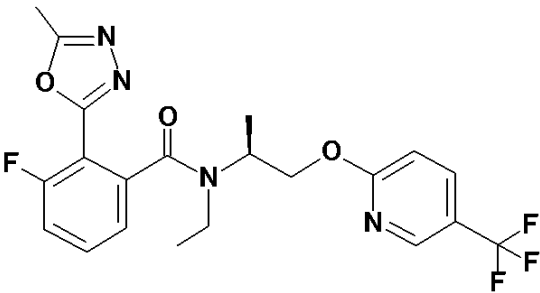
40

127		0.13(50nM)	49	377	15
131		0.89(0.5nM) 0.50(50nM)	450	506 900	11
110		0.17(50nM)	53	312	100
111		0.40(0.5nM) 0.23(50nM)	49	123 213	62
112		0.57(0.5nM) 0.50(50nM)	96	168 192	67

10

20

30

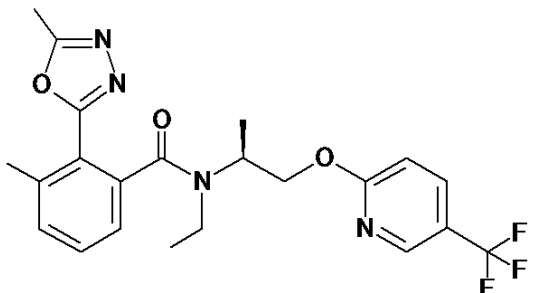
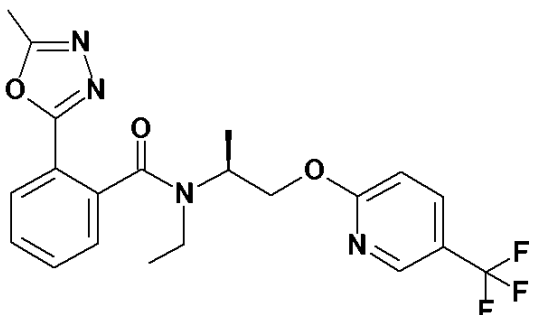
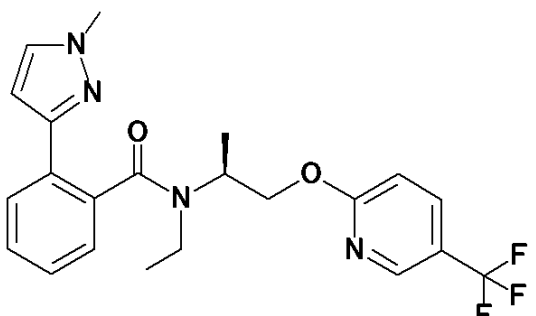
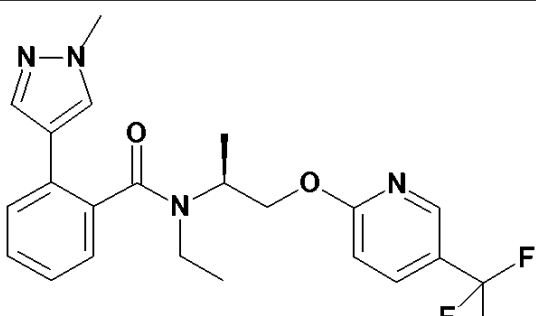
126		0.58(0.5nM) 0.62(50nM)	41	71 66	62
134		0.14(50nM)	12	86	64
133		1.6(0.5nM)	101	63	21
14		4.5(0.5nM)	2073	461	>130
18		0.80(0.5nM)	218	273	74

10

20

30

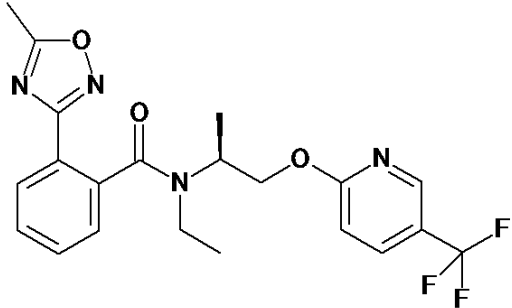
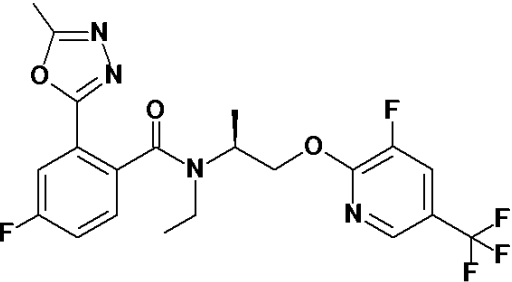
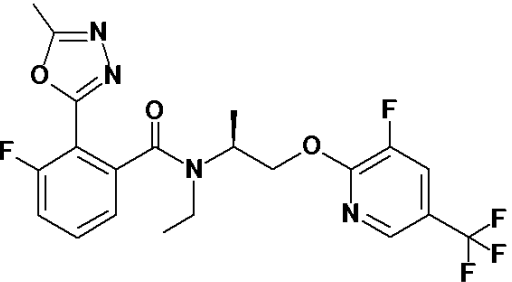
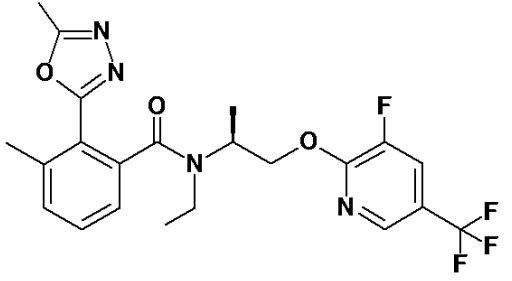
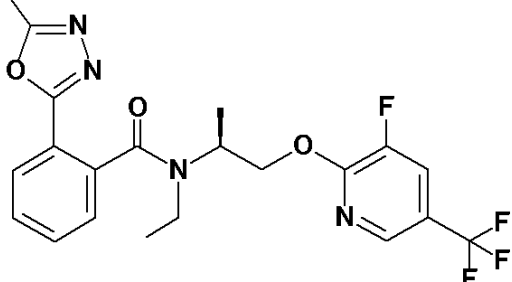
40

20		0.12(50nM)	35	292	20
22		0.93(0.5nM) 1.20(50nM)	202	217 168	84
74		0.39(0.5nM) 0.21(50nM)	48	123 229	14
93		0.75(50nM)	74	99	18

10

20

30

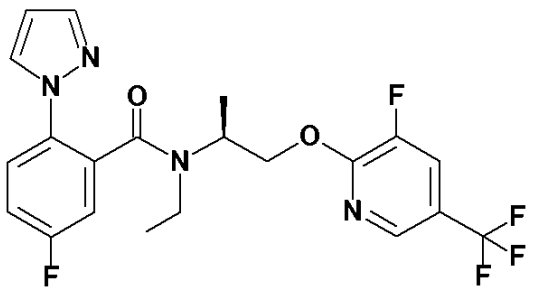
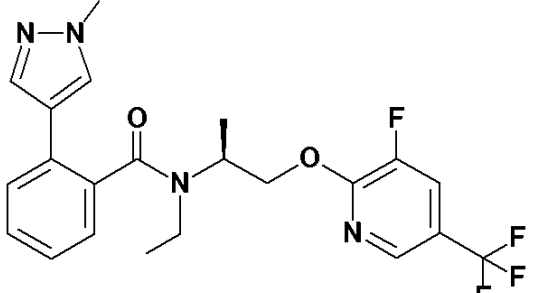
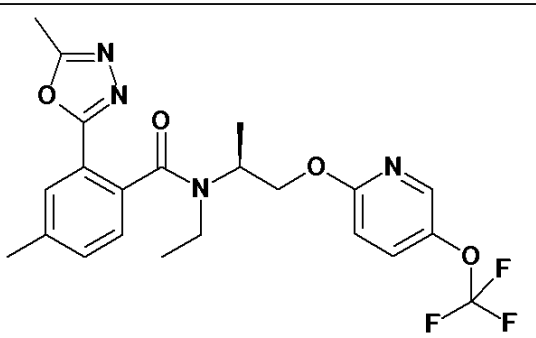
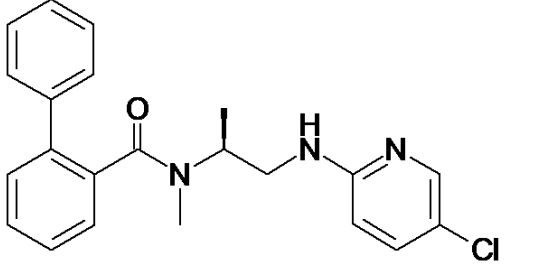
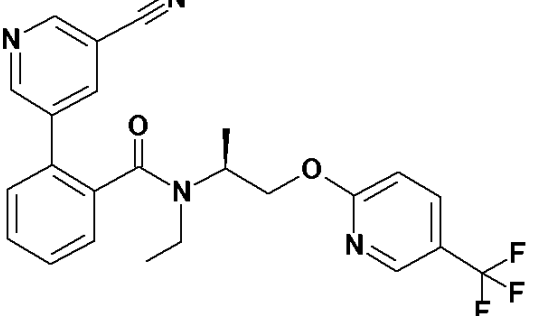
123		0.17(50nM)	34	200	23
55		7.2(0.5nM)	3097	430	64
61		3.27(0.5nM)	1478	452	26
64		0.22(50nM)	155	705	15
68		1.9(0.5nM)	1001	527	53

10

20

30

40

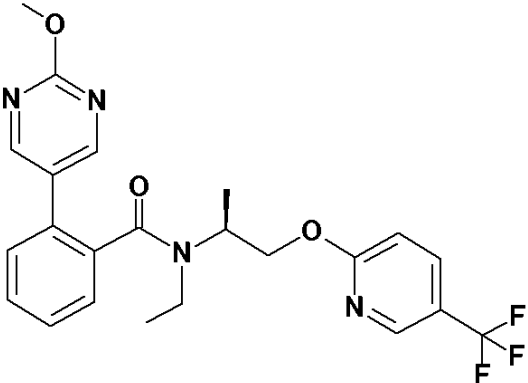
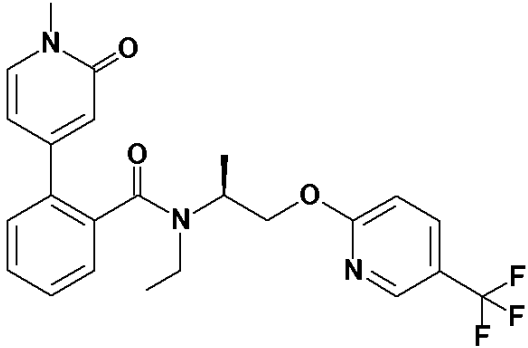
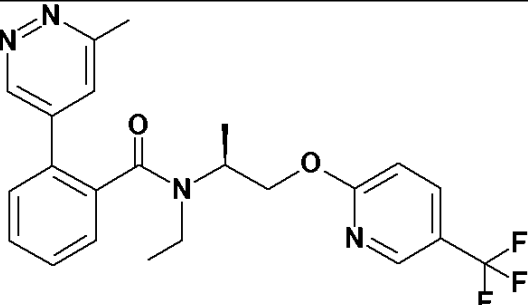
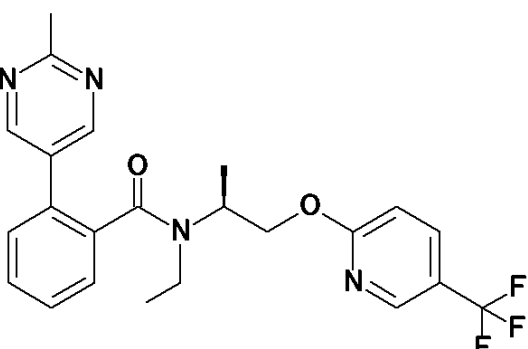
124		3.8(0.5nM)	1058	278	10
132		1.7(0.5nM)	152	89	11
121		1.4(0.5nM) 1.5(50nM)	440	314 293	15
WO2016/034882号におけるEx14		0.171(50nM)	4.7	27	2
76		1.1(0.5nM) 0.99(50nM)	124	113 125	11

10

20

30

40

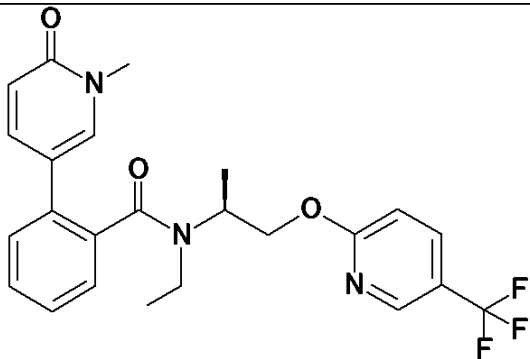
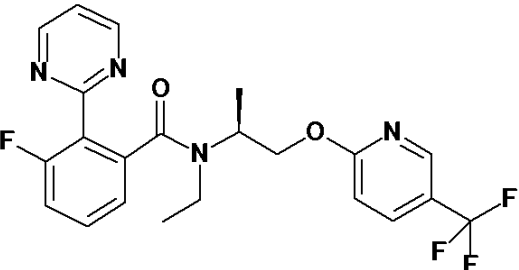
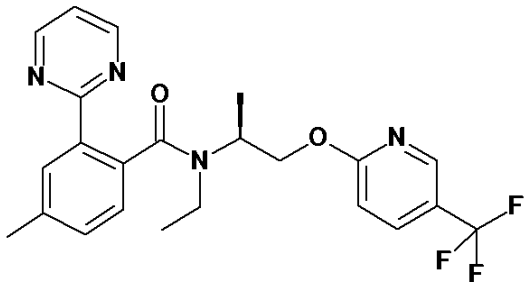
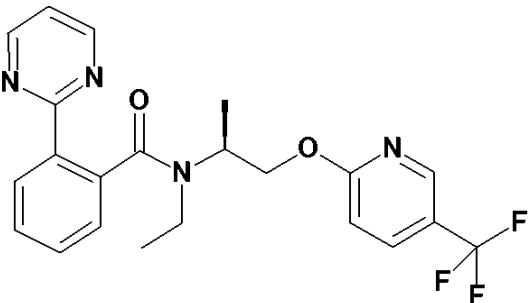
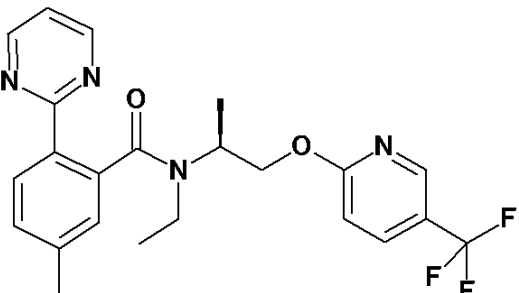
79		1.4(0.5nM) 1.6(50nM)	92	66 58	12
81		2.9(0.5nM)	1668	575	39
84		8.6(0.5nM)	1290	150	11
85		8.6(0.5nM)	583	68	17

10

20

30

40

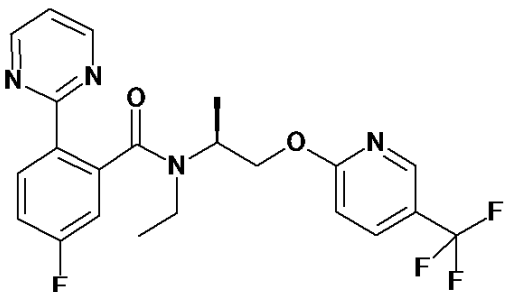
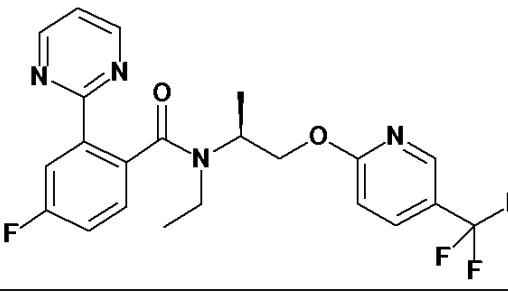
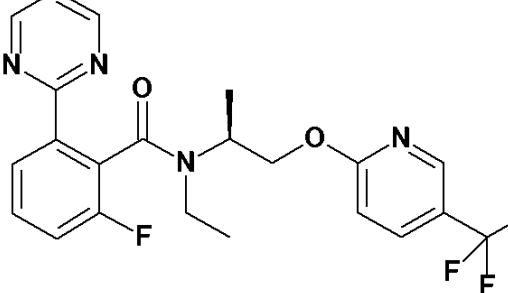
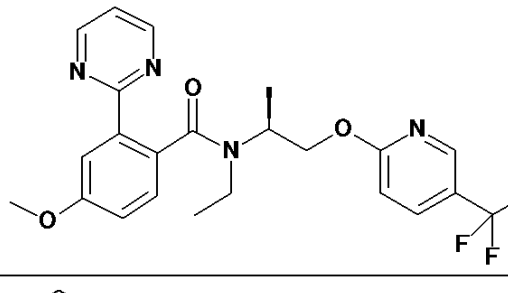
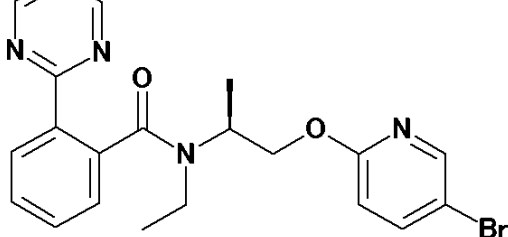
96		7.4(0.5nM)	1607	217	34
97		0.025(50nM)	20	800	100
101		0.38(0.5nM)	30	79	13
102		0.025(50nM)	27.0	1080	36
105		0.021(50nM)	11	524	10

10

20

30

40

107		0.064(50 nM)	32	500	65
108		0.11(50 nM)	45	409	50
116		0.34(0.5 nM) 0.22(50 nM)	45	132 205	33
118		0.032(50 nM)	92	2875	15
117		0.18(0.5 nM) 0.11(50 nM)	35	194 318	32

10

20

30

40

120		0.26(0.5nM) 0.12(50nM)	43	165 358	76
125		0.076(50nM)	27	355	> 130
129		0.17(50nM)	42	247	30
130		0.15(50nM)	20	133	> 130

【 0 0 2 6 】

治療における使用/使用方法

本発明は、疾患、障害および状態の治療に有効な化合物であって、OX1Rの拮抗作用が衝動制御の欠乏に関連する精神医学的および神経学的状態の治療および/または予防が含まれるがこれに限定されない治療上の利益を有する、前記化合物に関する。このような衝動制御の欠乏は、物質使用障害；境界性人格障害のような人格障害；過食障害のような摂食障害；または注意欠陥多動性障害が含まれる依存症に見られる。本発明のさらなる態様によれば、本発明の化合物は、覚醒/覚醒状態、食欲/食物摂取、認知、動機付けされた行動/報酬、気分およびストレスにおけるOX1R関連病態生理学的障害の治療に有効である。

【 0 0 2 7 】

その薬理学的効果の観点から、本発明の化合物は、下記からなるリストから選択される疾患または状態の治療に使用するのに適している

(1)薬物乱用/依存症/シークまたは中毒ならびに再発予防(コカイン、アヘン剤、例えばモルヒネ、バルビツール酸、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、ニコチン/タバコおよび他の精神刺激薬が含まれるが、これらに限定されない)、アルコール依存症およびアルコール関連障害、薬物乱用または中毒または再発、麻薬耐性または麻薬からの撤退の治療

または予防、

(2)摂食障害、例えば過食、神経性過食症、神経性食欲不振、他の特定の食行動障害または摂食障害、肥満、過体重、悪液質、食欲/味覚障害、嘔吐、吐き気、ブラダーウィリー症候群、過食症、食欲/味覚障害、

(3)注意欠陥多動性障害、行動障害、注意障害および関連障害、睡眠障害、不安障害、例えば全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ギラン・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、不穏下肢症候群、痴呆、ジスキネジー、重度の精神遅滞、神経変性障害(脱抑制-痴呆-パーキンソニズム-筋萎縮症複合体、パリド・ポイント・ニグラル変性のような疾病分類学的範疇が含まれる)、

(4)精神医学的または神経学的障害における認知機能障害、統合失調症に関連する認知障害、アルツハイマー病および他の神経学的および精神医学的障害、

(5)気分障害、双極性障害、躁病、うつ病、躁うつ病、境界性人格障害、反社会性障害、攻撃、例えば衝動性攻撃、自殺行動、前頭側頭痴呆、強迫性障害、せん妄、感情神経症/障害、抑うつ神経症/障害、不安神経症、気分変調性障害、

(6)性的障害、性的機能不全、精神的障害、

(7)衝動制御障害、例えばギャンブル依存症、抜毛癖、間欠性爆発障害、盗癖、放火癖、強迫ショッピング、インターネット中毒、性的衝動、

(8)睡眠障害、例えばナルコレプシー、時差ぼけ、睡眠時無呼吸、不眠症、睡眠時異常行動、生物学的及び概日リズムの乱れ、精神医学的及び神経学的障害に伴う睡眠妨害、

(9)精神医学的および/または神経学的状態における衝動性および/または衝動制御の欠乏および/または行動脱抑制の治療、予防および再発制御、

(10)人格障害、例えば境界性人格障害、反社会的人格障害、妄想性人格障害、分裂性および統合失調症性障害、組織性人格障害、自己愛性人格障害、回避性人格障害、依存性人格障害、他の特定および非特定的人格障害

(11)神経学的疾患、例えば脳浮腫および血管浮腫、パーキンソン病およびアルツハイマー病などのような脳痴呆、老年性認知症；多発性硬化症、てんかん、側頭葉てんかん、薬剤抵抗性てんかん、発作性障害、脳卒中、重症筋無力症、脳および髄膜感染症、例えば脳脊髄炎、髄膜炎、HIVおよび統合失調症、妄想障害、自閉症、感情障害およびチック障害

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物の適用可能な日用量は、0.1~2000mgの範囲で変わり得る。実際の医薬的有效量または治療用量は、患者の年齢と体重、投与経路および疾患の重症度のような当業者に公知の因子に依存する。いずれにしても、薬剤物質は、患者の状態に適した医薬的に有効な量を送達できる用量および方法で投与されるべきである。

【 0 0 2 9 】

医薬組成物

本発明の化合物を投与するのに適切な製剤は、当業者には明らかであり、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、サシェ剤、注射剤、吸入剤、散剤などが挙げられる。医薬的に活性な化合物の含有量は、0.1~95質量%、好ましくは5.0~90質量%の組成物全体の範囲で変わり得る。

適切な錠剤は、例えば、本発明の化合物と既知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および/または滑沢剤と混合し、得られた混合物を圧縮して錠剤を形成することによって得ることができる。

【 0 0 3 0 】

併用治療

本発明に従う化合物は、治療が本発明の焦点にある兆候のいずれかの治療に関連して当該分野で使用されることが知られている他の治療選択肢と組み合わせることができる。

本発明に従う治療との組み合わせに適切であると考えられるそのような治療選択肢の中には、下記のものがある：

10

20

30

40

50

- 抗うつ薬
- 気分安定剤
- 抗精神病薬
- 不安緩解放
- 抗てんかん薬
- 睡眠剤
- 認知増強剤
- 刺激剤
- 注意欠陥多動性障害のための非刺激薬
- 追加の精神活性薬。

10

【0031】

一般的な合成方法

本発明はまた、式(I)の化合物の製造方法を提供する。特に明記しない限り、下記の式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 およびArは、上記本発明の詳細な説明における式Iについて定義した意味を有するものとする。

最適な反応条件および反応時間は、使用される特定の反応物に依存して変化し得る。特に明記しない限り、溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者によって容易に選択され得る。具体的な手順は、合成実施例の項に記載されている。典型的には、所望であれば薄層クロマトグラフィ(TLC)、液体クロマトグラフィ-質量分析(LC-MS)によって反応進行をモニターすることができ、中間体および生成物をクロマトグラフィおよび/または再結晶により精製することができる。

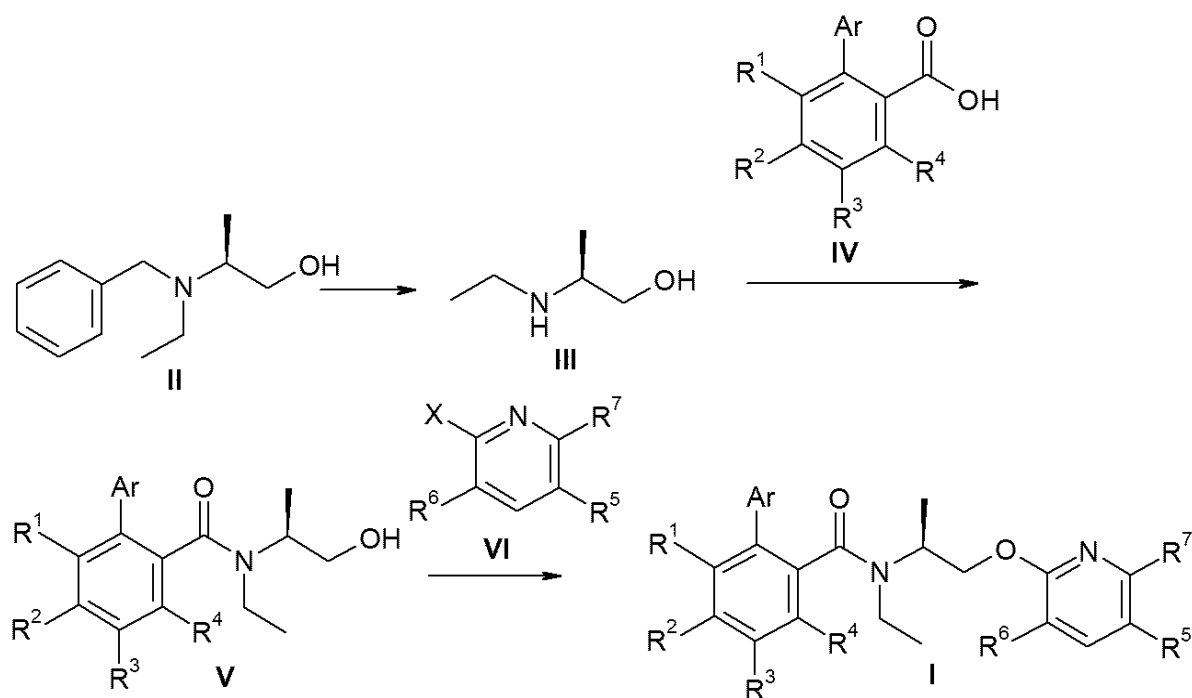
20

下記の実施例は例示であり、当業者に認識されるように、過度の実験をすることなく個々の化合物に対して必要に応じて特定の試薬または条件を変更することができる。下記の方法で使用される出発物質および中間体は、市販されているか、または当業者によって市販の材料から容易に調製される。

【0032】

式(I)の化合物は、スキーム1において示される方法によって合成することができる：

【化6】



30

40

【0033】

脱ベンジル化反応は、『Protective Groups in Organic Synthesis』, 3' edition, T.

50

W.Greene and P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience (1999)に記載されている。Pd/Cのような適切な触媒の存在下、水素圧下にMeOHのような適切な溶媒中で化合物IIを脱ベンジル化すると、式IIIの第二級アミンが得られる。

当業者に知られているペプチドカップリング反応(例えば、M.Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag参照)を適用して、式IIIの第二級アミンと式IVのカルボン酸とを反応させて式Vの化合物を生成する。例えば、塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理するとDCM、DMFおよびトルエンのような適切な溶媒中のカルボン酸IVが酸塩化物を生成し、次いでこれを式IIIのアミンでDCMやTHFのような適切な溶媒中、TEAのような適切な塩基の存在下で処理して、式Vの化合物を得る。HATUのような他のペプチドカップリング試薬を、DMFのような適切な溶媒中、DIPEAのような適切な塩基の存在下で使用することができる。

10

求核芳香族置換反応において、ジオキサン、DMSOまたはDMFのような適切な溶媒中、カリウムtert-ブトキシドまたはNaHのような適切な塩基の存在下で、式VのアルコールとハロピリジンVI(X =ハロゲン化物)とを反応させて式Iの化合物を得る。あるいは、式Vのアルコールを、光延反応において、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)またはアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)の存在下およびトリフェニルホスフィンの存在下で式VIのヒドロキシピリジン(X = OH)と反応させて式Iの化合物を得ることができる。

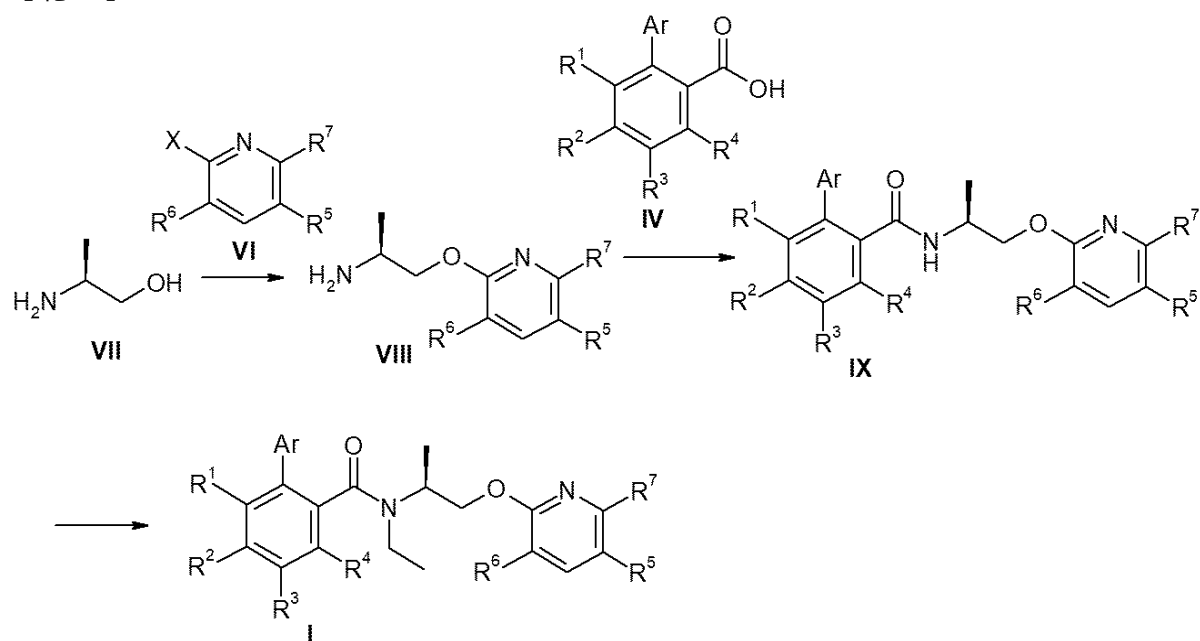
R⁵がBrである式Iの化合物は、酢酸パラジウム(II)のような適切な触媒およびトリシクロヘキシルホスフィンのような適切な配位子の存在下で、トルエン/水のような適切な溶媒中、シクロプロピルトリフルオロボレート塩との鈴木型クロスカップリング反応でR⁵がシクロプロピルである式Iの化合物へさらに反応させることができる。

20

【0034】

あるいは、式Iの化合物は、スキーム2に示すように合成することができる。

【化7】



30

40

スキーム2

【0035】

求核芳香族置換反応において、ジオキサンまたはDMFのような適切な溶媒中、カリウムtert-ブトキシドまたはNaHのような適切な塩基の存在下で、式VIIのアルコールとハロピリジンVI(X =ハロゲン化物)とを反応させて、式VIIIの第一級アミンを得る。当業者に知られているペプチドカップリング反応(例えば、M.Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag参照)を適用して、式VIIIの第二級アミンと式IVのカルボン酸とを反応させて式IXの化合物を生成することができる。例えば、DIPEAのような適切な塩基の存在下、DMFのような適切な溶媒中のTBTUまたはHATUのようなペプチドカップ

50

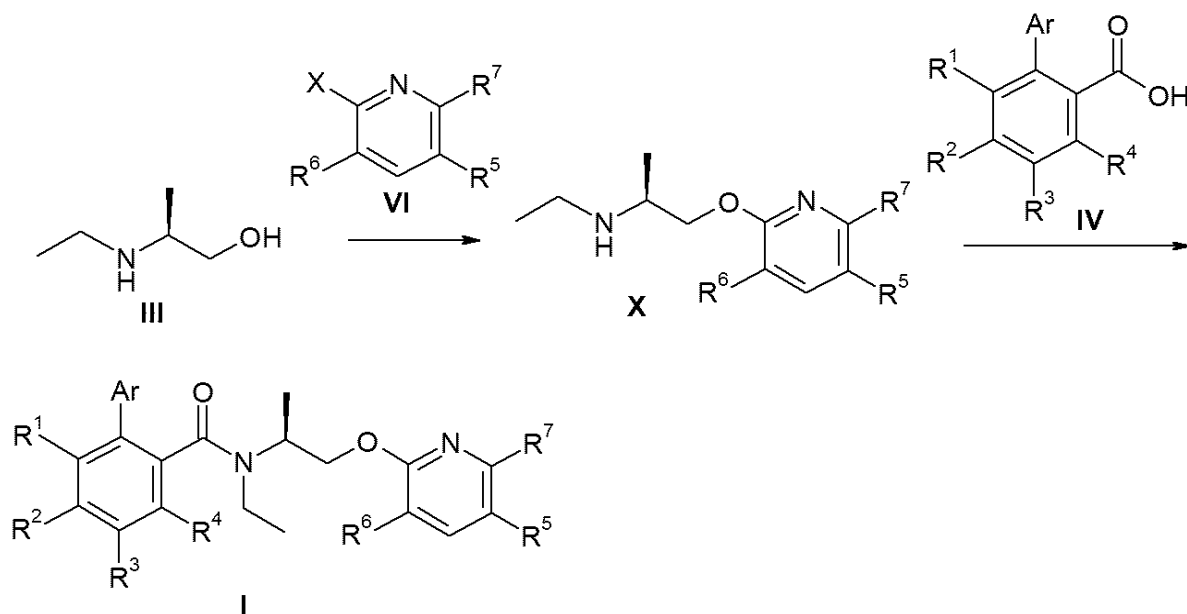
リング試薬を使用することができる。DMFのような適切な溶媒中のヨウ化エチルのような適切なアルキル化剤およびカリウムtert-ブトキシドまたはNaHのような適切な塩基を使用してアミドIXをアルキル化することにより、式Iの化合物が得られる。

R⁵がBrである式Iの化合物は、酢酸パラジウム(II)のような適切な触媒およびトリシクロヘキシルホスフィンのような適切な配位子の存在下で、トルエン/水のような適切な溶媒中、シクロプロピルトリフルオロボレート塩との鈴木型クロスカップリング反応でR⁵がシクロプロピルである式Iの化合物へさらに反応させることができる。

【0036】

あるいは、式Iの化合物は、スキーム3に示すように合成することができる。

【化8】



スキーム3

【0037】

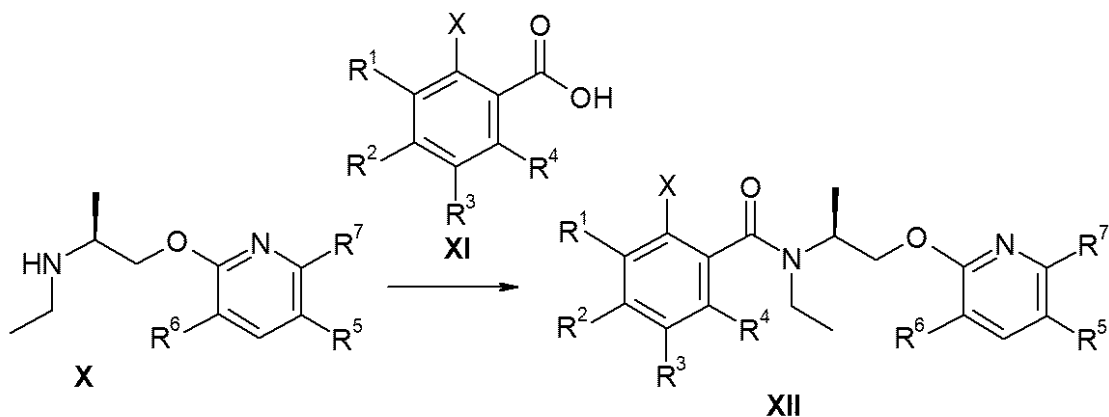
求核芳香族置換反応において、ジオキサン、DMSOまたはDMFのような適切な溶媒中、カリウムtert-ブトキシドまたはNaHのような適切な塩基の存在下、式IIIのアルコールとハロピリジンVI(X=ハロゲン化物)とを反応させて、式Xの第二級アミンを得る。当業者に知られているペプチドカップリング反応(例えば、M.Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag参照)を適用して、式Xの第二級アミンと式IVのカルボン酸とを反応させて式Iの化合物を得ることができる。例えば、DIPEAのような塩基の存在下、アセトニトリルまたはDMFのような適切な溶媒中のアミンXおよびカルボン酸IVは、カップリング剤2-クロロ-4,5-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート(CIP)または1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)で処理すると式Iの化合物を得る。

R⁵がBrである式Iの化合物は、酢酸パラジウム(II)のような適切な触媒およびトリシクロヘキシルホスフィンのような適切な配位子の存在下で、トルエン/水のような適切な溶媒中、シクロプロピルトリフルオロボレート塩との鈴木型クロスカップリング反応でR⁵がシクロプロピルである式Iの化合物へさらに反応させることができる。

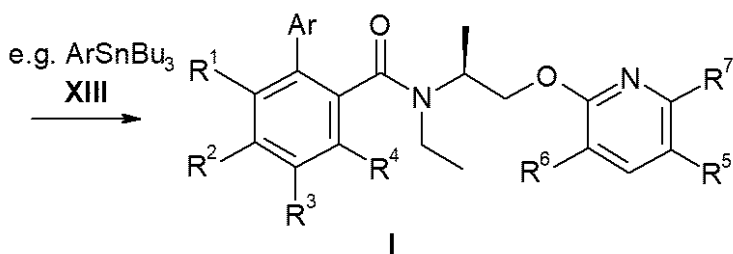
【0038】

あるいは、式Iの化合物は、スキーム4に示すように合成することができる：

【化9】



10



スキーム4

20

【0039】

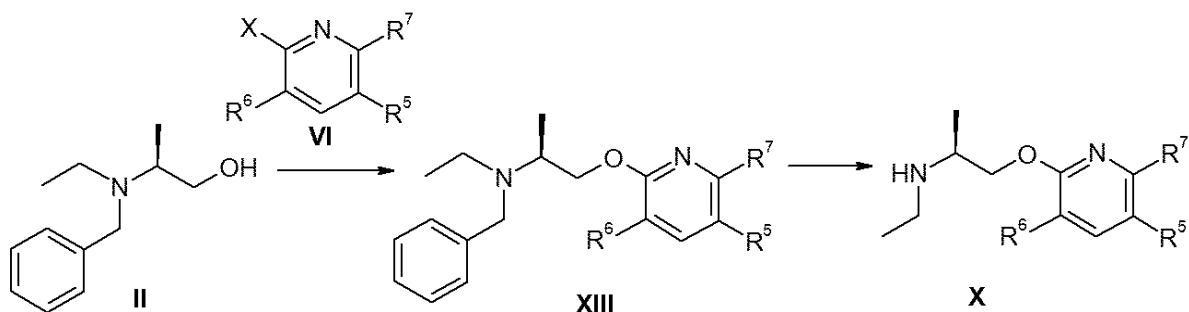
当業者に知られているペプチドカップリング反応(例えば、M.Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag参照)を適用して、式VIIIの第二級アミンと式XI (X =ハロゲン)のカルボン酸とを反応させて、式XIIの化合物を得ることができる。例えば、DIPEAのような適切な塩基の存在下、アセトニトリルまたはDMFのような適切な溶媒中、TBTU、CIPまたはHATUのようなペプチドカップリング試薬を使用することができる。Pd(PPh₃)₄のような適切な触媒の存在下およびCuIの存在下、DMEのような適切な溶媒中で式XIIのアミドと式XIIIのアリールトリブチルスズとをスティール反応で反応させて式Iの化合物を得る。あるいは、式XIIのアミドは、ジオキサンおよび水のような系の適切な溶媒中、Pd(dppf)Cl₂・DCMのような適切な触媒の存在下およびK₂CO₃のような適切な塩基の存在下鈴木反応で反応させて、式Iの化合物を得ることができる。

30

【0040】

あるいは、スキーム5に示すように、式Xのアルコールを合成することができる：

【化10】



40

スキーム3

【0041】

求核芳香族置換反応において、ジオキサン、DMSOまたはDMFのような適切な溶媒中、カリウムtert-ブトキシドまたはNaHのような適切な塩基の存在下、式IIのアルコールとハロピリジンVI (X =ハロゲン化物)とを反応させて式XIIIの第二級アミンを得る。脱ベンジル化反応は、『Protective Groups in Organic Synthesis', 3' edition, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience (1999)』に記載されている。Pd/Cのような適切な触媒

50

の存在下で水素圧下にMeOHのような適切な溶媒中で化合物IIを脱ベンジル化すると、式Xの第二級アミンが得られる。

中間体カルボン酸Vは、市販されているか、または文献に記載されている方法に準じて、またはそれらと同様にして合成することができる。

【 0 0 4 2 】

実験の項

略語のリスト

RT 室温

CIP 2-クロロ-4,5-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート

10

dppf 1,1'-ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセン

ESI-MS エレクトロスプレーイオン化質量分析

aq. 水性

MS マススペクトル

MeOH メタノール

EtOH エタノール

EA 酢酸エチル

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DME 1,2-ジメトキシエタン

DMSO ジメチルスルホキシド

20

DCM ジクロロメタン

THF テトラヒドロフラン

DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

Me-THF メチル-テトラヒドロフラン

HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

TBTU O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート

Rt 保持時間

h 時間

30

min 分

sat. 飽和

TEA トリエチルアミン

ACN アセトニトリル

TFA トリフルオロ酢酸

M モル濃度

N 規定度

HPLC 高性能液体クロマトグラフィ

HPLC-MS 高性能液体クロマトグラフィ-質量分析

LC-MS 液体クロマトグラフィ-質量分析

40

TLC 薄層クロマトグラフィ

DIAD ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DEAD ジエチルアゾジカルボキシレート

【 0 0 4 3 】

HPLC-方法:

方法名:A

カラム: Venusil XBP-C18、2.1×50mm、5 μm

カラム供給業者: Agela Technologies

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.0375% TFA]	溶媒% [ACN,0.018% TFA]	流量 [mL/min]	温度 [°C]
0.00	90	10	0.8	50
0.40	90	10	0.8	50
3.40	0	100	0.8	50
3.85	0	100	0.8	50
3.86	90	10	0.8	50
4.50	90	10	0.8	50

10

【 0 0 4 4 】

方法名：B

カラム：Sunfire C18、2.1×30 mm、2.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒% [ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

20

【 0 0 4 5 】

方法名：C

カラム：Chromolith Flash RP-18e 25-2mm

カラム供給業者：Merck

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.0375% T FA]	溶媒% [ACN, 0.018% TFA]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	95	5	1.5	40
0.70	5	95	1.5	40
1.15	5	95	1.5	40
1.16	95	5	1.5	40
1.60	5	95	1.5	40

30

【 0 0 4 6 】

方法名：D

カラム：XBridge BEH Phenyl、2.1×30 mm、1.7 μm

カラム供給業者：Waters

40

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

【 0 0 4 7 】

方法名：E

カラム：XBridge C18、4.6×30 mm、3.5 μm

カラム供給業者：Waters

10

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	5	60
0.02	97	3	5	60
1.60	0	100	5	60
1.70	0	100	5	60

20

【 0 0 4 8 】

方法名：F

カラム：XBridge C18、3×30 mm、2.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.02	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

30

【 0 0 4 9 】

方法名：G

カラム：Sunfire、3×30 mm、2.5 μm

カラム供給業者：Waters

40

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.02	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

【 0 0 5 0 】

50

方法名：H

カラム：Sunfire C18、2.1×30 mm、2.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

10

【 0 0 5 1 】

方法名：I

カラム：Venusil XBP-C18、2.1×50 mm、5 μm

カラム供給業者：Agilent

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.0375% TFA]	溶媒% [ACN,0.018% T FA]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	100	0	1.0	50
0.30	100	0	1.0	50
2.10	40	60	1.0	50
2.48	40	60	1.0	50
2.50	100	0	1.0	50
3.00	100	0	1.0	50

20

【 0 0 5 2 】

方法名：J

カラム：XBridge BEH C18、2.1×30 mm、1.7 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

40

【 0 0 5 3 】

方法名：K

カラム：Zorbax Eclipse XDB-C18、4.6×50 mm、3.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [90% H_2O +10% ACN+ NH_4COOH 5 mM]	溶媒% [90%ACN+ 10% H_2O]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	100	0	1.3	35
4.50	0	100	1.3	35
5.80	0	100	1.3	35
6.00	100	0	1.3	35

10

【 0 0 5 4 】

方法名：L

カラム：XBridge BEH C18、2.1×30 mm、1.7 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H_2O ,0.1% NH_3]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

20

【 0 0 5 5 】

方法名：M

カラム：BEH C18 1.7 μm 2.1×50 mm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [90% H_2O +10% ACN + NH_4COOH 5 mM]	溶媒% [90% ACN + 10% H_2O]	流量 [mL/min]	温度[°C]
0.00	100	0	0.7	35
1.20	0	100	0.7	35
1.45	0	100	0.7	35
1.55	100	0	0.7	35
1.75	100	0	0.7	35

30

【 0 0 5 6 】

方法名：N

カラム：Xselect CSH、2.5 μm 、4,6×50 mm

カラム供給業者：Waters

40

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [90% H_2O +10% AC N+0.1% HCOOH]	溶媒% [90%ACN+10% H_2O +0.1% HC OOH]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	100	0	1.4	RT
4.00	0	100	1.4	RT
5.30	0	100	1.4	RT
5.50	100	0	1.4	RT
6.00	100	0	1.4	RT

10

【 0 0 5 7 】

方法名 : 0

カラム : Synergi Hydro RP100A、2.5 μm 、3 × 50 mm

カラム供給業者 : Phenomenex

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [90% H_2O +10% AC N+5mM NH_4CO OH]	溶媒% [90%ACN+ 10% H_2O]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	100	0	1.2	RT
4.00	0	100	1.2	RT
5.30	0	100	1.2	RT
5.50	100	0	1.2	RT
6.00	100	0	1.2	RT

20

【 0 0 5 8 】

方法名 : P

カラム : Sunfire C18、3.0×30 mm、3.5 μm

カラム供給業者 : Waters

30

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H_2O ,0.1TFA]	溶媒% [ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.0	98	2	2.0	60
0.3	98	2	2.0	60
1.5	0	100	2.0	60
1.6	0	100	2.0	60

40

【 0 0 5 9 】

方法名 : Q

カラム : XBridge BEH C18、2.1 × 30 mm、1.7 μm

カラム供給業者 : Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

【 0 0 6 0 】

方法名：R

カラム：Sunfire C18、3.0×30 mm、2.5 μm

カラム供給業者：Waters

10

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [ACN 0.08 % TFA]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.0	5.0	1.5	40
1.3	100.0	1.5	40
1.5	100.0	1.5	40
1.6	5.0	1.5	40

20

【 0 0 6 1 】

方法名：S

カラム：XBridge C18_3.0×30 mm_2.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%NH ₃]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	40
1.3	0.0	100.0	1.5	40
1.5	0.0	100.0	1.5	40
1.6	95.0	5.0	1.5	40

30

【 0 0 6 2 】

方法名：T

カラム：Sunfire C18_3.0×30 mm_2.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O,0.1%TFA (v/v)]	溶媒%[ACN]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60
1.2	0.0	100.0	2.0	60
1.4	0.0	100.0	2.0	60

40

【 0 0 6 3 】

方法名：U

カラム：BEH C18、1.7 μm、2.1×50 mm

50

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [90% H_2O +10% ACN + 5 nM NH_4HCO_3]	溶媒% [90%ACN+ 10% H_2O]	流量 [mL/min]	温度[°C]
0.00	100	0	0.7	35
1.20	0	100	0.7	35
1.45	0	100	0.7	35
1.55	100	0	0.7	35
1.75	100	0	0.7	35

10

【 0 0 6 4 】

方法名：V

カラム：Sunfire C18_3.0×30 mm_2.5 μm

カラム供給業者：Waters

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H_2O ,0.1%TFA]	溶媒%[ACN, 0.08%TFA]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	95	5	1.5	60
1.30	100	0	1.5	60
1.50	100	0	1.5	60
1.60	95	5	1.5	60

20

【 0 0 6 5 】

方法名：X

カラム：Luna-C18 5 μm、2.0×50 mm

カラム供給業者：Phenomenex

30

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H_2O , 0.0375% TFA]	溶媒% [ACN,0.018% TFA]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	99	1	0.8	40
0.40	99	1	0.8	40
3.40	0	100	0.8	40
3.85	0	100	0.8	40
3.86	99	1	0.8	40
4.50	99	1	0.8	40

40

【 0 0 6 6 】

方法名：Z

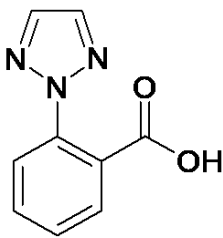
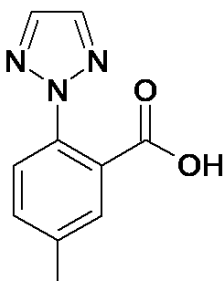
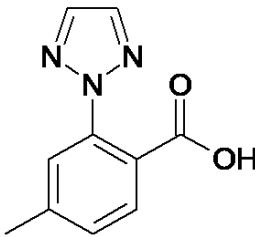
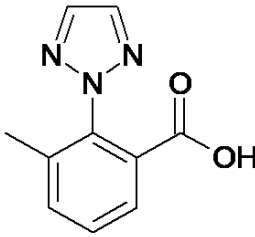
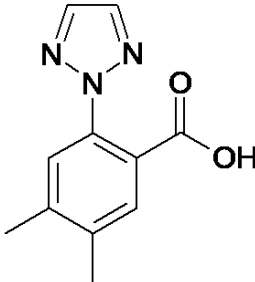
カラム：Venusil XBP-C18、2.1×50 mm、5 μm

カラム供給業者：Agilent

勾配/溶媒 時間[min]	溶媒% [H ₂ O, 0.0375% TFA]	溶媒% [ACN, 0.018% TFA]	流量[mL/min]	温度[°C]
0.00	90	10	1.0	50
2.00	20	80	1.0	50
2.48	20	80	1.0	50
2.50	90	10	1.0	50
3.00	90	10	1.0	50

【 0 0 6 7 】
中間体の調製
酸

【化 1 1】

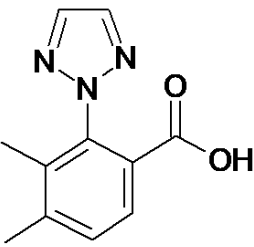
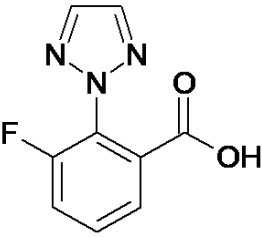
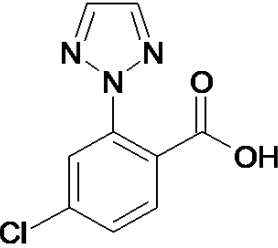
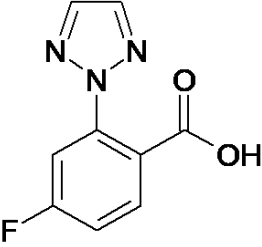
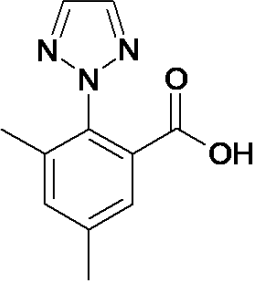
中間体	名称	構造	特許作成のための合成
A-1	2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		Emoleculesから市販されている カタログ番号43677820, MDL番号: MFCD20486491
A-2	5-メチル-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号244843, MDL番号: MFCD18382679
A-3	4-メチル-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2013/50938, 62ページ, 中間体B1.17
A-4	3-メチル-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2011/50200, 68-69ページ, 中間体37
A-5	4,5-ジメチル-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2013/50938, 61ページ, 中間体B1.14

10

20

30

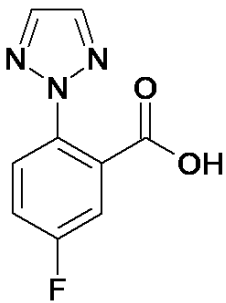
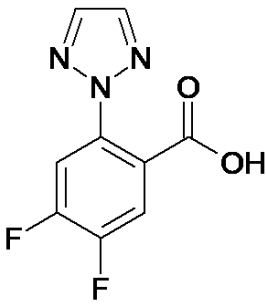
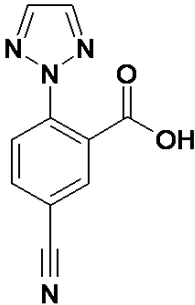
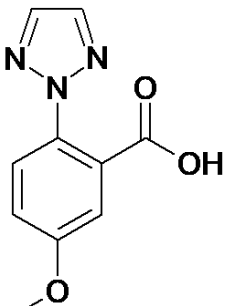
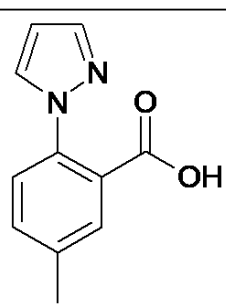
40

A-6	3,4-ジメチル-2-[1,2,3]]トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2013/68935, 58ページ; 中間体E-20
A-7	3-フルオロ-2-[1,2,3] トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2011/50198, 47ページ, 中間体5
A-8	4-クロロ-2-[1,2,3]ト リアゾール-2-イル-安 息香酸		WO2011/50198, 47ページ, 中間体6
A-9	4-フルオロ-2-[1,2,3] トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2011/50200, 54ページ, 中間体16
A-10	3,5-ジメチル-2-[1,2,3]]トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2013/68935, 58ページ, 中間体E-16

10

20

30

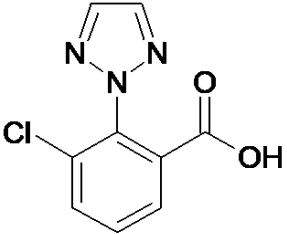
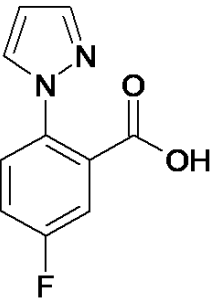
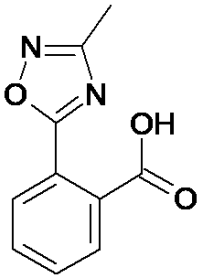
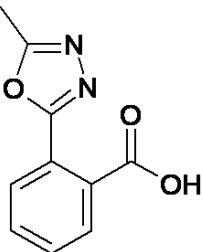
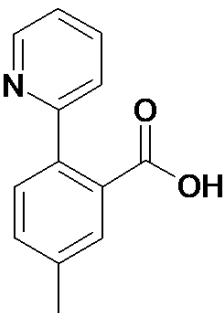
A-11	5-フルオロ-2-[1,2,3] トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2011/50198, 45-46ページ, 中間体1
A-12	4,5-ジフルオロ-2-[1,2, 3]トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2013/68935, 58ページ, 中間体E-24
A-13	5-シアノ-2-[1,2,3]ト リアゾール-2-イル-安 息香酸		WO2012/85852, 50ページ, 中間体39
A-15	5-メトキシ-2-[1,2,3] トリアゾール-2-イル- 安息香酸		WO2011/50198, 49ページ, 中間体10
A-17	5-メチル-2-ピラゾー ル-1-イル安息香酸		WO2013/50938, 62ページ, 中間体B1.21

10

20

30

40

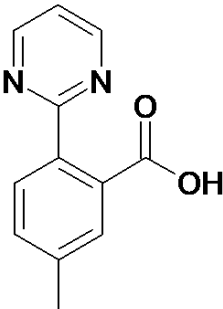
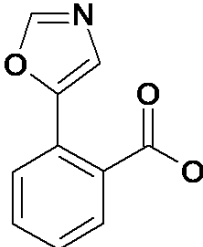
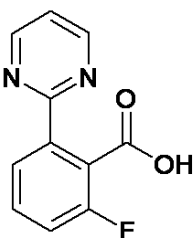
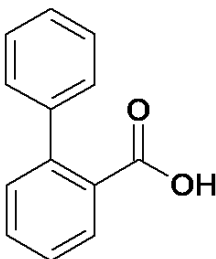
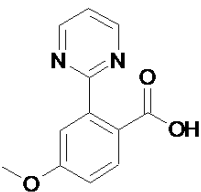
A-18	3-クロロ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2013/68935, 58ページ, 中間体E-23
A-19	5-フルオロ-2-ピラゾール-1-イル-安息香酸		Emoleculesから市販されている カタログ番号28304663, MDL 番号: MFCD09054728
A-21	2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸		ABCRから市販されている, カタログ番号AB 225015, MDL 番号: MFCD08741426
A-22	2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-安息香酸		Emoleculesから市販されている カタログ番号43618061, MDL番号: MFCD09880459
A-23	5-メチル-2-ピリジン-2-イル-安息香酸		WO2013/50938, 60ページ, 中間体B1.7

10

20

30

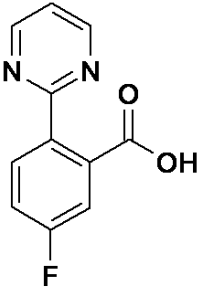
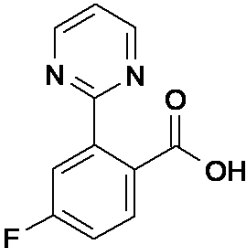
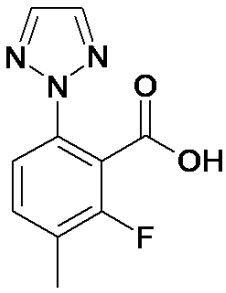
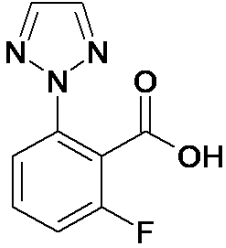
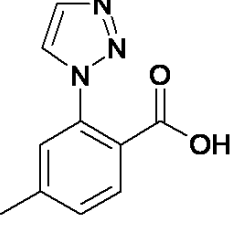
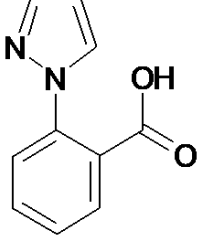
40

A-24	5-メチル-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号220053, MDL番号: MFCD14706695
A-25	2-オキサゾール-5-イル-安息香酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号387559, MDL番号: MFCD18375277
A-26	2-フルオロ-6-ピリミジン-2-イル-安息香酸		WO2011/50198 A1, page 52ページ, 中間体14
A-27	ビフェニル-2-カルボン酸		Aldrichから市販されている カタログ番号B3 4702, MDL 番号: MFCD00002463
A-28	4-メトキシ-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		WO2012/145581 A1, 93ページ, 中間体88

10

20

30

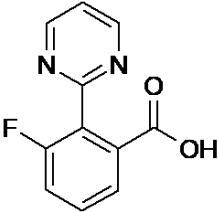
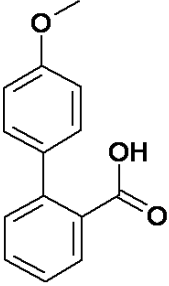
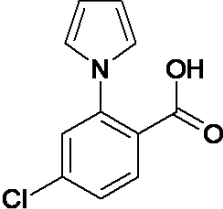
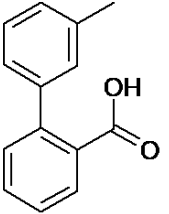
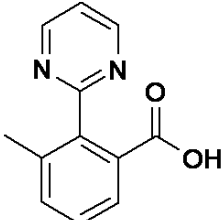
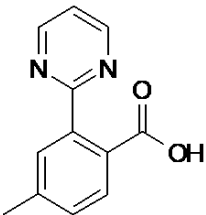
A-29	5-フルオロ-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		FCHGROUPから市販されている カタログ番号FCH1791209, MDL番号: MFCD24481550
A-30	4-フルオロ-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		WO2011/50200, 95ページ, 中間体85
A-32	2-フルオロ-3-メチル-6-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2013/50938, 59ページ, 中間体B1.1
A-33	2-フルオロ-6-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2012/145581, 49ページ, 中間体12
A-34	4-メチル-2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-安息香酸		WO2013/50938号62ページに従う調製における副生成物, 中間体 B1.17
A-35	2-ピラゾール-1-イル-安息香酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号065672, MDL番号: MFCD03086184

10

20

30

40

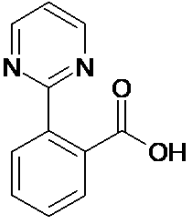
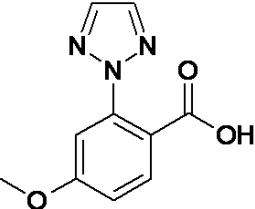
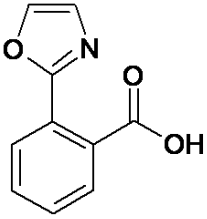
A-36	3-フルオロ-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		WO2011/50200, 78ページ, 中間体52
A-39	4'-メトキシ-ビフェニル-2-カルボン酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号011466, MDL番号: MFCD03426469
A-40	4-クロロ-2-ピロール-1-イル-安息香酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号351423, MDL番号: MFCD09732958
A-41	3'-メチル-ビフェニル-2-カルボン酸		Fluorochemから市販されている カタログ番号313750, MDL番号: MFCD04039113
A-42	3-メチル-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		commercially available from DEBYESCIから市販されている カタログ番号 DA-10619, MDL番号: MFCD26401335
A-43	4-メチル-2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		Organic Letters, 2014, vol.16, # 22 p.5890 - 5893

10

20

30

40

A-44	2-ピリミジン-2-イル-安息香酸		DEBYESCIから市販されている カタログ番号DA-06142, MDL番号: MFCD09999084
A-45	4-メトキシ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸		WO2011/50198, 73-74ページ, 中間体73
A-46	2-オキサゾール-2-イル-安息香酸		WO2006/76644, 212-213ページ, 実施例184[00592]

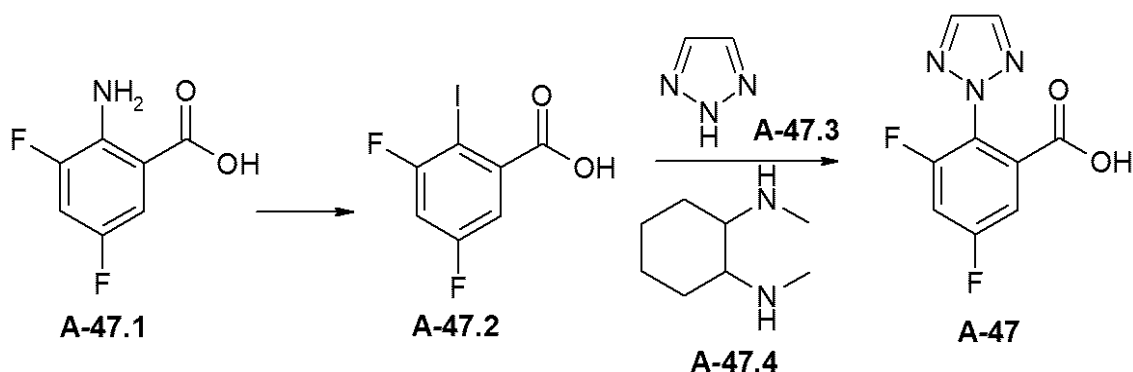
10

20

【 0 0 6 8 】

3,5-ジフルオロ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸A-47:

【 化 1 2 】



30

【 0 0 6 9 】

工程1: H_2SO_4 (519mL、3114mmol) 中のA-47.1 (50g、283mmol) をRTで15分間攪拌した後、0に冷却し、その時点で H_2O (50mL) 中の NaNO_2 (26g、368mmol) を滴下し、この混合物を1.5時間攪拌する。この混合物に、 H_2O (300mL) 中のKI (275g、1415mmol) をゆっくりと加える。この反応混合物をRTまで温め、次いで6時間90 に加熱する。この混合物を水に注ぎ、EAで抽出し、有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液) で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮する。残留物を NaOH (4M、水溶液) に溶解し、濾過し、濾液を HCl (4M、水溶液) で酸性化する。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、4.0gのA-47.2を得る。ESI-MS: 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 0.74 min (方法C)。

40

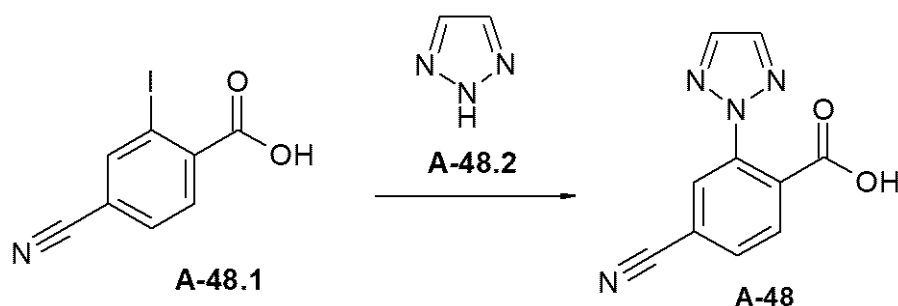
工程2: DMF中のA-47.2 (3.5g、11mmol)、A-47.3 (1.6g、22mmol)、 CuI (0.18g、0.89mmol)、A-47.4 (0.70mL、4.4mmol) および K_2CO_3 (3.5g、24mmol) の混合物を、マイクロ波照射によって1.5時間100 に加熱する。この混合物を水に注ぎ、EAで抽出し、有機相を水で洗浄する。合わせた水相を HCl (0.5N、水溶液) で酸性化し、EAで抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して、粗生成物を得、これをHPLC-MS (溶媒勾配 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ をTFAと共に使用する) により精製して、1.25gのA-47を得る。ESI-MS: 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC (Rt): 1.88 min (方法A)。

【 0 0 7 0 】

50

4-シアノ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸A-48:

【化13】



10

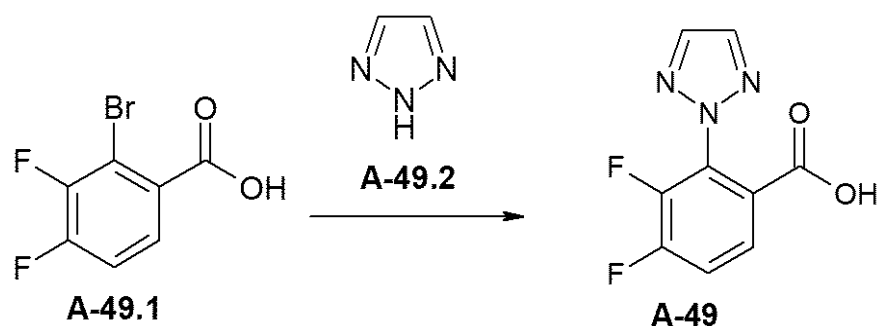
【0071】

窒素雰囲気下、RTでDMF(10mL)中のA-48.1(0.70g、2.56mmol)の混合物に、A-48.2(0.30mL、5.13mmol)およびCs₂CO₃(1.67g、5.13mmol)およびCuI(24mg、0.13mmol)を添加し、この混合物を1時間110℃に加熱した後RTに冷却する。水(20mL)を加え、水相をHCl(4M、水溶液)で酸性化し、次いでEAで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮する。粗生成物をHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをTFAと共に使用する)により精製して、0.40gのA-48を得る。ESI-MS: 215 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 0.39 min (方法B)。

【0072】

3,4-ジフルオロ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸A-49:

【化14】



20

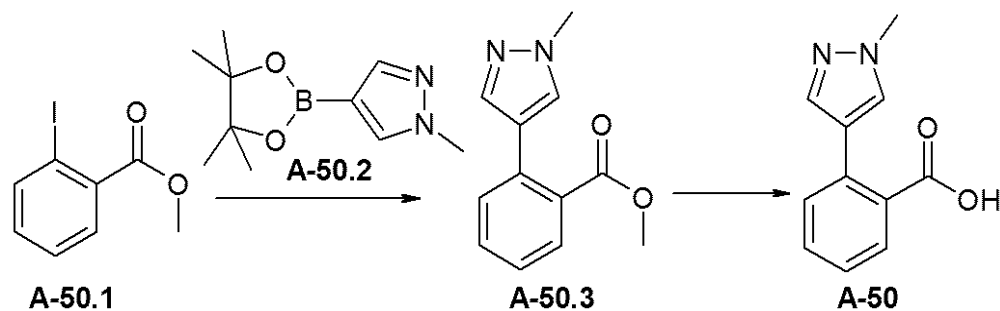
【0073】

DMF(100mL)中のA-49.1(9.0g、36mmol)、A-49.2(5.3g、72mmol)、CuI(0.70g、3.6mmol)およびK₂CO₃(11g、78mmol)を120℃で16時間加熱する。この混合物をRTに冷却し、HCl(4M、水溶液)でpHをpH2に調整し、EAで抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して、3.0gのA-49を得る。ESI-MS: 226 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 0.45 min (方法B)。

【0074】

2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-安息香酸A-50:

【化15】



40

【0075】

工程1: 1,4-ジオキサン(6mL)および水(3mL)中のA-50.1(2.0g、7.6mmol)、A-50.2(1.8g、8.4mmol)、K₂CO₃(1.6g、15mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.28g、0.38mmol)の混合物を、マイクロ波照射によって160℃で24時間加熱する。この混合物をRTに冷却し、濾過し、濃縮する

50

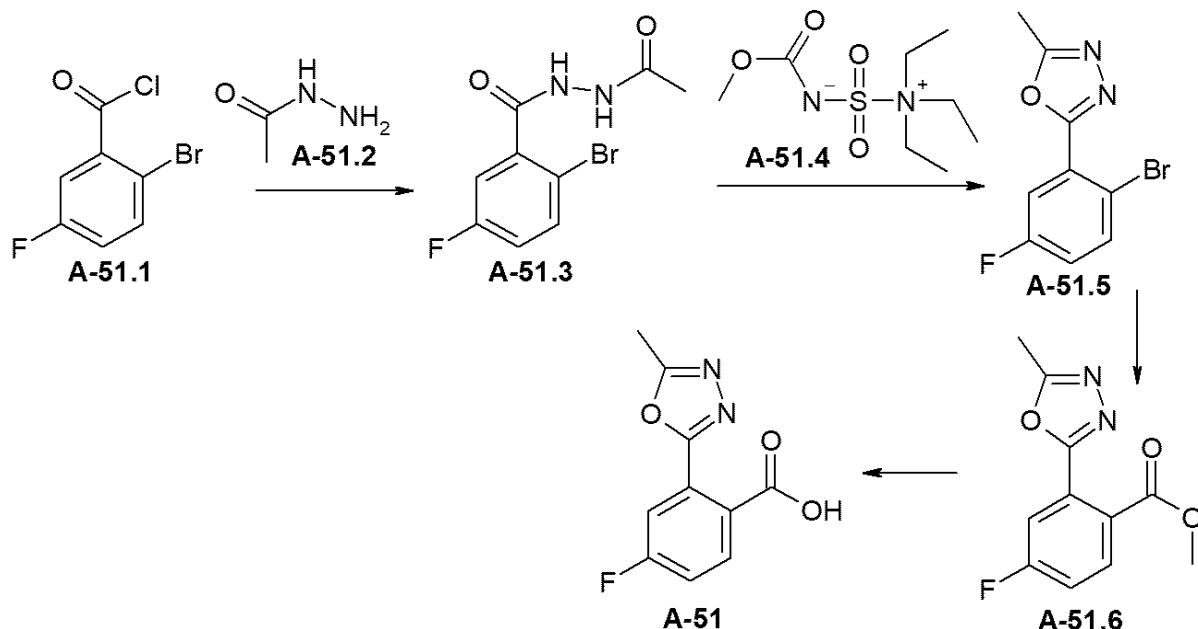
。粗生成物をHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₄OHと共に使用する)により精製して、1.3gのA-50.3を得る。ESI-MS: 217 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.49 min (方法Q)。

工程2: MeOH(7.5mL)中のA-50.3(1.3g、6.1mmol)、NaOH(4M、水溶液)(7.5mL、30mmol)の混合物をRTで一晩撹拌する。この混合物を濃縮し、次いでDCMおよびEAで抽出する。合わせた有機物を濃縮して750mgのA-50を得る。ESI-MS: 203 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.40 min (方法Q)。

【 0 0 7 6 】

4-フルオロ-2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-安息香酸A-51:

【 化 1 6 】



【 0 0 7 7 】

工程1: 乾燥DCM(50mL)中のA-51.1(2.0g、8.4mmol)にA-51.2(0.83g、10mmol)を加え、この反応物をRTで1時間撹拌する。別の部分のA-51.2 (0.83g、10mmol)を加え、この反応物を一晩撹拌する。MeOH(5mL)を加え、溶媒を容量の半分まで減らす。沈殿物を濾過して、0.50gのA-51.3を得る。濾液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配100%DCMから95%DCMおよび5%MeOHまでを使用する)により精製して、さらに1.1gのA-51.3を得る。ESI-MS: 275 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.47 min (方法D)。

工程2: DCM(50mL)中のA-51.3(1.6g、5.7mmol)の混合物にA-51.4(2.7g、11mmol)を加え、この混合物を一晩撹拌する。Na₂CO₃(2M水溶液)を加え、水相をDCMで抽出し、合わせた有機相を食塩水で洗浄し、濃縮して0.80gのA-51.5を得る。ESI-MS: 257 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.47 min (方法D)。

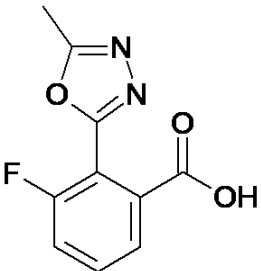
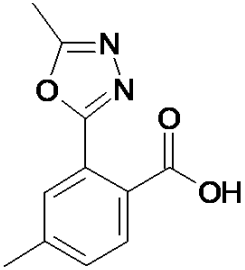
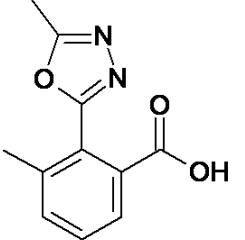
工程3: 乾燥MeOH(10mL)中のA-51.5(0.80g、3.1mmol)にTEA(1.1mL、7.5mmol)、続いてPd(dppf)Cl₂・DCM(152mg、0.19mmol)を加え、この反応物を70℃で3パールの一酸化炭素の圧力下に4時間撹拌する。この混合物を濾過し、濃縮し、HPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₄OHと共に使用する)により精製して、0.55gのA-51.6を得る。ESI-MS: 237 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.88 min (方法E)。

工程4: MeOH(4mL)中のA-51.6(0.55g、2.3mmol)にNaOH(4M、水溶液、3.9mL、12mmol)を添加し、この反応物をRTで30分間撹拌する。この混合物を濃縮し、HCl(4M、水溶液)でpHをpH2に調整し、EAで抽出し、乾燥し、濃縮して、0.42gのA-51を得る。ESI-MS: 223 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.10 min (方法D)。

【 0 0 7 8 】

上記の手順と同様にして、対応する出発物質を使用して、下記の酸を調製する:

【化 17】

中間体	名称	構造	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (Rt) [min]	方法名
A-52	3-フルオロ-2-(5-メチル-[1,3,4]オキサゾール-2-イル)-安息香酸		223	0.10	D
A-53	4-メチル-2-(5-メチル-[1,3,4]オキサゾール-2-イル)-安息香酸		271	0.22	D
A-54	3-メチル-2-(5-メチル-[1,3,4]オキサゾール-2-イル)-安息香酸		219	0.10	D

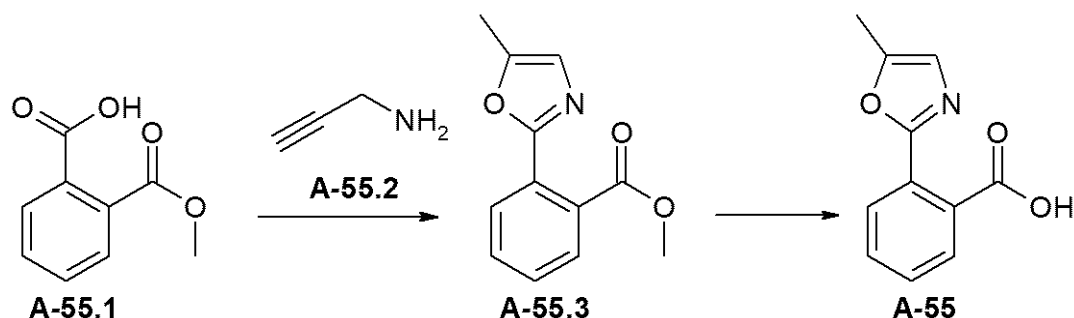
10

20

【0079】

2-(5-メチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸A-55:

【化 18】



30

工程1: 0 のDCM(100mL)および乾燥DMF(90 μ L、1.1mmol)中のA-55.1(2.0g、11mmol)に、塩化チオニル(805 μ L、11mmol)を加え、この混合物をRTで1時間撹拌する。次いで、この反応物を0 に冷却し、DIPEA(3.9mL、22mmol)およびA-55.2(853 μ L、13mmol)を加える。この混合物を0 で45分間撹拌し、NH₄Cl(飽和水溶液)を加え、生成物をDCMで抽出する。有機相をNH₄Cl(飽和水溶液)、水、NaHCO₃(飽和水溶液)および食塩水で洗浄する。有機相を濃縮し、1,4-ジオキサン(100mL)を加える。この混合物を氷浴で冷却し、NaH(鉱油中60%分散液、488mg、12mmol)を加える。この混合物をRTで30分間撹拌し、次いで4時間加熱還流する。冷却後、NH₄Cl(飽和水溶液、5mL)を加え、この混合物を濃縮し、DCMで抽出する。有機相をNH₄Cl(飽和水溶液)および水で洗浄する。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒混合物シクロヘキサン/EA = 7/3を使用する)で精製して、240mgのA-55.3を得る。ESI-MS: 218 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.95 min

40

50

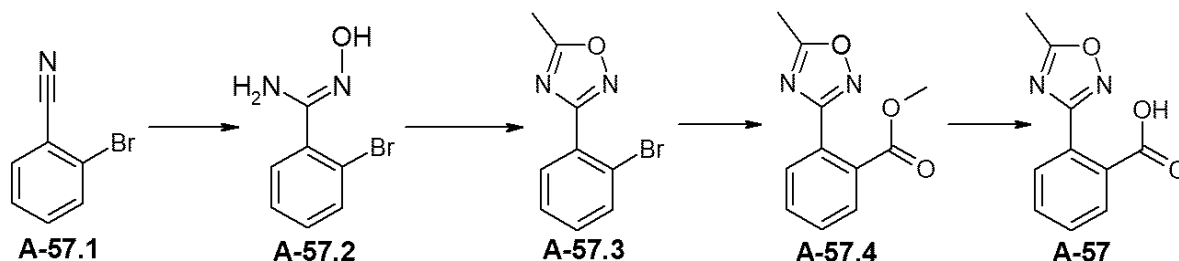
(方法M).

工程2: THF(30mL)および水(10mL)中のA-55.3(390mg、1.8mmol)およびLiOH・H₂O(150mg、3.6mmol)の混合物を5時間加熱還流する。別の部分のLiOH・H₂O(150mg、3.6mmol)の別の部分を加え、この反応混合物をさらに4時間加熱還流し、次いでRTで一晩撹拌する。冷却後、この混合物をHCl(4M、水溶液)で酸性化し、EAで抽出する。有機相を濃縮して170mgのA-55を得る。ESI-MS: 204 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 0.48 min (方法M).

【0080】

2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-安息香酸A-57

【化19】



【0081】

工程1: EtOH(500mL)中のNH₂OH・HCl(29g、0.41mol)およびK₂CO₃(57g、0.41mol)の混合物をRTで30分間撹拌する。A-57.1(30g、0.17mol)を加え、この反応混合物を70℃に12時間加熱する。濾過後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配石油エーテル/EA 5:1~2:1を使用する)により精製して25gのA-57.2を得る。

工程2: ACN(200mL)中のA-57.2(18g、0.084mol)にAc₂O(10g、0.1mol)およびTEA(17g、0.17mol)を加える。この混合物を120℃で48時間撹拌する。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配石油エーテル/EA 10/0~10/1を使用する)により精製して、9gのA-57.3を得る。ESI-MS: 239/241 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.43 min (方法Z)

工程3: MeOH(200mL)中のA-57.3(9g、0.038mol)およびTEA(12g、0.1mol)の混合物にPd(dppf)Cl₂(1g)を加える。次いで、この混合物を、50℃で、一酸化炭素(50psi)の雰囲気下に16時間処理した。この混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配石油エーテル/EA 10/0~5/1を使用する)により精製して、4gのA-57.4を得る。ESI-MS: 219 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.29 min (方法Z)

工程4: MeOH(40mL)およびH₂O(4mL)中のA-57.4(4g、0.018mol)の混合物に、窒素雰囲気下に25℃でNaOH(1.5g、0.037mol)を加える。この混合物を70℃で4時間撹拌し、次いで濃縮し、残留物をH₂Oに溶解する。HCl(4M、水溶液)でpHをpH3に調整し、生成物を濾過して2.2gのA-57を得る。ESI-MS: 205 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.72 min (方法I)

【0082】

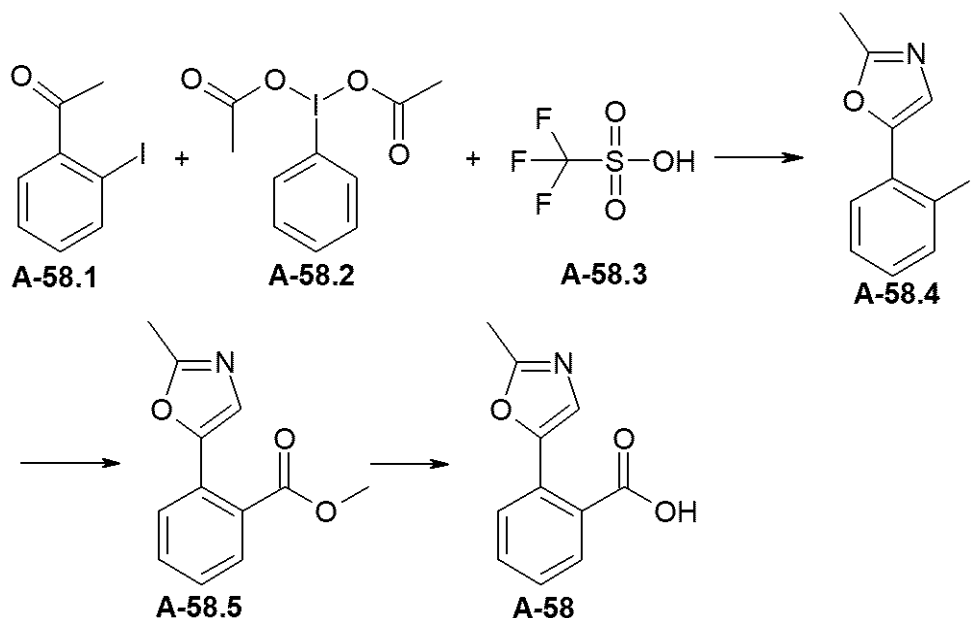
2-(2-メチル-オキサゾール-5-イル)-安息香酸A-58

10

20

30

【化20】



10

【0083】

工程1：DCM(20mL)中のA-58.2(1.3g、4.1mmol)にA-58.3(1.2g、8.1mmol)を加え、この混合物を1時間攪拌する。次いで、A-58.1(0.50g、2.0mmol)およびACN(0.83g、20mmol)を加え、この混合物を45℃で5時間攪拌する。この混合物のpHをNaHCO₃(飽和水溶液)でpH8に調整し、DCMで抽出し、濃縮する。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配石油エーテル/EA 40/1から20/1までを使用する)により精製して、0.20gのA-58.4を得る。ESI-MS: 286 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.60min (方法Z)

20

工程2：A-58.4(2.3g、7.9mmol)、TEA(4.0g、39mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.58g、0.79mmol)およびMeOH(70mL)の混合物を50℃で一酸化炭素(50psi)の雰囲気下に16時間攪拌する。この混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配石油エーテル/EA 80/1から40/1までを使用する)により精製して、2.0gのA-58.5を得る。ESI-MS: 218 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 0.71 min (方法C)。

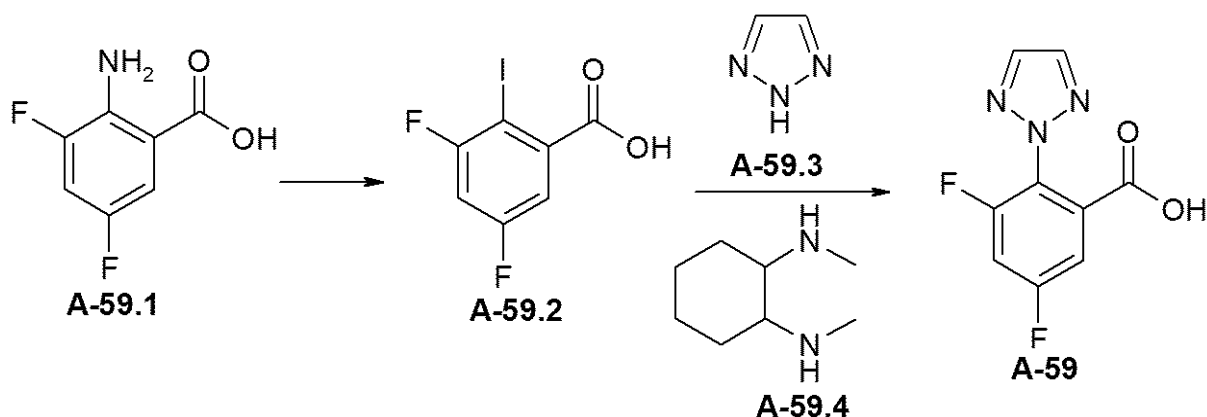
30

工程3：A-58.5(2.0g、9.2mmol)、MeOH(10mL)およびLiOH・H₂O(0.46g、11mmol)の混合物を25℃で16時間攪拌する。有機溶媒を蒸発させ、残留物をHCl(1M、水溶液)(pH3~4)で処理する。沈殿物を濾過し、乾燥させて1.4gのA-58を得る。ESI-MS: 204 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 2.38 min (方法X)。

【0084】

3,5-ジフルオロ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-安息香酸A-59:

【化21】



40

【0085】

工程1：H₂SO₄(519mL、3.1mmol)中のA-59.1(50g、283mmol)の混合物をRTで15分間攪拌し

50

、次いで0℃に冷却する。H₂O(50mL)中のNaNO₂(26g、368mmol)を滴下し、1.5時間攪拌する。この混合物に、H₂O(300mL)中のKI(275g、1.4mmol)をゆっくりと添加する。この反応混合物をRTまで温め、次いで6時間90℃に加熱する。この混合物を水に注ぎ、EAで抽出し、有機相をNa₂S₂O₃(水溶液)で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮する。固形物をNaOH(4M、水溶液)に溶解し、濾過し、濾液をHCl(4M、水溶液)で酸性化する。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて57g(純度90%)のA-59.2を得る。ESI-MS: 285 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.74 min (方法C)

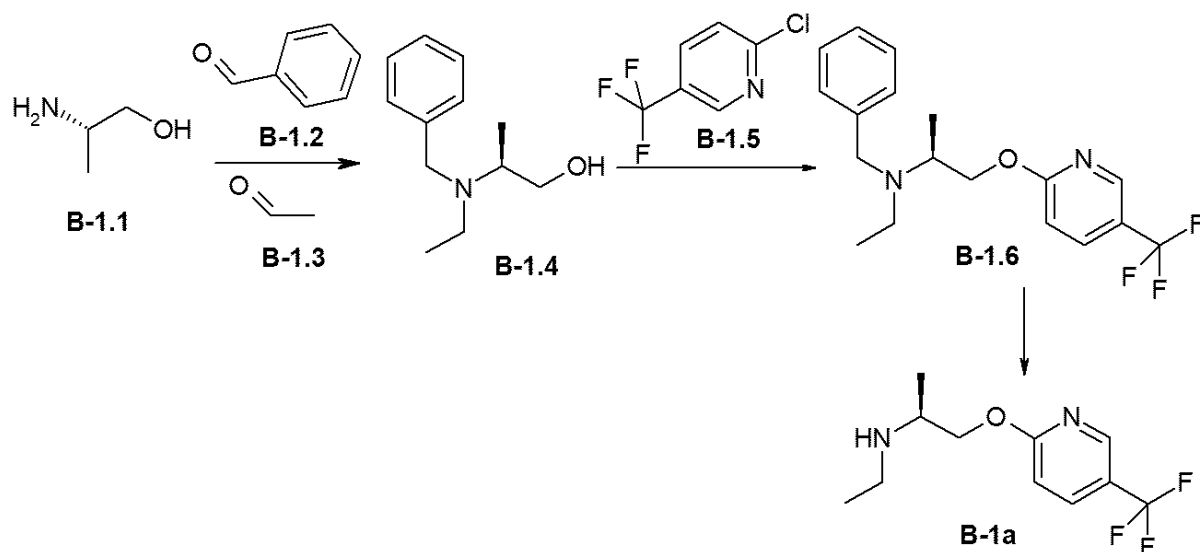
工程2: DMF(10mL)中のA-59.2(3.5g、11mmol)、A-59.3(1.6g、22mmol)、CuI(0.18g、0.89mmol)、A-59.4(0.70mL)およびK₂CO₃(3.5g、24mmol)の混合物をマイクロ波照射により1.5時間100℃に加熱する。この混合物を水に注ぎ、EAで抽出し、有機相を水で洗浄する。合わせた水相をHCl(0.5N、水溶液)で酸性化し、EAで抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して粗生成物を得、これをHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをTFAと共に使用する)により精製して1.3gのA-59を得る。ESI-MS: 226 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.88 min (方法A).

【0086】

アミン中間体

エチル-[(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-アミンB-1a

【化22】



【0087】

工程1: THF(180mL)中のB-1.1(5.0g、66mmol)およびB-1.2(6.8mL、66mmol)の混合物をRTで1時間攪拌する。NaBH(OAc)₃(44g、199mmol)を0℃で添加し、RTで30分間攪拌する。THF(20mL)中のB-1.3(11mL、199mmol)を0℃で10分以内に滴下し、この混合物をRTで一晩攪拌する。追加のB-1.3(10mL)を加え、RTで3時間攪拌する。沈殿物を濾過し、THFおよびDCMで洗浄する。NaHCO₃(飽和水溶液、200mL)を添加し、ガス生成がおさまるまで固体のNaHCO₃を加える。水相をDCMで抽出し、乾燥し、濃縮して12gのB-1.4を得る。ESI-MS: 194 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.13 min (方法E).

工程2: 窒素下、乾燥1,4-ジオキサン(80mL)中のB-1.4(2.8g、15mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(3.5g、31mmol)の混合物にB-1.5(2.8g、15mmol)を加える。この混合物を60℃で2時間加熱し、水に注ぎ、EAで抽出する。有機相をNaCl(飽和水溶液)で抽出し、乾燥し、濃縮して、4.7gのB-1.6を得る。ESI-MS: 339 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.31 min (方法F)

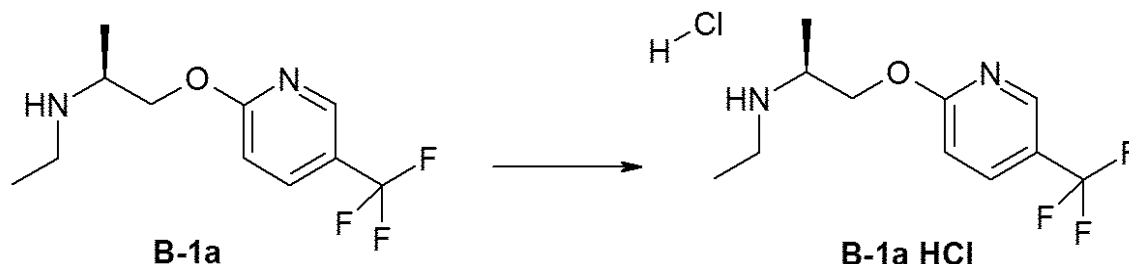
工程3: MeOH(40mL)中のB-1.6(4.7g、12mmol)の混合物にPd/C(0.50g)を添加する。この反応物をRTで水素雰囲気下(3.5バール)に2時間攪拌する。触媒を濾別し、溶媒を減圧下で除去して3.1gのB-1aを得る。ESI-MS: 249 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.04 min (方法F); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.96 - 1.03 (m, 3 H), 1.06 (d, 3 H), 2.60 (m, 2 H), 2.

99 (m, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 8.05 (dd, 1 H), 8.56 (m, 1 H).

【 0 0 8 8 】

エチル-[(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-アミン塩酸塩B-1a・HCl

【 化 2 3 】



10

【 0 0 8 9 】

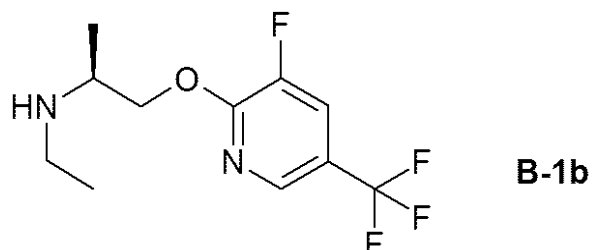
1,4-ジオキサン(20mL)中のB-1a(400mg、1.6mmol)の混合物にHCl(4M、1,4-ジオキサン中、0.81mL、3.22mmol)を加え、この混合物を1時間攪拌する。溶媒を蒸発させて、450mgのB-1a・HClを得る。ESI-MS: 249 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 0.72 min (方法M). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.22 (t, J 7.24 Hz, 3 H), 1.33 (d, J 6.75 Hz, 3 H), 2.98-3.10 (m, 2 H), 3.60-3.70 (m, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 8.62 (m, 1 H), 8.76 (br.s., 3 H).

20

【 0 0 9 0 】

エチル-[(S)-2-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-エチル]-アミンB-1b

【 化 2 4 】



30

【 0 0 9 1 】

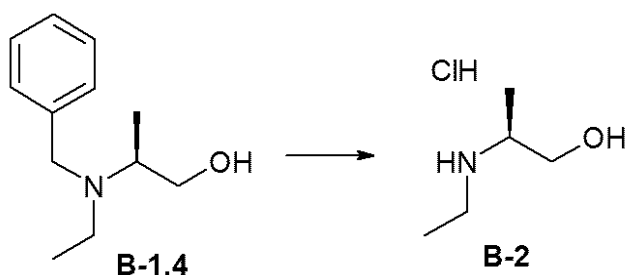
中間体B-1bは、工程3において、Pd/Cの代わりにPd(OH)₂を使用して脱保護を行ったという変更を加えて、B-1aの手順と同様にして合成した。ESI-MS: 357 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.32 min (方法G); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.98-1.01 (t, 3 H), 1.08 (d, 3 H); 2.61 (m, 1 H) 2.51-2.56 (m, 2 H); 3.03 (m, 1 H); 4.21-4.26 (dd, 1 H); 4.33-4.37 (dd, 1 H); 8.19 (d, 1 H); 8.4 (m, 1 H).

【 0 0 9 2 】

(S)-2-エチルアミノ-プロパン-1-オール塩酸塩B-2

40

【 化 2 5 】



【 0 0 9 3 】

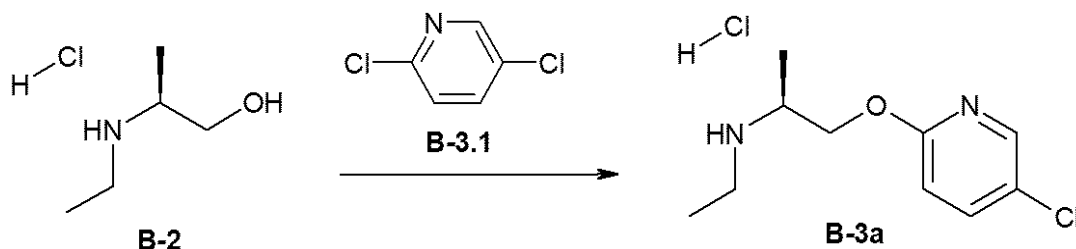
50

工程1: MeOH(200mL)中のB-1.4(9.0g、47mmol)の混合物に、Pd/C(900mg)を加える。この反応物をRTで、水素雰囲気下(4バール)に4時間撹拌する。触媒を濾過し、HCl(1,4-ジオキサン中4M、14mL、56mmol)を加え、得られた混合物を濃縮して6.0gのB-2を得る。ESI-MS: 104 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.20 min (方法L)。

【0094】

[(S)-2-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-エチル]-エチル-アミンB-3a

【化26】



10

【0095】

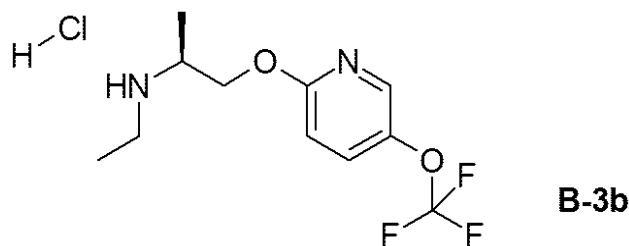
窒素下、5 で乾燥DMF(100mL)中のB-2(2.6g、19mmol)の混合物にNaH(鉱油中60%分散液、3.0g、75mmol)を少しずつ加え、この混合物をRTで1時間撹拌した。B-3.1(4.2g、29mmol)を少しずつ加え、この混合物を70 に2時間加熱する。冷却後、クエン酸(10%水溶液)を加え、Et₂Oで抽出する。水相を分離し、NH₄OHでpHをpH10に調整し、DCMで抽出する。有機層を乾燥させ、蒸発させる。残留物をEAに溶解し、0 でHCl(Et₂O中1M)で処理する。得られた固形物を濾過し、EAおよびn-ヘキサンで洗浄して、3.50gのB-3aを得る。ESI-MS: 215 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 3.17 min (方法O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.24 (t, 3 H), 1.34 (d, 3 H), 2.95-3.08 (m, 2 H), 3.59 (m, 1 H), 4.39-4.49 (m, 2 H), 6.91-6.97 (m, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 9.09-9.23 (br.s., 2 H)。

20

【0096】

エチル-[(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-アミン塩酸塩B-3b

【化27】



30

【0097】

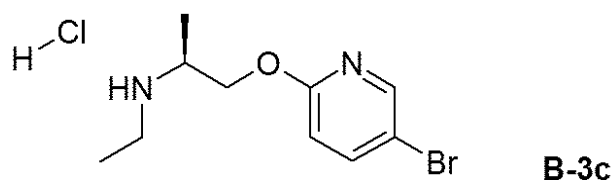
中間体B-3bを、B-3aの手順と同様にして合成した。ESI-MS: 265 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.79 min (方法M); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.23 (t, 3 H), 1.34 (d, 3 H), 2.94-3.10 (m, 2 H), 3.56-3.66 (m, 1 H), 4.39-4.53 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.94 (br.s., 2 H)。

40

【0098】

[(S)-2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-エチル]-エチル-アミン塩酸塩B-3c

【化28】



【0099】

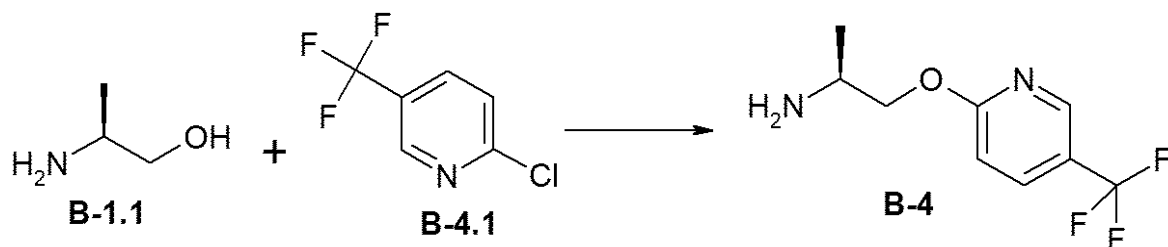
50

中間体B-3cを、B-3aの手順と同様にして合成した。ESI-MS: 296 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.68 min (方法M); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.23 (t, 3 H), 1.33 (d, 3 H), 3.60 (m, 1 H), 4.32 - 4.54 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.94 - 9.06 (br.d., 2 H).

【0100】

(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチルアミンB-4

【化29】



10

【0101】

窒素下、5 で乾燥DMF(5mL)中のB-1.1(0.80g、11mmol)の混合物に、NaH(鉱油中60%分散液、0.51g、13mmol)を加え、この混合物をRTで1時間攪拌する。B-4.1(2.3g、13mmol)を加え、この混合物をRTで2時間攪拌する。この反応物を水で処理し、Et₂Oで抽出する。有機相を分離し、乾燥させ、蒸発させる。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配DCM/MeOH 10/0から9/1までを使用する)により精製して1.6gのB-4を得る。ESI-MS: 221 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.66 min (方法M); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.03-1.09 (d, 3 H), 3.16-3.23 (m, 1 H), 4.07-4.16 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.54-8.57 (m, 1 H).

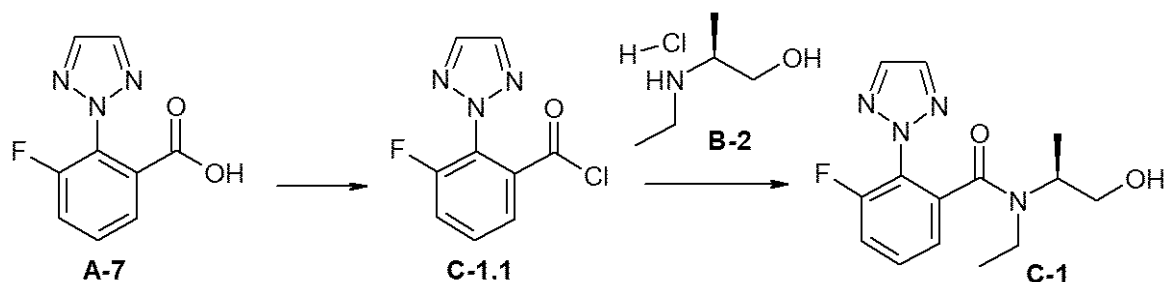
20

【0102】

アルコール中間体

N-エチル-3-フルオロ-N-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-ベンズアミドC-1

【化30】



30

【0103】

工程1: A-7(1.2g、6.0mmol)、塩化チオニル(9.0mL、123mmol)、DMF(0.25mL)およびDCM(7.0mL)の混合物をRTで1時間攪拌する。この混合物を濃縮し、トルエンで蒸発させて1.7gのC-1.1を得る。ESI-MS: 222 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.53 min (方法H).

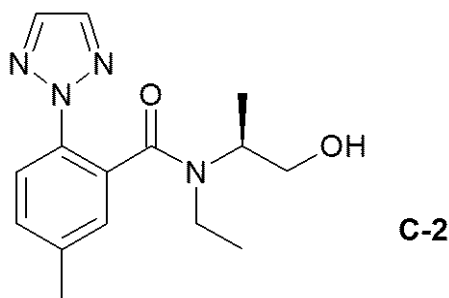
40

工程2: THF(50mL)およびDCM(20mL)中のC-1.1(1.7g、6.0mmol)およびTEA(2.1mL、15mmol)の混合物にB-2(0.92g、6.6mmol)を添加する。この混合物をRTで一晩攪拌する。沈殿物を濾過し、EAで洗浄し、濾液を濃縮する。粗生成物をHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₄OHと共に使用する)により精製して1.33gのC-1を得る。ESI-MS: 291 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.46 min (方法H).

【0104】

N-エチル-N-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-5-メチル-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-ベンズアミドC-2

【化 3 1】



10

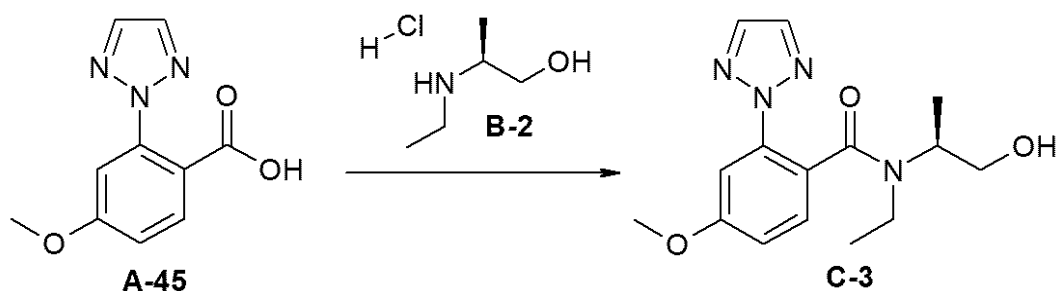
【 0 1 0 5】

C-1について記載した手順と同様にして、C-2を合成した。ESI-MS: 289 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.86 min (方法G)。

【 0 1 0 6】

N-エチル-N-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-ベンズアミドC-3

【化 3 2】



20

【 0 1 0 7】

工程5: DMF(5.0mL)中のA-45(0.31g、1.4mmol)の混合物にHATU(0.60g、1.6mmol)、DIPEA(0.75mL、4.3mmol)およびB-2(0.20g、1.4mmol)を加え、この混合物をRTで一晩攪拌する。EAを加え、有機相をクエン酸(10%水溶液)および食塩水で洗浄する。有機相を乾燥させ、濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配DCM/MeOH 95/5を使用する)により精製して、280mgのC-3を得る。ESI-MS: 305 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.77 min (方法M)。

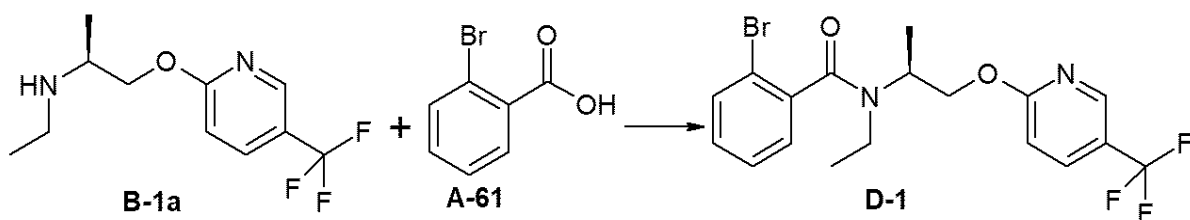
30

【 0 1 0 8】

アミド

2-ブromo-N-エチル-N-[(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアミドD-1

【化 3 3】



40

【 0 1 0 9】

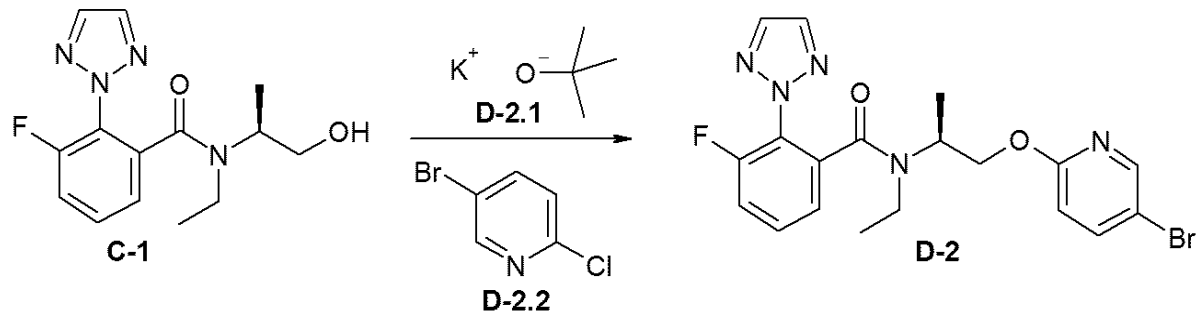
ACN(50mL)中のA-61(2.1g、11mmol)、B-1a(2.4g、9.7mmol)、DIPEA(5.0mL、29mmol)およびCIP(3.5g、13mmol)の混合物をRTで1時間攪拌する。この混合物を濃縮し、粗生成物をHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₃と共に使用する)により精製して3.1gのD-1を得る。ESI-MS: 431 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.16 min (方法F)。

【 0 1 1 0】

50

N-[(S)-2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-1-メチル-エチル]-N-エチル-3-フルオロ-2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-ベンズアミドD-2

【化34】



10

【0111】

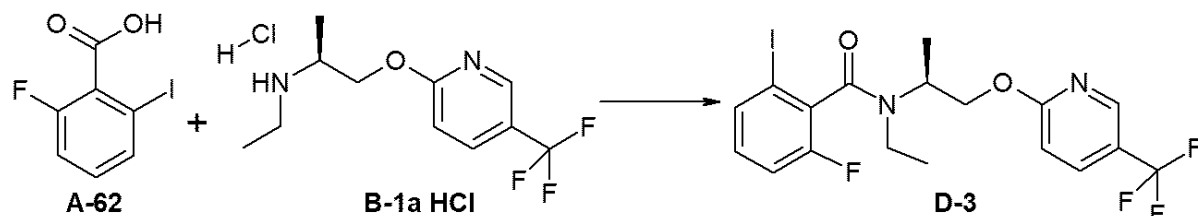
窒素雰囲気下、乾燥DMSO中のC-1(100mg、0.34mmol)およびD-2.2(79mg、0.41mmol)の混合物にD-2.1(46mg、0.41mmol)を添加する。この混合物をRTで一晩攪拌する。水をこの反応物に加え、生成物をEAで抽出する。有機層を分離し、乾燥させ、溶媒を蒸発させる。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配n-ヘキサン/EA 10/0~5/5を使用する)により精製して75mgのD-2を得る。ESI-MS: 448 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.27 min (方法U)。

【0112】

20

N-エチル-2-フルオロ-6-ヨード-N-[(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-ベンズアミドD-3

【化35】



30

【0113】

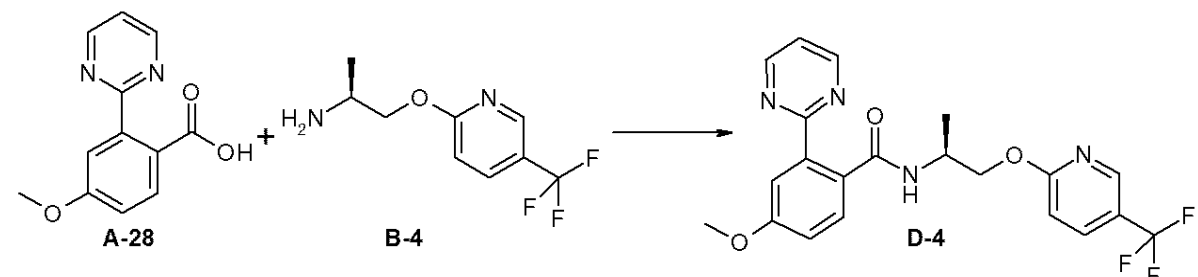
窒素雰囲気下に乾燥DMF(4mL)に溶解したA-62(150mg、0.56mmol)に、TBTU(199mg、0.62mmol)およびDIPEA(290 μL、1.7mmol)を加える。この混合物をRTで30分間攪拌し、次いでB-1a・HCl(177mg、0.62mmol)を加え、この混合物を一晩攪拌する。この粗混合物を水に注ぎ、Et₂Oで抽出する。有機層を乾燥させ、溶媒を蒸発させる。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配シクロヘキサン/EA 10/0~8/2を使用する)により精製して、210mgのD-3を得る。ESI-MS: 497 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 1.41 min (方法M)。

【0114】

4-メトキシ-N-[(S)-1-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-エチル]-2-ピリミジン-2-イル-ベンズアミドD-4

40

【化36】



【0115】

50

窒素雰囲気下、乾燥DMF(2mL)中のA-28(104mg、0.45mmol)にB-4(100mg、0.45mmol)、HATU(206mg、1.2mmol)およびDIPEA(232 μ L、1.4mmol)を加える。この混合物をRTで3時間撹拌する。水をこの反応物に加え、生成物をEAで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、分離し、乾燥し、濃縮する。粗生成物を分取LCMSにより直接精製して、80mgのD-4を得る。ESI-MS: 433 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 1.07 min (方法M)。

【0116】

下記の実施例は、上述の手順と同様にして、精製条件を調整して調製する：粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製する。

【化37】

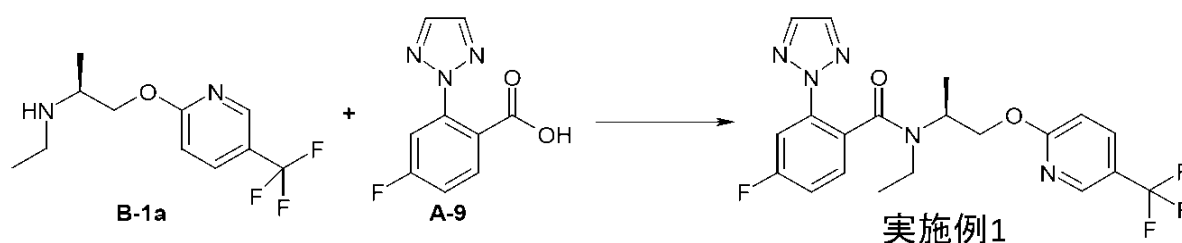
実施例	構造	ESI-MS $[M+H]^+$	HPLC (Rt) [min]	HPLC 方法
D-5		378	0.83	M
D-6		378	0.87	M
D-7		378	0.90	M

【0117】

本発明の化合物の調製

実施例1：

【化38】



10

20

30

40

50

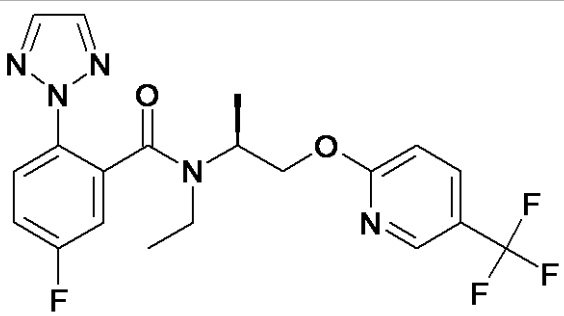
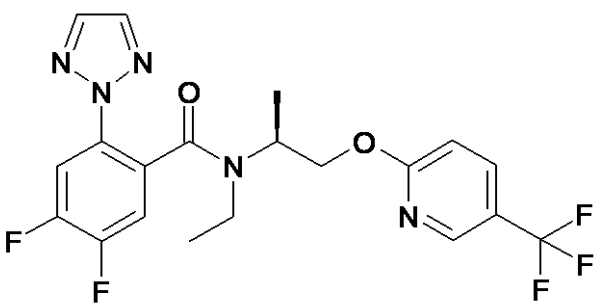
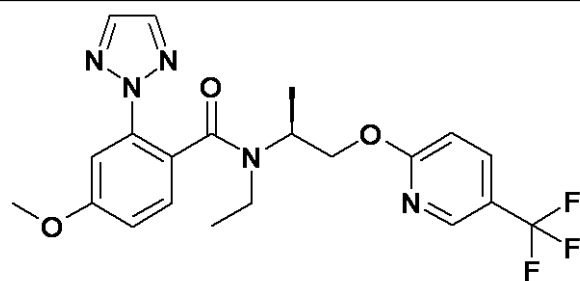
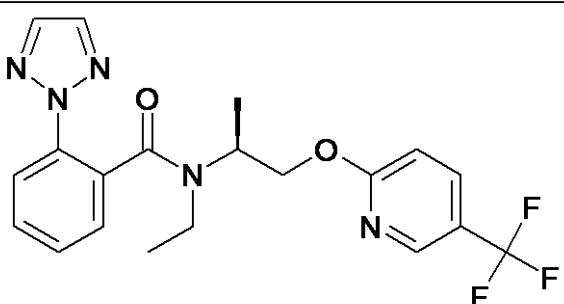
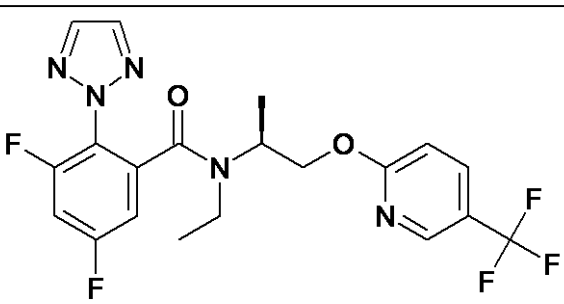
【 0 1 1 8 】

ACN(85 μ L)中のA-9(2.1mg、0.010mmol)およびDIPEA(5 μ L、0.030mmol)の混合物に、ACN(100 μ L)中のB-1a(2.5mg、0.010mmol)およびACN(50 μ L)中のCIP(3.6mg、0.013mmol)の混合物を加える。この反応物を一晩攪拌し、次にDMF(50 μ L)および3M K_2CO_3 水溶液(15 μ L)を加え、この混合物を20分間振盪する。この混合物を塩基性アルミナで濾過し、DMF/MeOH = 9/1で洗浄し、濃縮して、3.9mgの実施例1を得る。ESI-MS: 438 $[M+H]^+$; HPLC (R_t): 1.03 min (方法R)。

【 0 1 1 9 】

下記の実施例は、前述の手順と同様にして、前述の対応する酸(酸中間体を参照)およびアミン(アミン中間体を参照)を使用して調製する。実施例27を一晩の代わりに4時間攪拌した。

【化 3 9】

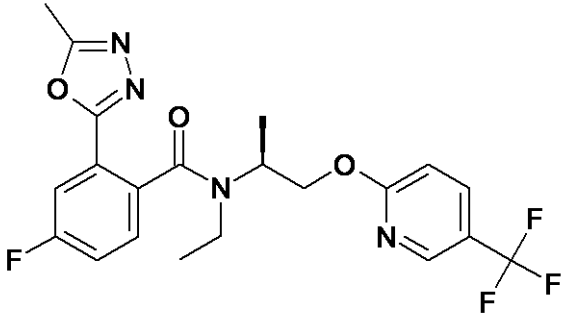
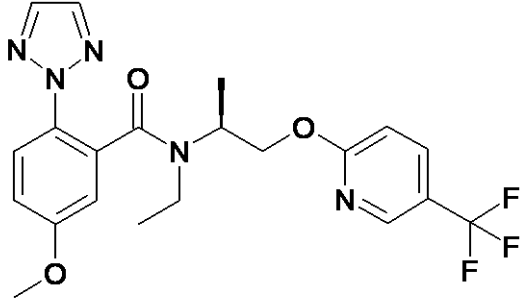
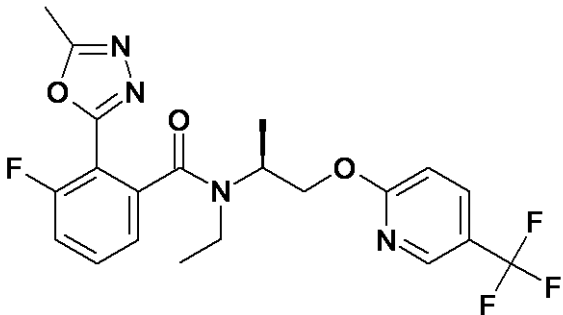
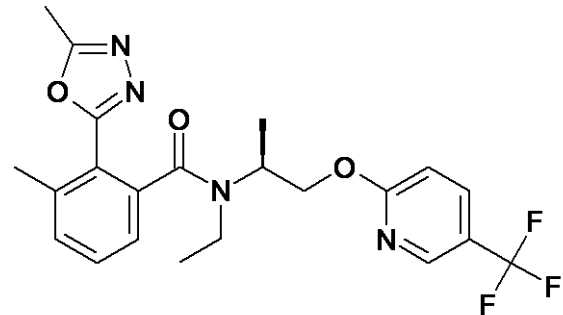
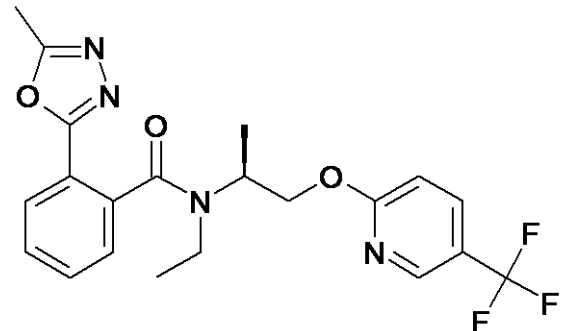
実施例	構造	ESI-MS [$M+H$] ⁺	HPLC (Rt) [min]	HPLC 方法
3		438	1.02	R
4		456	1.05	R
8		450	1.01	R
10		420	0.99	R
13		478 ($M+Na$) ⁺	1.03	R

10

20

30

40

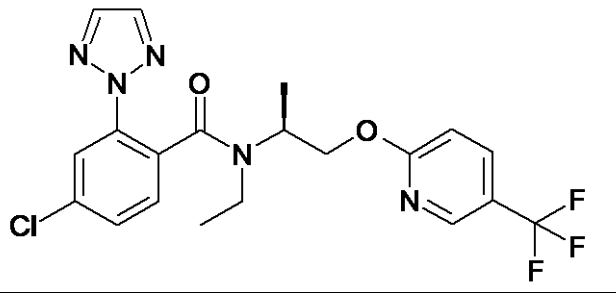
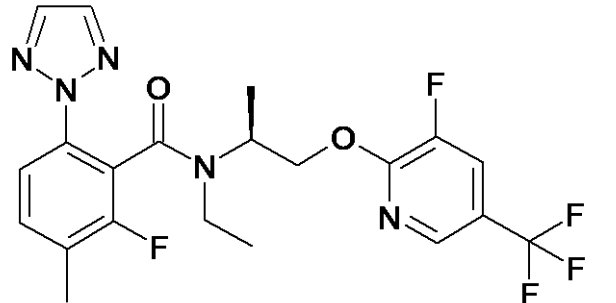
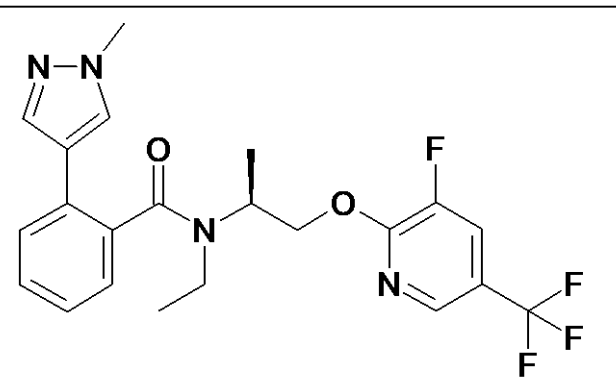
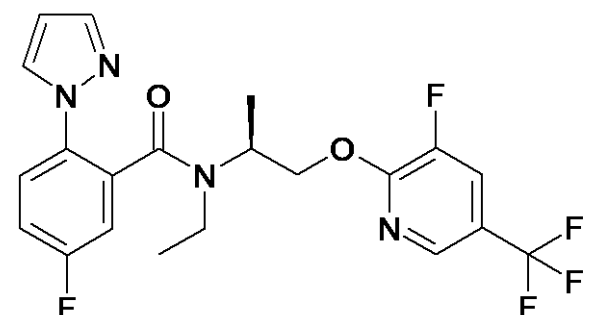
14		475 (M ⁺ Na) ⁺	0.94	R
15		450	1.01	R
18		475 (M ⁺ Na) ⁺	0.92	R
20		471 (M ⁺ Na) ⁺	0.96	R
22		457 (M ⁺ Na) ⁺	0.91	R

10

20

30

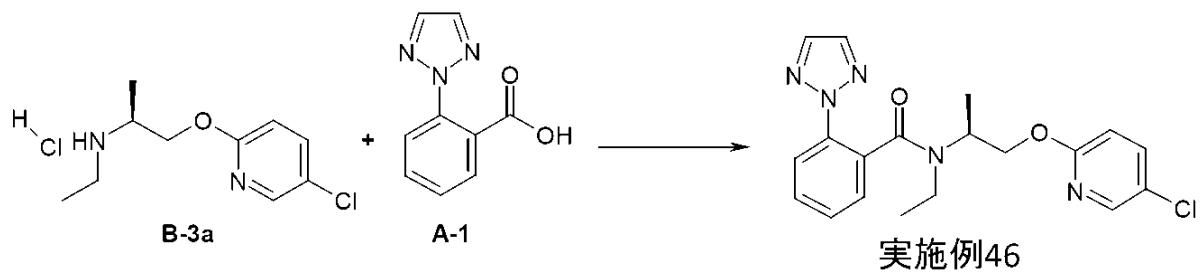
40

26		454	1.09	R
127		470	1.04	V
132		473 [M+Na] ⁺	0.95	V
124		477 [M+Na] ⁺	1.03	V

【 0 1 2 0 】

実施例46

【 化 4 0 】



【 0 1 2 1 】

ACN(3mL)中のA-1(19mg、0.10mmol)、B-3a(21mg、0.085mmol)およびDIPEA(44 μL)の混合物にCIP(31mg、0.11mmol)を加え、この混合物を一晩撹拌する。DMF(1mL)を添加し、生成物をこの混合物からHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₄OHと共に使用する)により直接精製し

10

20

30

40

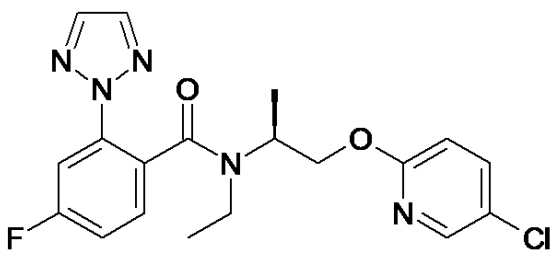
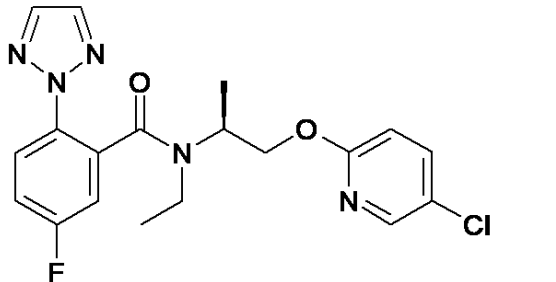
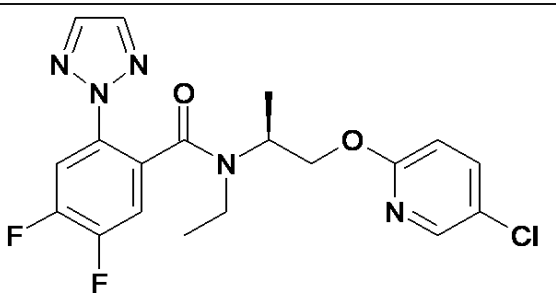
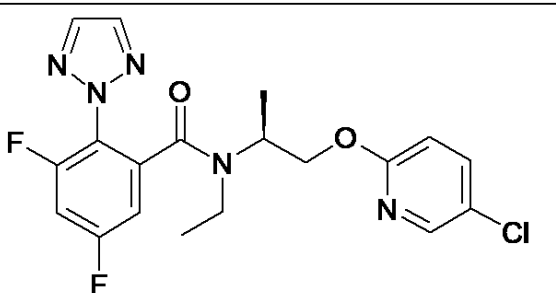
50

て19mgの実施例46を得る。ESI-MS: 386 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.95 min (方法R).

【 0 1 2 2 】

下記の実施例は、上記の手順と同様にして、反応条件を調整して前述の対応する酸(酸中間体を参照)およびアミン(アミン中間体を参照)を使用して調製する：実施例117、120、125、129、130では65 で30分；実施例121、126ではRTで2時間

【 化 4 1 】

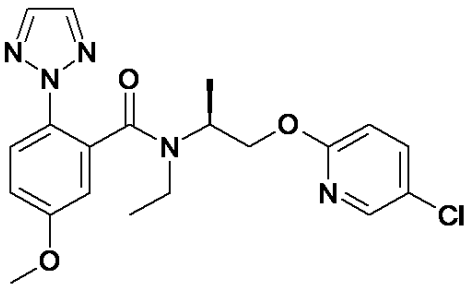
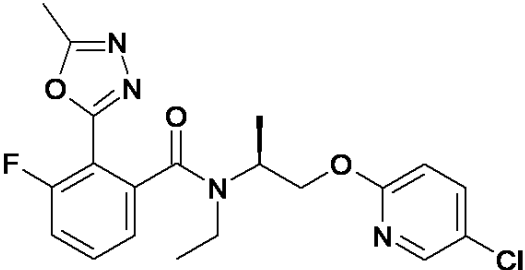
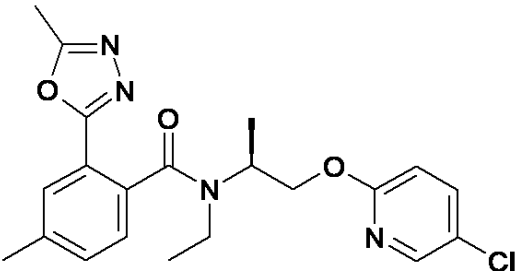
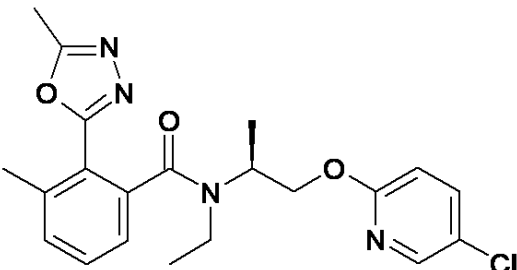
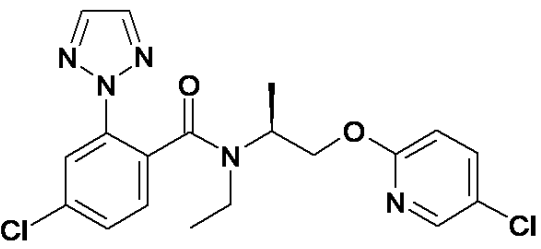
実施例	構造	ESI-MS $[M+H]^+$	HPLC (Rt) [min]	HPLC 方法
28		404	0.99	R
29		404	0.98	R
30		422	1.03	R
32		422	0.99	R

10

20

30

40

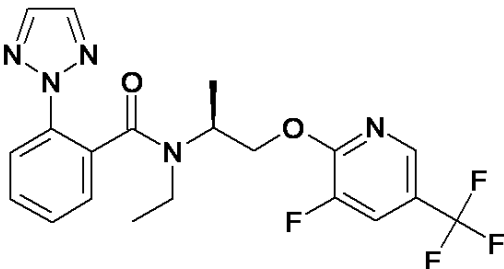
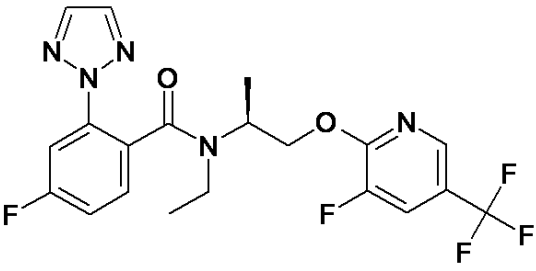
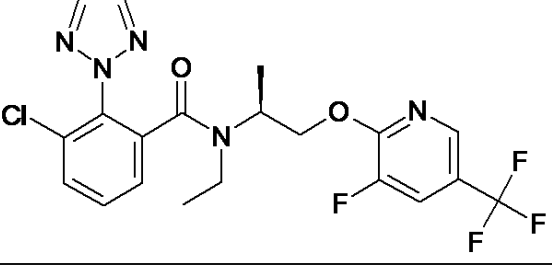
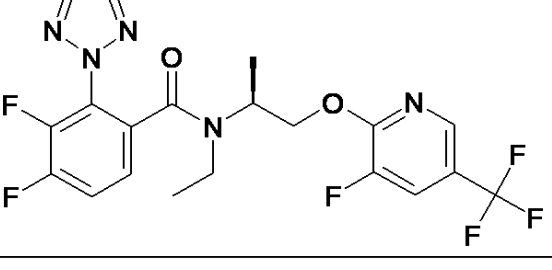
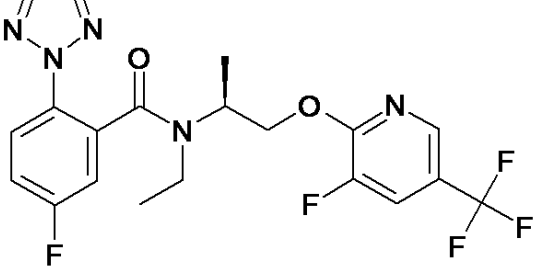
33		416	0.96	R
36		419	0.88	R
38		415	0.92	R
39		415	0.91	R
45		421	1.06	R

10

20

30

40

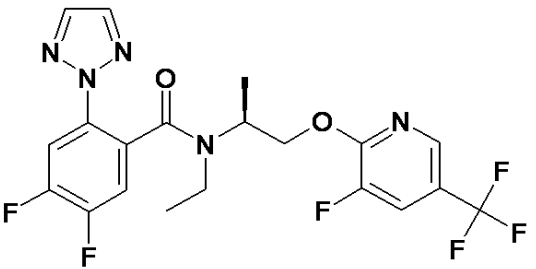
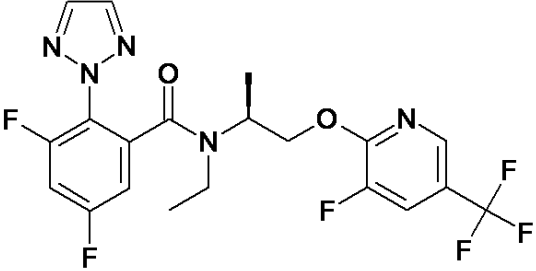
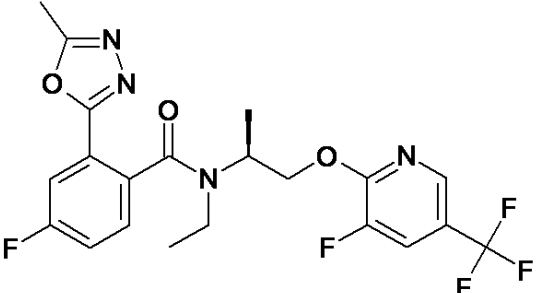
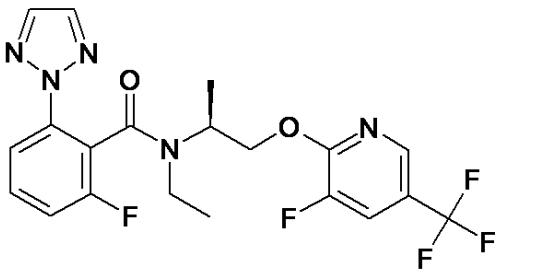
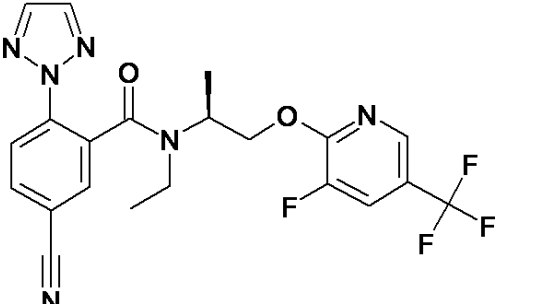
47		438	0.94	T
48		456	0.97	T
49		472	0.96	T
50		474	0.96	T
51		456	0.96	T

10

20

30

40

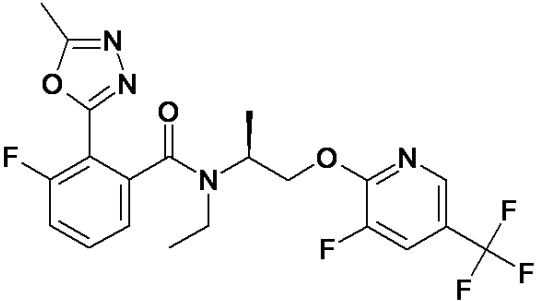
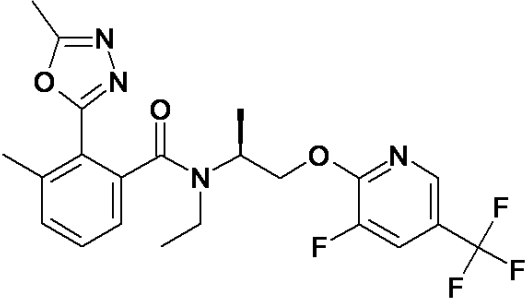
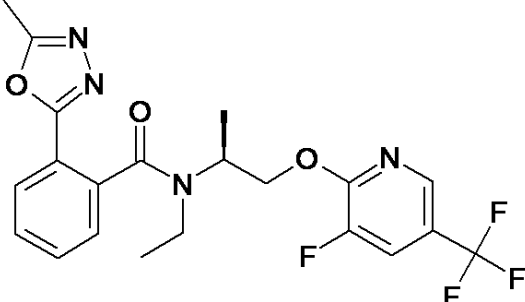
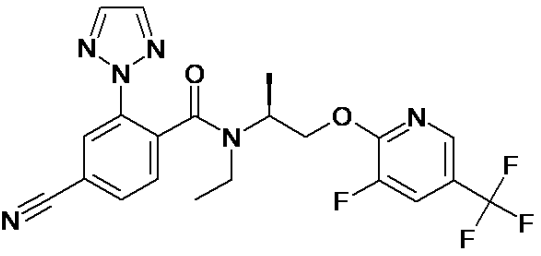
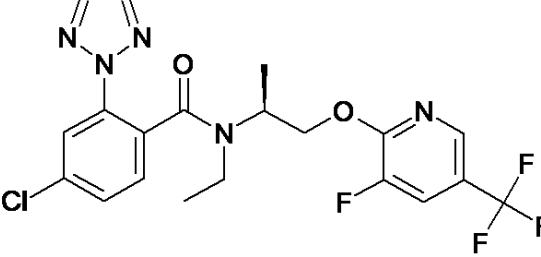
52		474	0.99	T
54		474	0.96	T
55		471	0.89	T
56		456	0.99	T
57		463	0.91	T

10

20

30

40

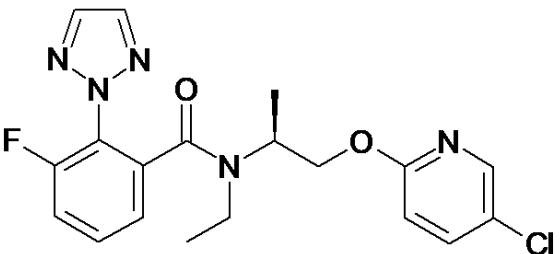
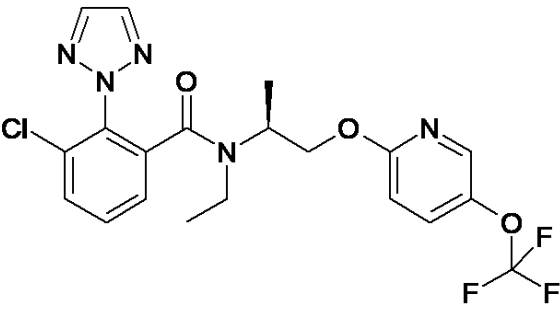
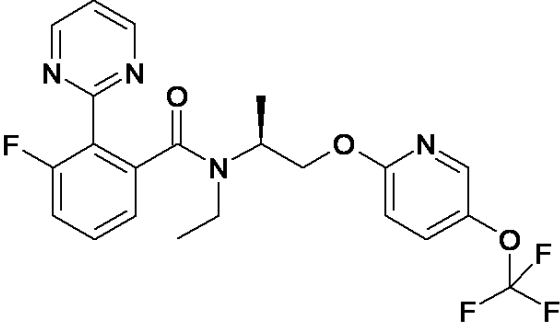
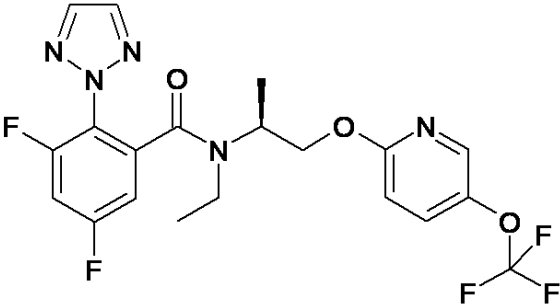
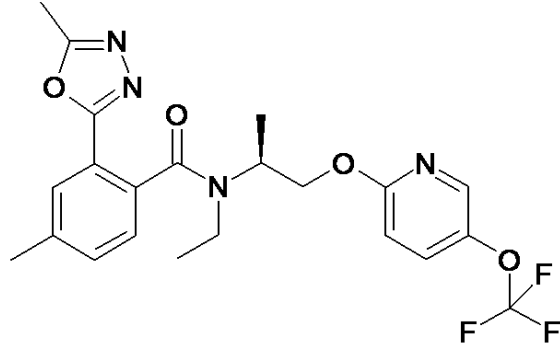
61		471	0.88	T
64		467	0.91	T
68		453	0.87	T
69		463	0.92	T
73		472	1.02	T

10

20

30

40

114		404	1.08	F
134		470	1.16	F
130		465	1.11	F
126		472	1.16	F
121		465	1.12	F

10

20

30

40

129		459	1.13	F
117		441	1.11	F
120		459	1.13	F
125		459	1.08	F

10

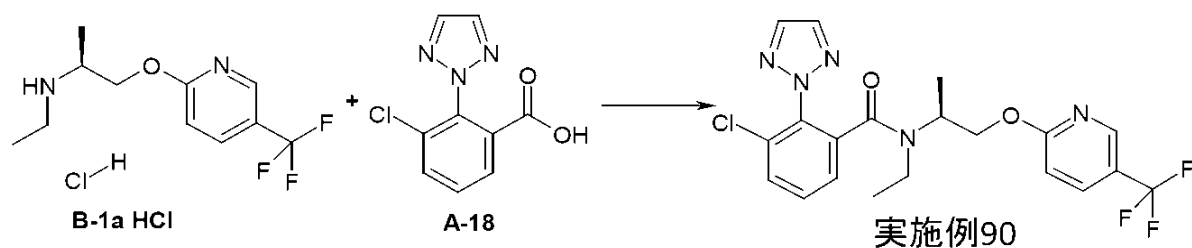
20

30

【 0 1 2 3 】

実施例90：

【 化 4 2 】



40

【 0 1 2 4 】

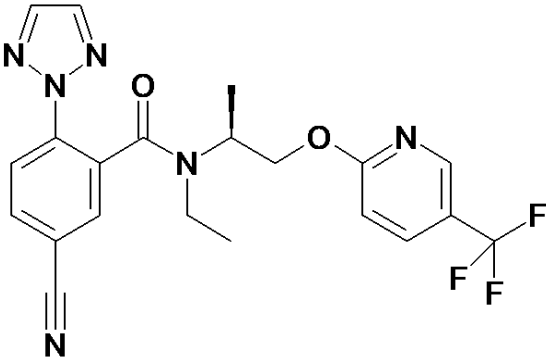
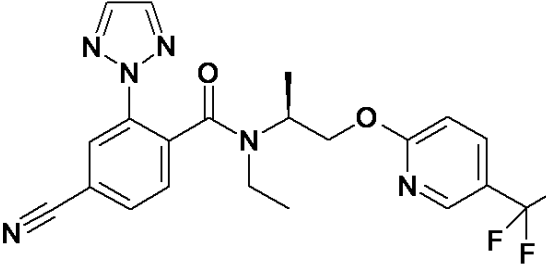
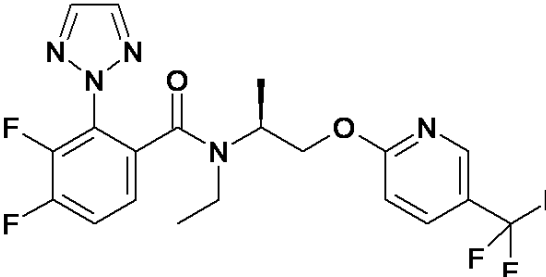
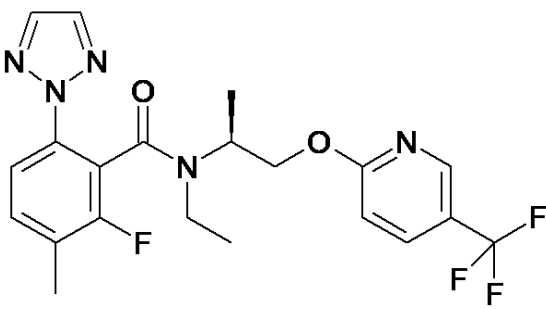
ACN(2mL)中のA-18(22mg、0.10mmol)、B-1a・HCl(25mg、0.09mmol)およびDIPEA(46μL)の混合物にCIP(32mg、0.1mmol)を加え、この混合物を1時間攪拌する。DMF(1mL)を加え、この混合物をHPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₄OHと共に使用する)により精製して、40mgの実施例90を得る。ESI pos.+neg.(Loop-Inj.): 454 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.13 min (方法F)。

【 0 1 2 5 】

50

下記の実施例は、上記の手順と同様にして、前述の対応する酸(酸中間体を参照)およびアミン(アミン中間体を参照)を使用して調製する：

【化 4 3】

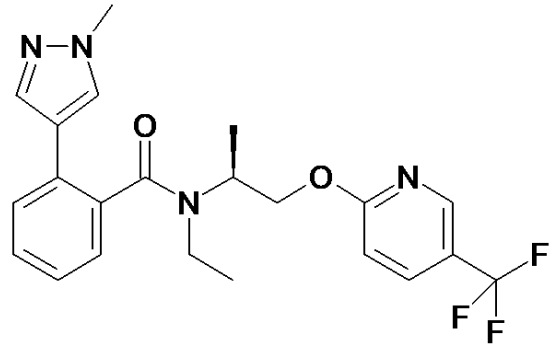
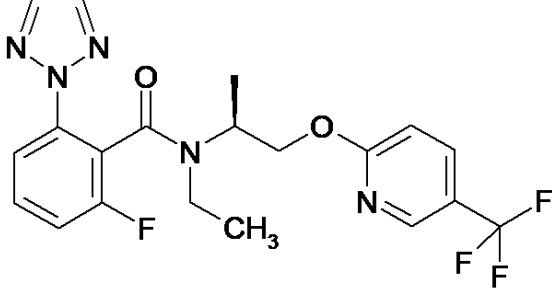
実施例	構造	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (Rt) [min]	HPLC 方法
95		445	1.09	F
103		445	1.10	F
91		456	1.17	F
92		452	1.14	F

10

20

30

40

93		433	1.07	F
94		438	1.13	F

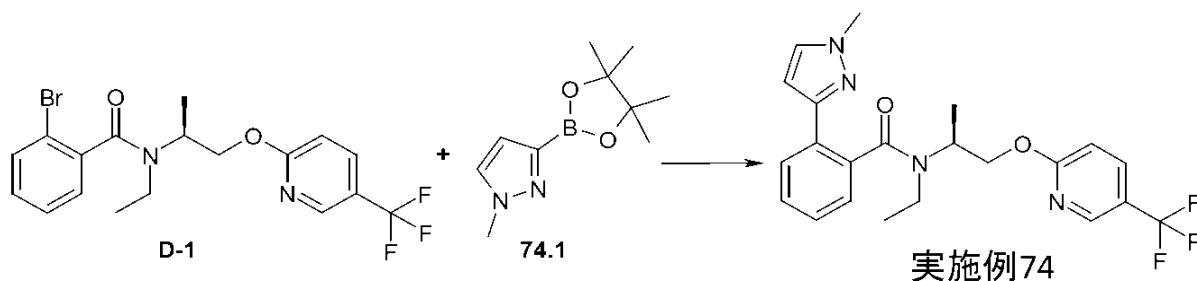
10

【 0 1 2 6 】

20

実施例74：

【 化 4 4 】



30

【 0 1 2 7 】

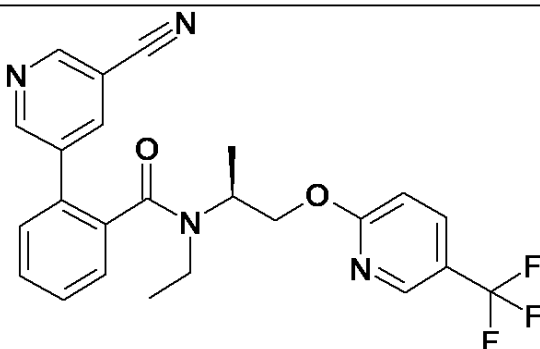
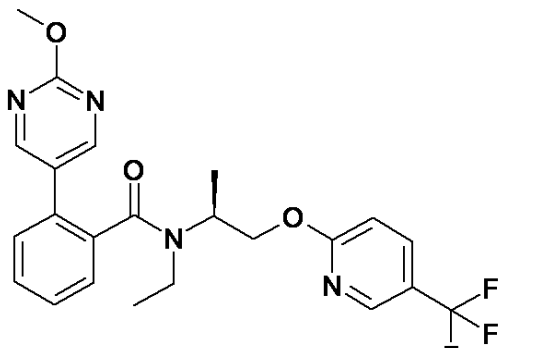
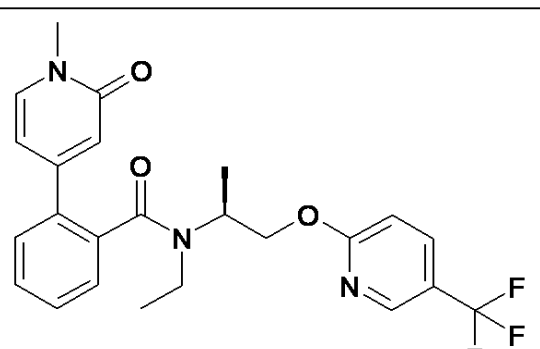
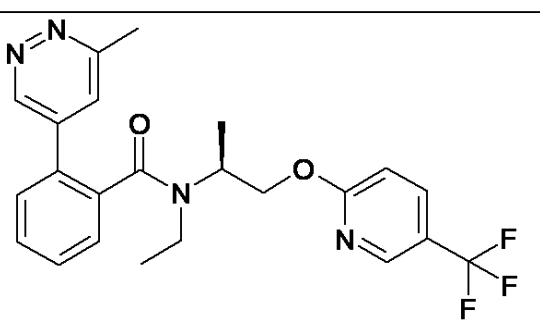
1,4-ジオキサン(2.0mL)中のD-1(43mg、0.10mmol)の混合物をアルゴンで15分間脱気し、74.1(31mg、0.15mmol)および3M K_2CO_3 (133 μ L、0.40mmol)を加える。この混合物をアルゴンでフラッシュし、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (8mg、0.01mmol)を加え、この反応物を80℃で一晩攪拌する。この混合物を1mLのSPE-チオール-カートリッジおよび塩基性アルミナで濾過し、DMF/MeOH = 9/1で洗浄し、HPLC-MS(溶媒勾配 H_2O/ACN を NH_4OH と共に使用する)により精製して17mgの実施例74を得る。ESI-MS: 433 $[M+H]^+$; HPLC (Rt): 0.92 min (方法T)。

【 0 1 2 8 】

下記の実施例は、上記の手順と同様にして、前述の対応アミド(アミド中間体を参照)を使用して調製する。

40

【化 4 5】

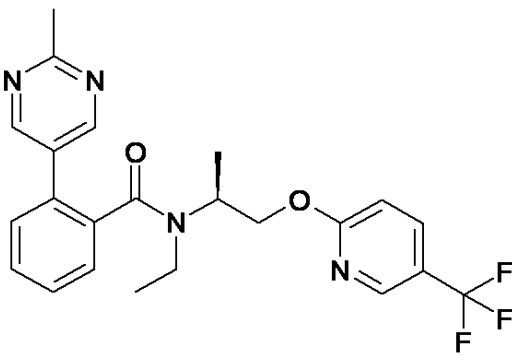
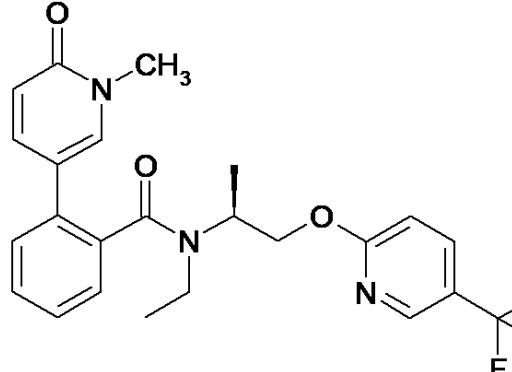
実施例	構造	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (Rt) [min]	HPLC 方法
76		455	0.94	T
79		461	0.93	T
81		460	0.82	T
84		445	0.79	T

10

20

30

40

85		445	0.89	T
96		460	0.84	T

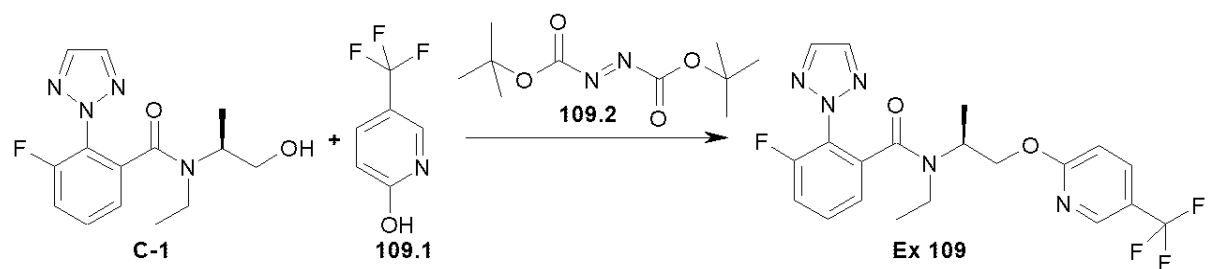
10

20

【 0 1 2 9 】

実施例109：

【 化 4 6 】



30

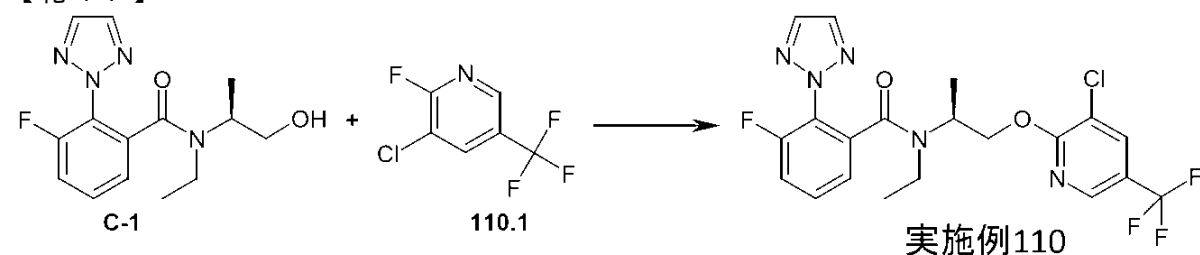
【 0 1 3 0 】

THF(3.0mL)中のC-1(100mg、0.31mmol)の混合物に109.1(55mg、0.34mmol)、続いてPPh₃(105mg、0.40mmol)および109.2(80mg、0.34mmol)を加える。この混合物を60℃で6時間攪拌し、次いでRTに冷却し、MeOH(1.0mL)を加える。この混合物を濾過し、HPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをNH₄OHと共に使用する)により直接精製して、31mgの実施例109を得る。ESI-MS: 438 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 0.77 min (方法H)。

【 0 1 3 1 】

実施例110：

【 化 4 7 】



40

【 0 1 3 2 】

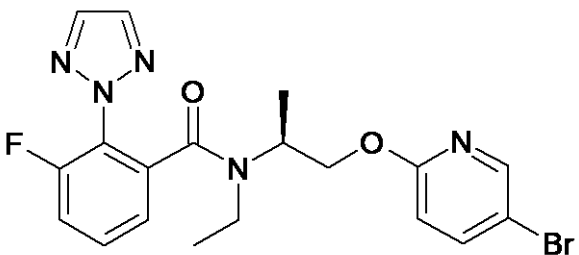
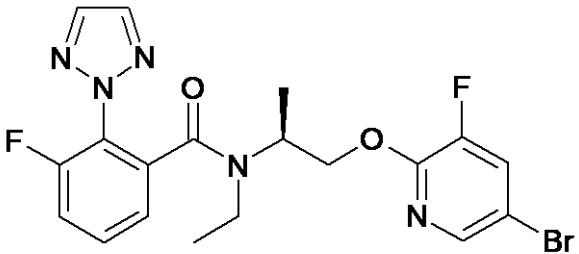
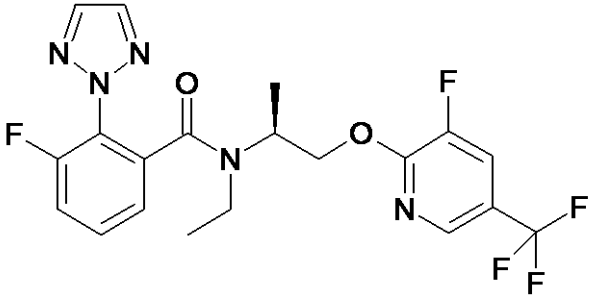
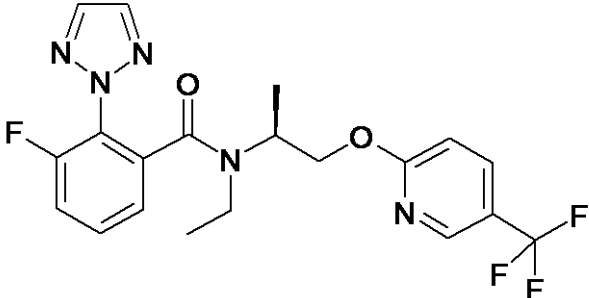
50

窒素雰囲気下、乾燥DMF(2.0mL)中のC-1(40mg、0.14mmol)の混合物にNaH(鉱油中60%分散液、6.6mg、0.16mmol)を加える。30分後、110.1(33mg、0.16mmol)を加え、撹拌を一晩続ける。水を加え、この混合物をEAで抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮する。粗生成物を分取HPLC-MS(溶媒勾配H₂O/ACNをHCOOHと共に使用する)により精製して、38mgの実施例110を得る。ESI-MS: 494 [M+Na]⁺; HPLC (R_t): 3.94 min (方法N)。

【0133】

下記の実施例は、上記の手順と同様に、前述の対応するアルコール(アルコール中間体参照)および対応するハロゲン化アリールを使用して精製条件を調整して調製する：粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(実施例131および133)、または調整反応時間：実施例133では4時間、実施例113では一晩：

【化48】

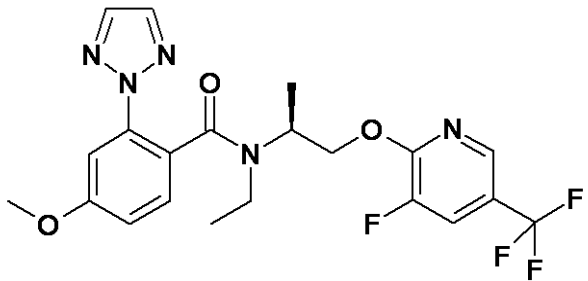
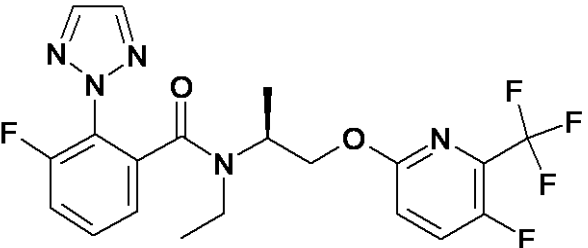
実施例	構造	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (R _t) [min]	HPLC 方法
111		470 [M+Na] ⁺	3.78	N
112		466	5.01	O
113		478 [M+Na] ⁺	3.81	N
109		438	0.77	H

10

20

30

40

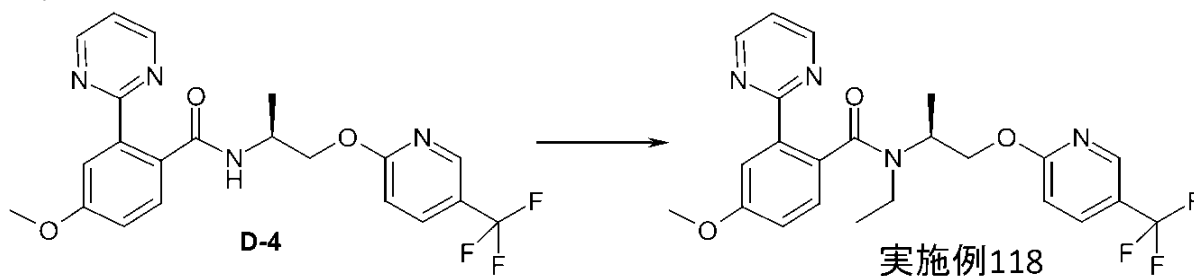
131		468	5.30	O
133		456	3.81	N

10

【 0 1 3 4 】

実施例118：

【 化 4 9 】



20

【 0 1 3 5 】

RTで窒素下、乾燥DMF(2mL)中のD-4(80mg、0.15mmol)およびヨウ化エチル(24 μ L、0.30mmol)の混合物に、NaH(鉱油中60%分散液、12mg、0.30mmol)を加える。この混合物を3時間

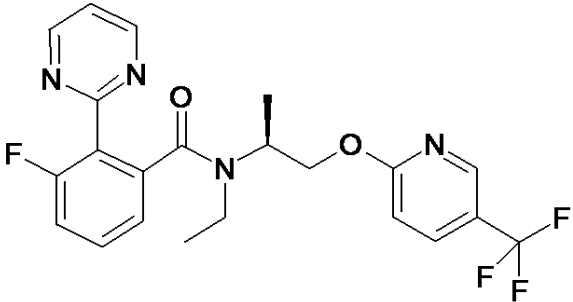
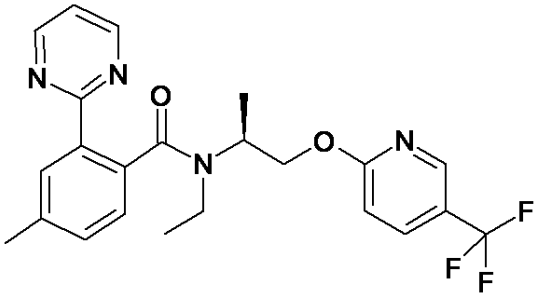
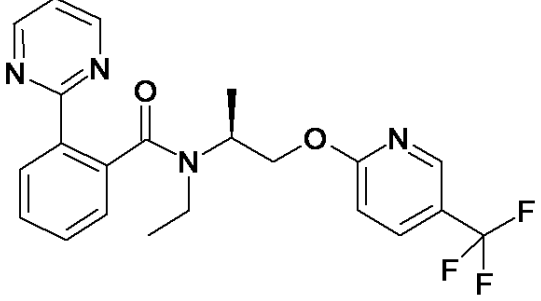
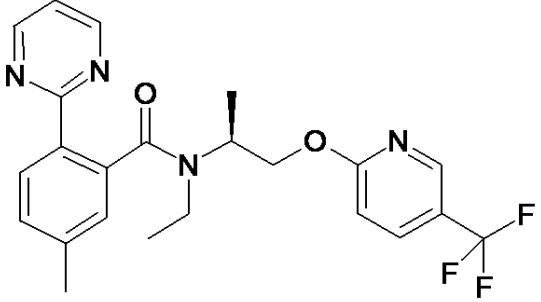
。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配シクロヘキサン/EA 8/2から0/10までを使用する)により精製して、47mgの実施例118を得る。ESI-MS: 483 [M+Na]⁺; HPLC (Rt): 3.70 min (方法N)。

30

【 0 1 3 6 】

下記の実施例は、上記の手順と同様にして、抽出のためにEt₂OまたはEAを使用して調整して、前述の対応するアミド(アミド中間体参照)を使用して調製する：

【化 5 0】

実施例	構造	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (Rt) [min]	HPLC 方法
97		449	4.72	O
101		467 [M+Na] ⁺	3.91	N
102		453 [M+Na] ⁺	3.76	N
105		467 [M+Na] ⁺	3.91	N

10

20

30

40

107		449	1.13	F
108		449	4.04	N

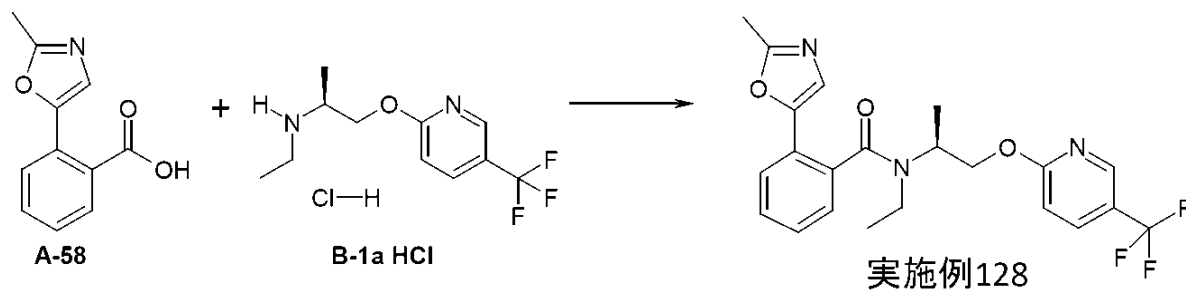
10

【 0 1 3 7 】

20

実施例128：

【 化 5 1 】



30

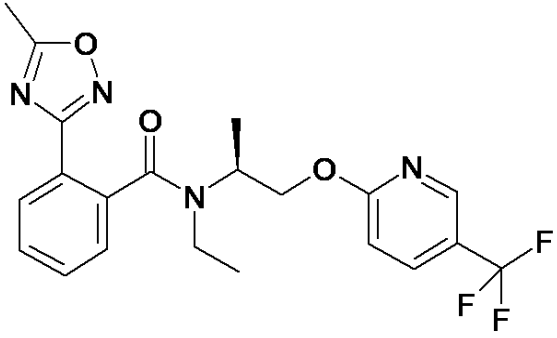
【 0 1 3 8 】

乾燥DMF(5mL)中のA-58(63mg、0.31mmol)の混合物に、B-1a・HCl(80mg、0.28mmol)、HAT U(141mg、0.37mmol)およびDIPEA(243 μ l、1.40mmol)を加え、この混合物をRTで一晩撹拌する。粗生成物を分取LCMS(溶媒勾配H₂O/ACNをHCOOHと共に使用する)により直接精製して、50mgの実施例128を得る。ESI-MS: 456 [M+Na]⁺; HPLC (Rt): 3.76 min (方法N)。

【 0 1 3 9 】

下記の実施例は、上記の手順と同様にして、前述の対応する酸(酸中間体を参照)およびアミン(アミン中間体を参照)を使用して調製する：

【化 5 2】

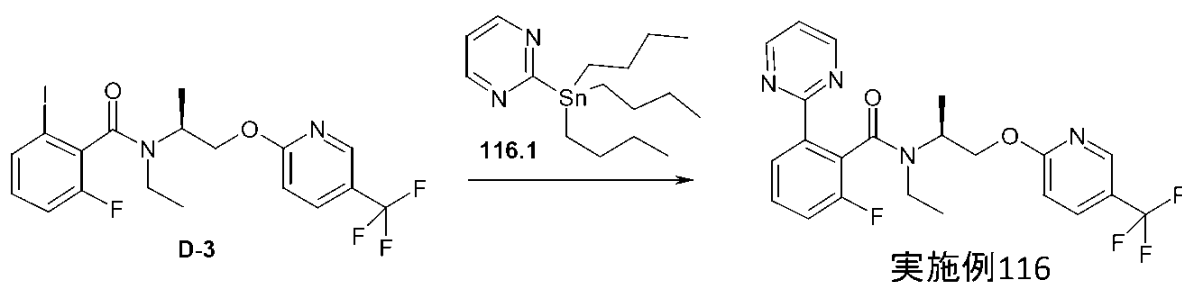
実施例	構造	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (Rt) [min]]	HPLC 方法
123		457 [M+Na] ⁺	3.84	N

10

【 0 1 4 0】

実施例116：

【化 5 3】



20

【 0 1 4 1】

窒素下、乾燥DME(2mL)中のD-3(110mg、0.22mmol)、CuI(3.4mg、0.02mmol)、Pd(PPh₃)₄(215mg、0.02mmol)の混合物に、116.1 (111 μL、0.35mmol)を加える。この反応物をマイクロ波照射により40分間120 に加熱する。RTに冷却後、この混合物を水に注ぎ、Et₂Oで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮する。残留物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶媒勾配シクロヘキサン/EA 10/0~4/6を使用する)により精製して16mgの実施例116を得る。ESI-MS: 449 [M+H]⁺; HPLC (Rt): 1.37 min (方法N).

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 213/85	(2006.01)	C 0 7 D 213/85	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100156982

弁理士 秋澤 慈

(72)発明者 リーター ドリス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 フェッラーラ マルコ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ハイネ ニクラス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 レッセル ウータ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ニコルソン ジャネット レイチェル

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ペクセック アントン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2016/034882(WO, A1)

国際公開第2013/187466(WO, A1)

特表2005-519038(JP, A)

特許第6703131(JP, B2)
特許第6591698(JP, B2)
特許第6643502(JP, B2)
特許第6577152(JP, B2)
特許第6643501(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/64
A61K 31/4439
A61K 31/444
A61K 31/501
A61K 31/506
C07D 213/85
C07D 401/12
C07D 413/12
CAplus/REGISTRY(STN)