

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6590927号
(P6590927)

(45) 発行日 令和1年10月16日 (2019. 10. 16)

(24) 登録日 令和1年9月27日 (2019. 9. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 267/14 (2006. 01)
C O 7 D 471/04 (2006. 01)
C O 7 D 498/04 (2006. 01)
C O 7 D 413/12 (2006. 01)
A 6 1 K 31/553 (2006. 01)

C O 7 D 267/14 C S P
 C O 7 D 471/04 1 1 3
 C O 7 D 471/04 1 0 8 X
 C O 7 D 498/04 1 1 6
 C O 7 D 471/04 1 0 6 A

請求項の数 15 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-525907 (P2017-525907)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月12日 (2015. 11. 12)
 (65) 公表番号 特表2017-533935 (P2017-533935A)
 (43) 公表日 平成29年11月16日 (2017. 11. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/076439
 (87) 国際公開番号 W02016/075239
 (87) 国際公開日 平成28年5月19日 (2016. 5. 19)
 審査請求日 平成30年11月12日 (2018. 11. 12)
 (31) 優先権主張番号 14193182.4
 (32) 優先日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)
 (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

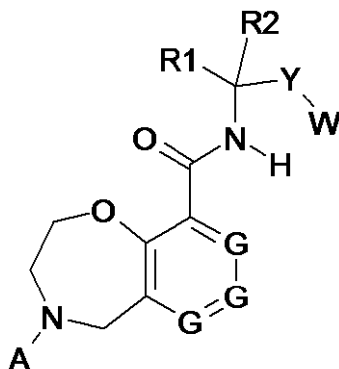
(54) 【発明の名称】 ソマトスタチン受容体サブタイプ4 (SSTR4) 作動薬としてのアリール及びヘテロアリール
 縮合テトラヒドロ-1, 4-オキサゼピンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I)

【化 1】



(I)

(式中、

Aは、H及びC₁₋₆-アルキルから成る群A¹より選択され；Gは、CH及びNから成る群G¹より選択され、ここで、2つまでのGがNであり、他のGはCHであり；R¹及びR²は、H、C₁₋₆-アルキル及びC₃₋₆-シクロアルキルから成る群R^{1,1}、R^{2,1}より独立

に選択され、ここで、 R^1 又は R^2 の少なくとも1つは C_{1-6} -アルキル又は C_{3-6} -シクロアルキルであり、或いは R^1 と R^2 が一緒に、N、O又はSから成る群より独立に選択される0~2個のヘテロ原子を組み入れた2~5員アルキレン架橋を形成し、前記 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又はアルキレン架橋は、任意にハロゲンで置換されていてもよく；

Wは、単環式又は二環式アリール、単環式又は二環式ヘテロアリール、単環式又は二環式ヘテロシクリル及び単環式又は二環式シクロアルキルから成る群 W^1 より選択され、ここで、これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよく、前記ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含み；

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、ベンジル、ハロゲン、HO-、NC-、単環式又は二環式ヘテロアリール、及びN、O若しくはS(O)_rから成る群より選択される1個のヘテロ原子を含有する5又は6員単環式ヘテロシクリルから成る群 R^{3-1} より独立に選択され、ここで、前記ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含み、rは0、1又は2であり、

前記 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、ベンジル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、任意にハロゲン、HO-、アセチル、 C_{1-6} -アルキル-O-、オキソ、 R^4 -S(O)₂-で置換されていてもよく、 R^4 は、アリール、 C_{3-6} -シクロアルキル及び/又は C_{1-6} -アルキルであり；

Yは、結合及び-CH₂O-から成る群 Y^1 より選択される)

の化合物

又は前記化合物のいずれかの塩。

【請求項2】

AがHである、請求項1に記載の化合物。

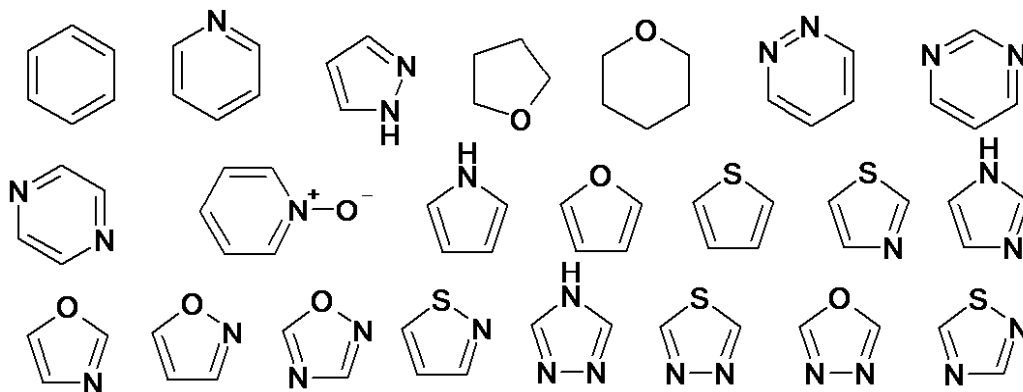
【請求項3】

Wが、単環式又は二環式アリール、単環式又は二環式ヘテロアリール及び単環式又は二環式ヘテロシクリルから成る群より選択され、これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよく、前記ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含む、請求項1又は2に記載の化合物。

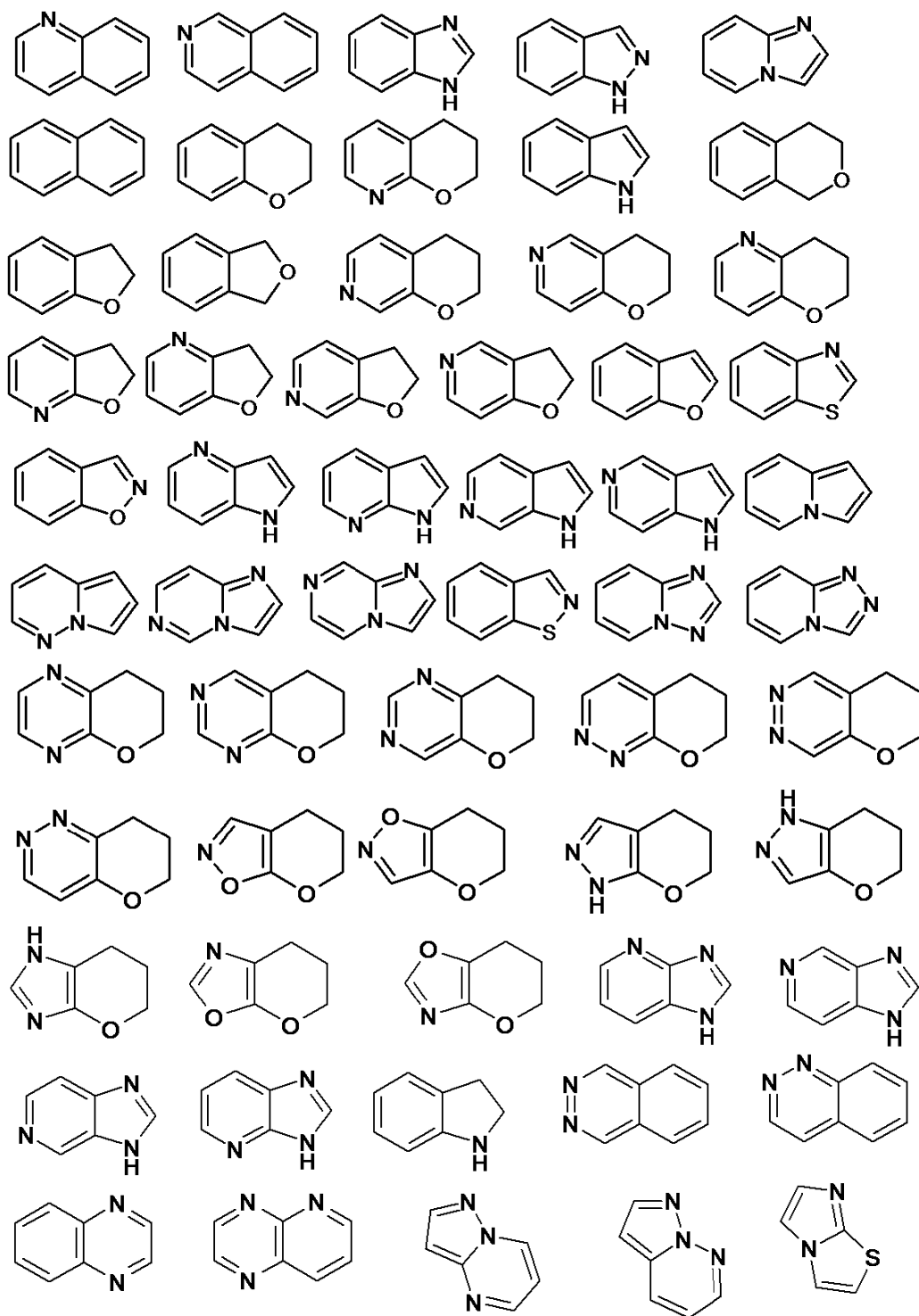
【請求項4】

Wが、下記

【化2】



【化 3】



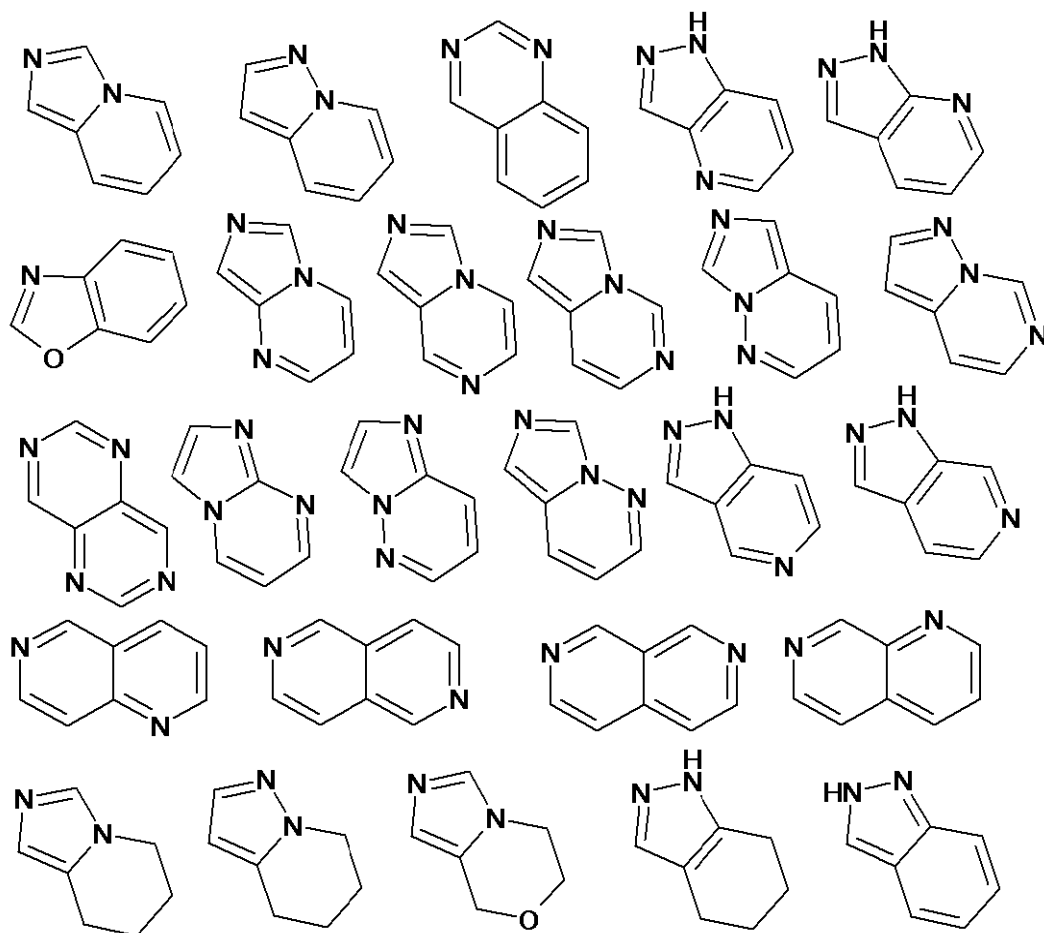
10

20

30

40

【化4】



10

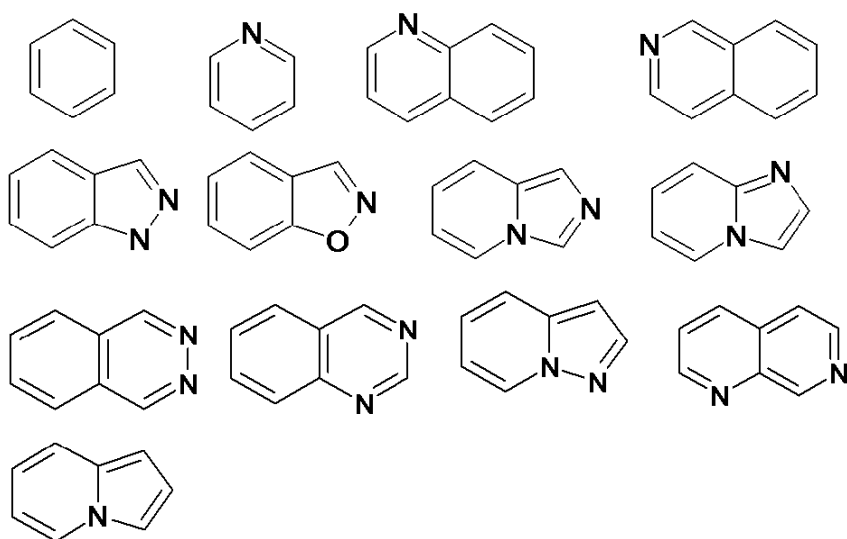
20

から成る群より選択され、
これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい、
請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】

Wが、下記

【化5】



30

40

から成る群より選択され、
これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい、
請求項1又は2に記載の化合物。

50

【請求項 6】

Gが、CH又はNであり、1つまでのGがNであり、他のGはCHである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 7】

R³が、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、ハロゲン、NC-から成る群より選択され、

ここで、R³がWのN原子に結合している場合、R³は、C₁₋₃-アルキル及びC₃₋₆-シクロアルキルから成る群より選択され、前記C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、及びC₁₋₃-アルキル-O-置換基は、任意にハロゲンで置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項 8】

R³が、H₃C-、F-及びF₃C-から成る群より選択され、

ここで、R³がWのN原子に結合している場合、R³はH₃C-である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹及びR²が、C₁₋₆-アルキル及びC₃₋₆-シクロアルキルから成る群より独立に選択され、或いはR¹とR²が一緒に、N、O又はSから成る群より独立に選択される0～2個のヘテロ原子を組み入れた2～5員アルキレン架橋を形成し、

前記C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル又はアルキレン架橋は任意にハロゲンで置換されていてもよい、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項 10】

R¹及びR²が両方ともH₃C-である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

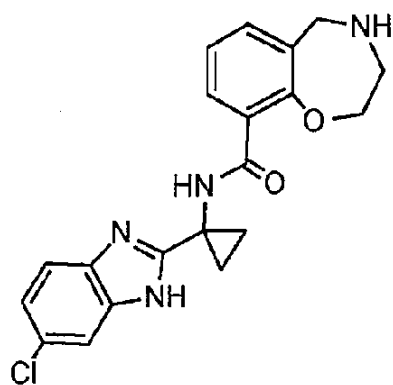
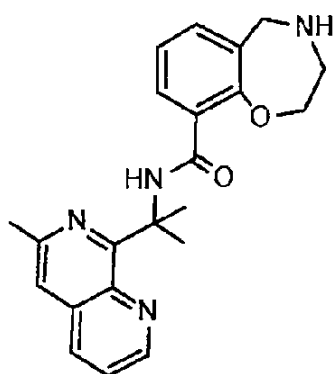
【請求項 11】

Yが結合である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

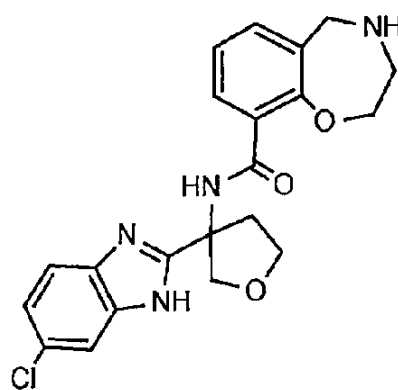
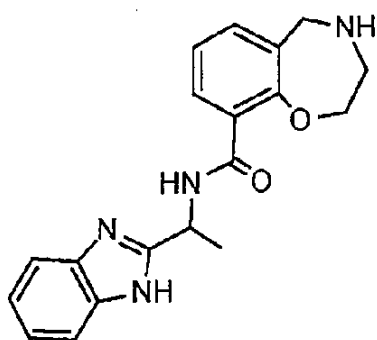
【請求項 12】

前記化合物が、下記

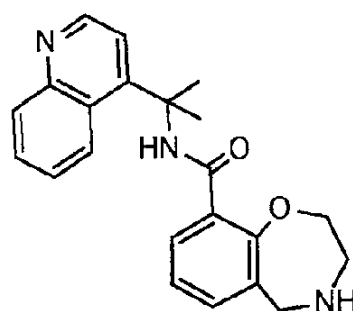
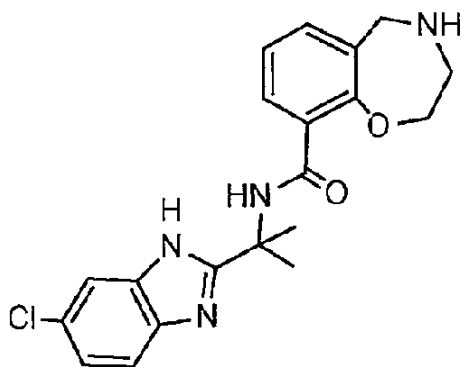
【化 6】



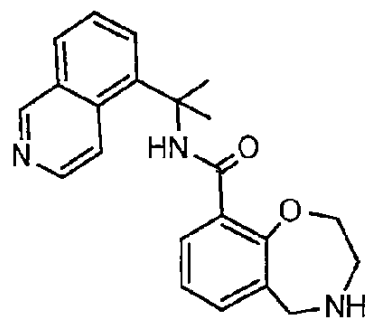
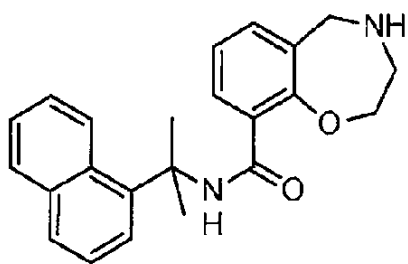
10



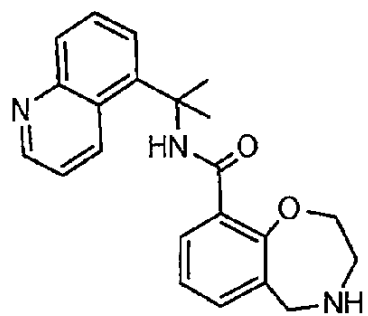
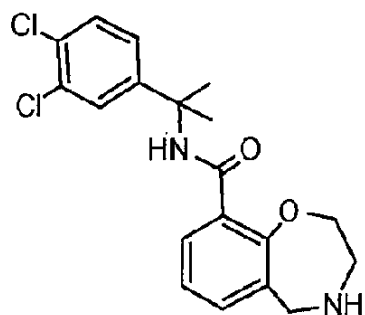
20



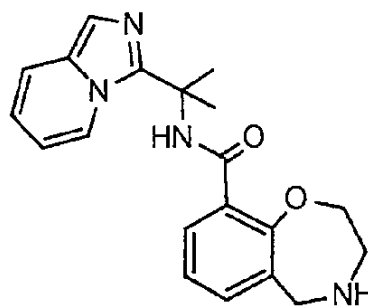
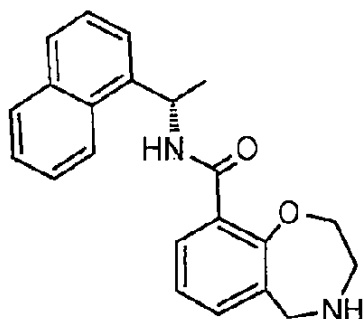
30



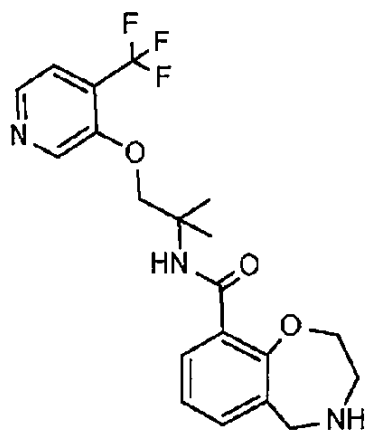
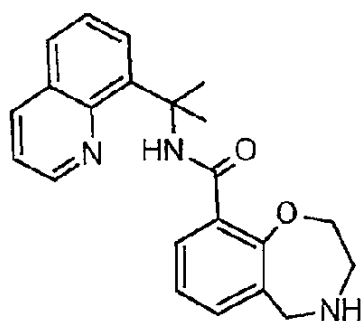
10



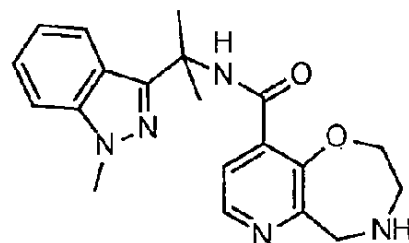
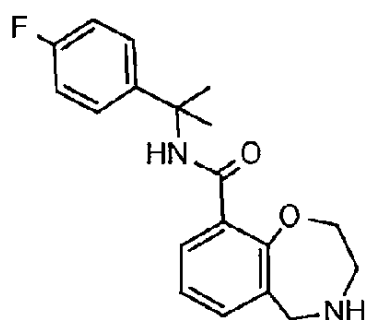
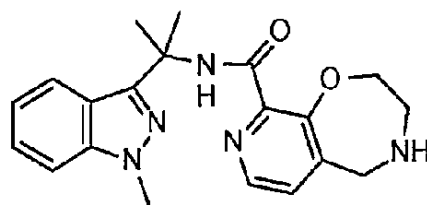
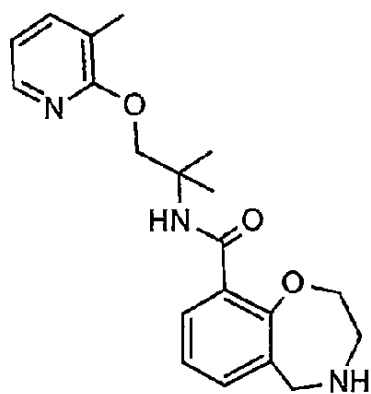
20



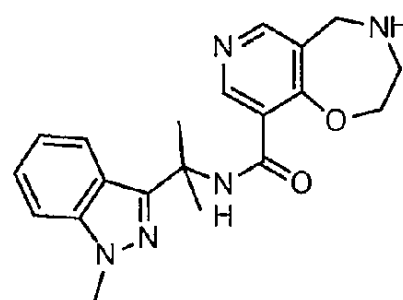
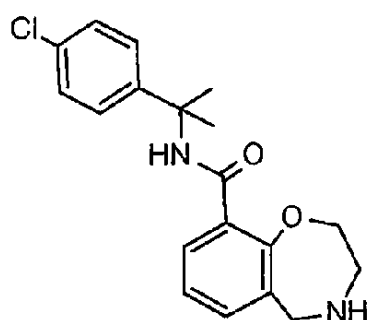
30



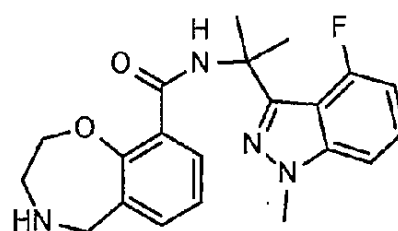
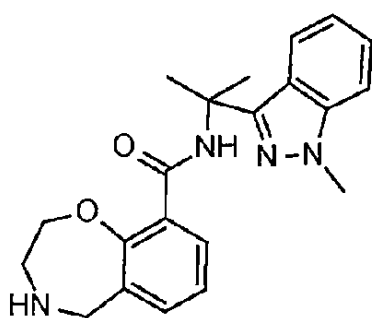
40



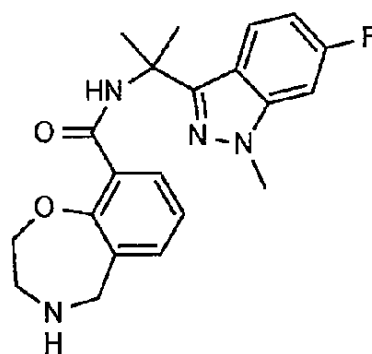
10



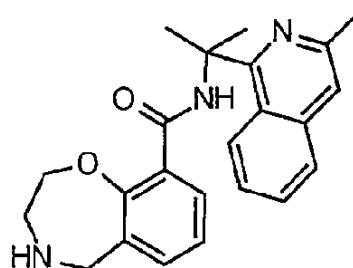
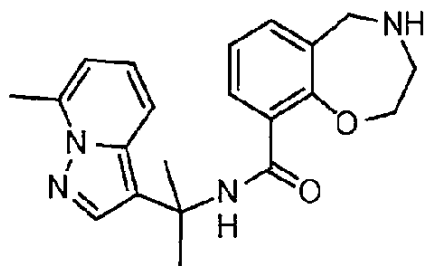
20



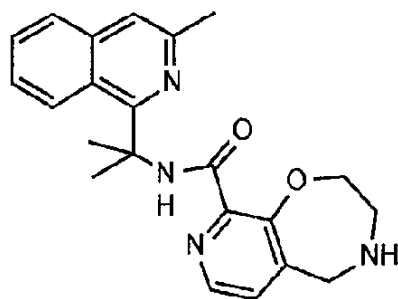
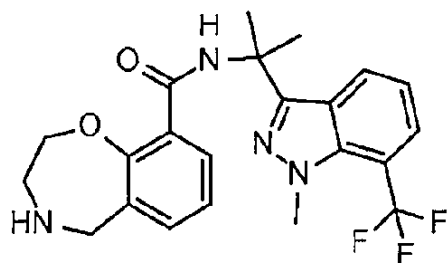
30



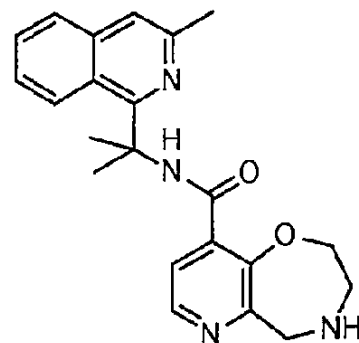
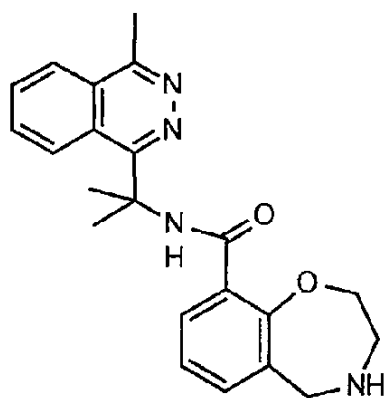
40



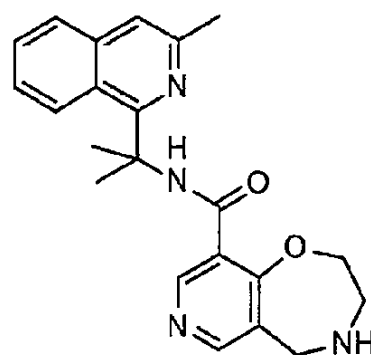
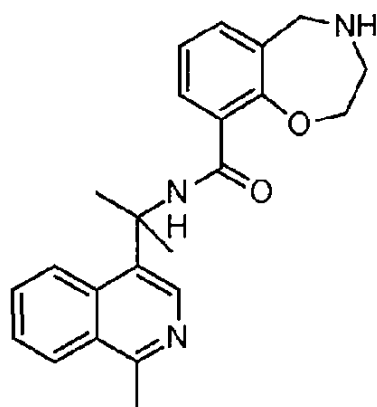
10



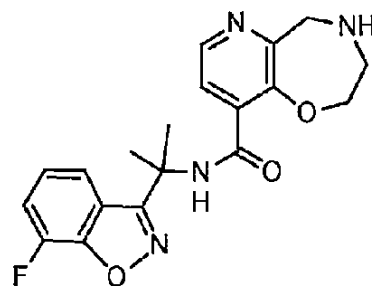
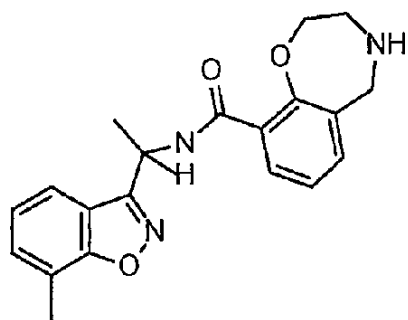
20



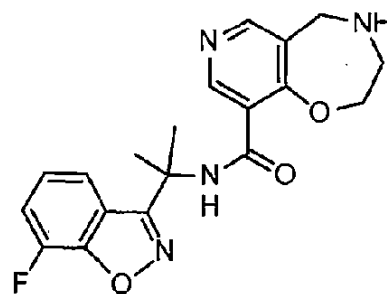
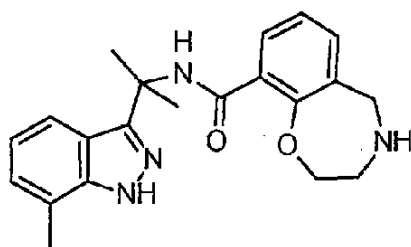
30



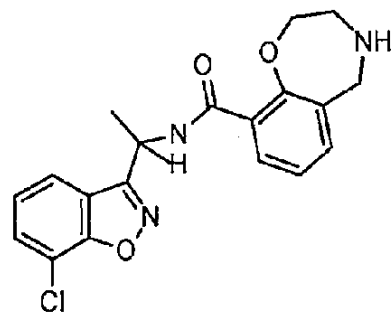
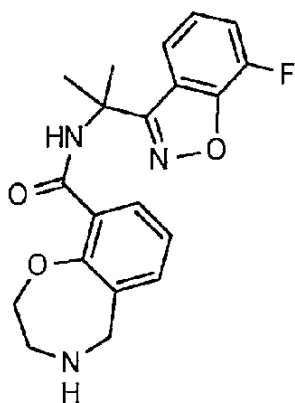
40



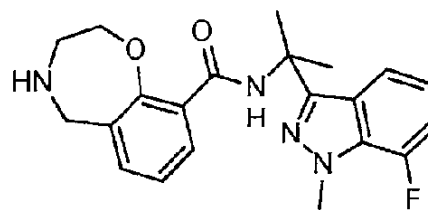
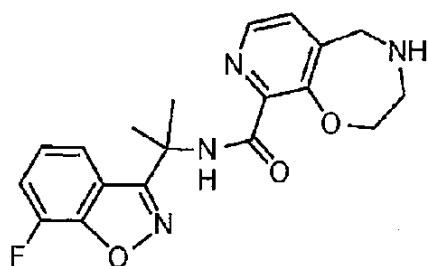
10



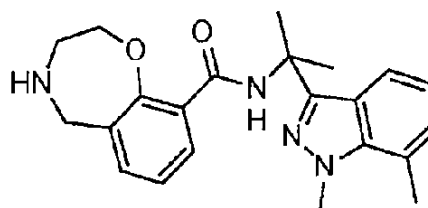
20

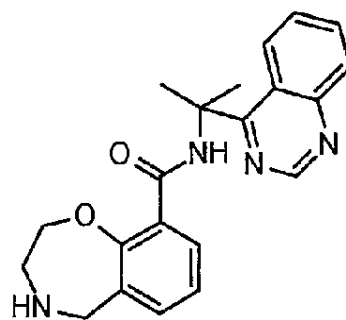
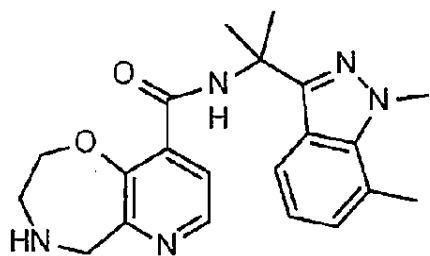


30

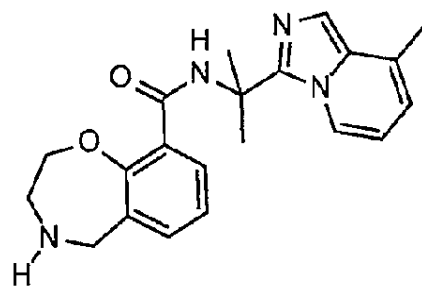
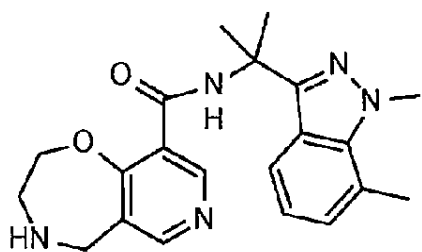


40

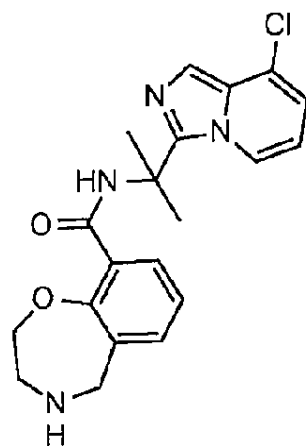
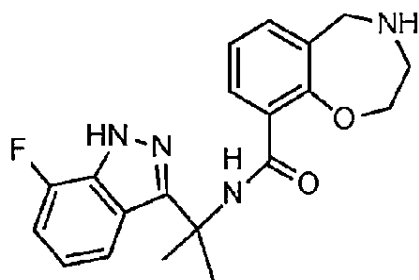




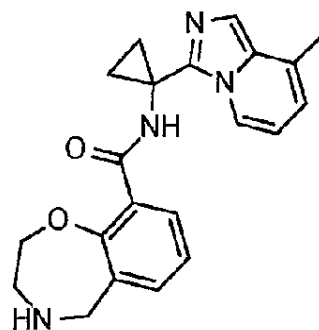
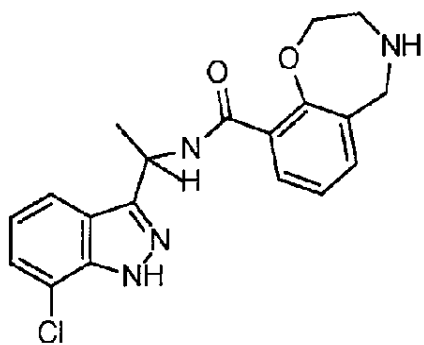
10



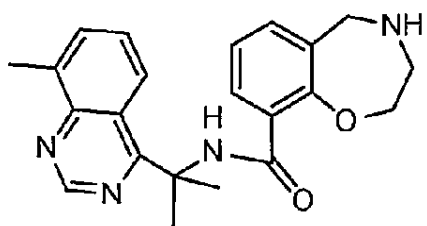
20

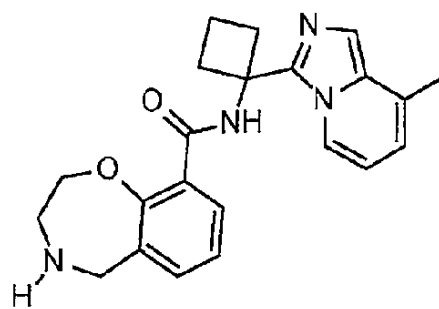
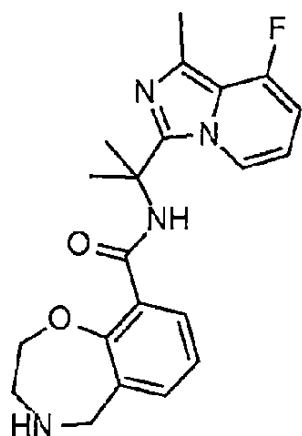


30

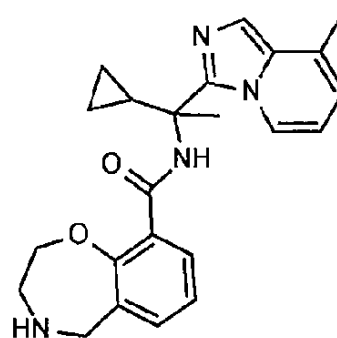
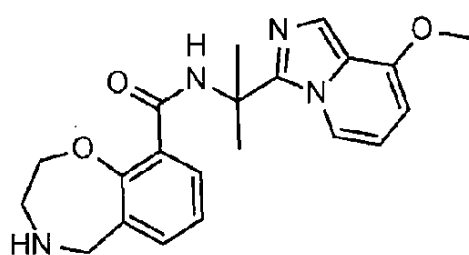


40

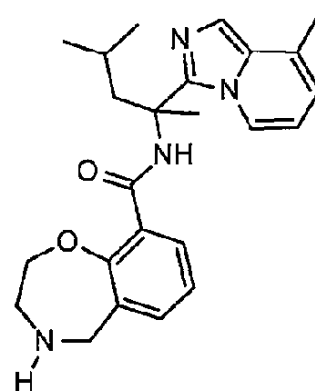
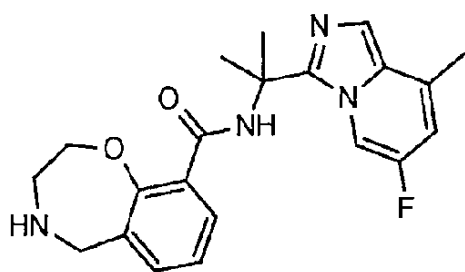




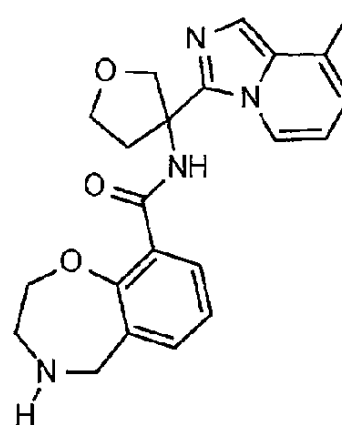
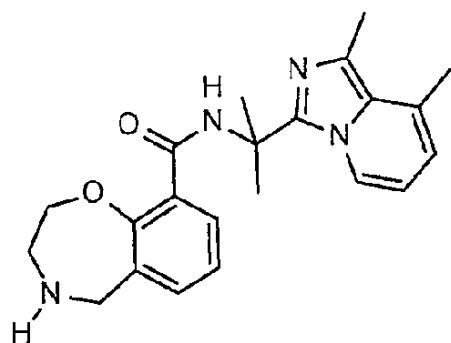
10



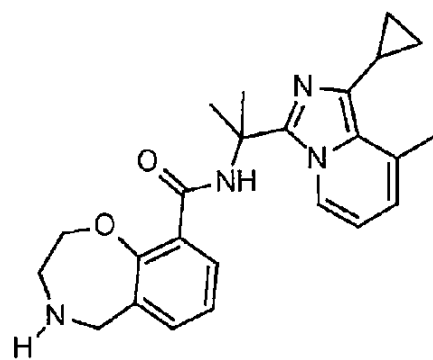
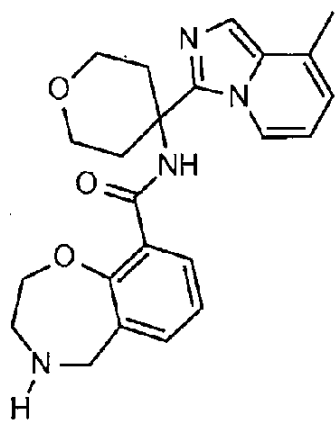
20



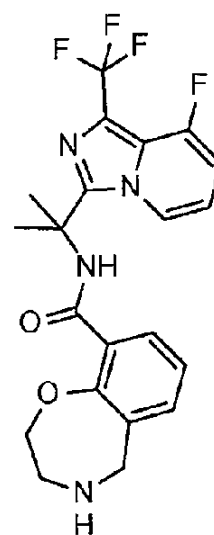
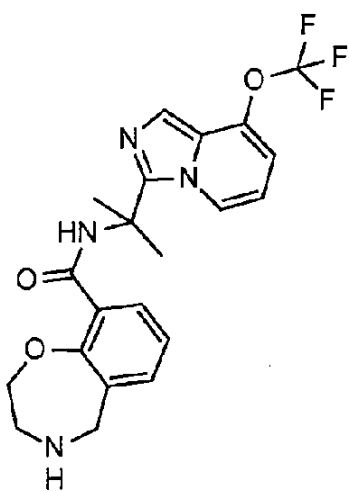
30



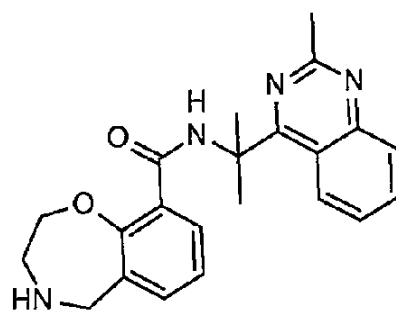
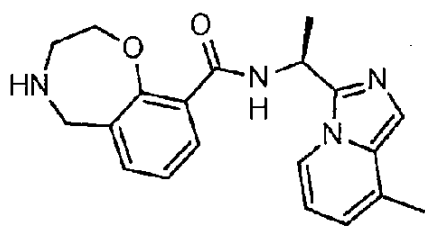
40



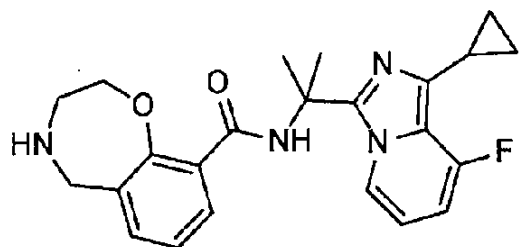
10



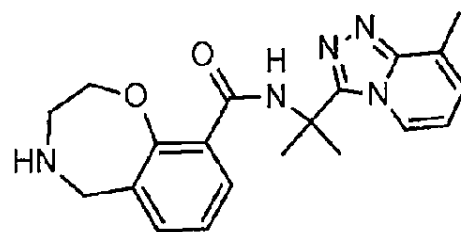
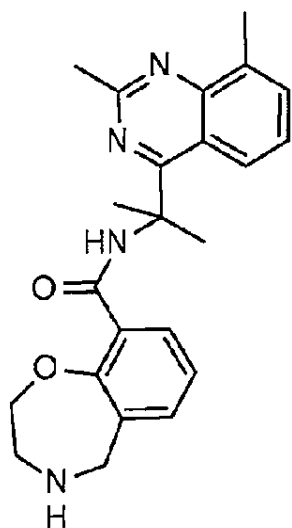
20



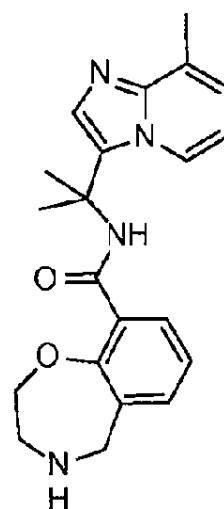
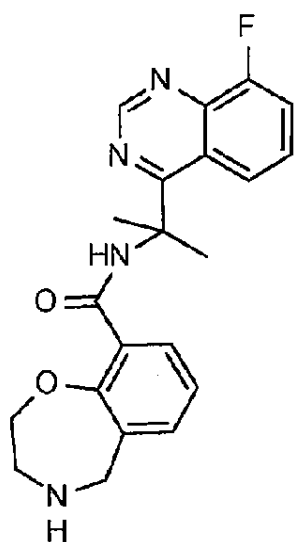
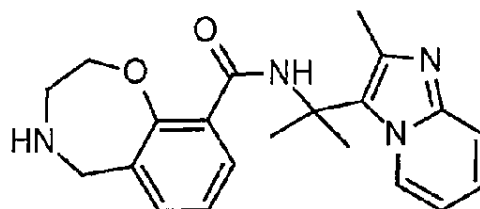
30



40

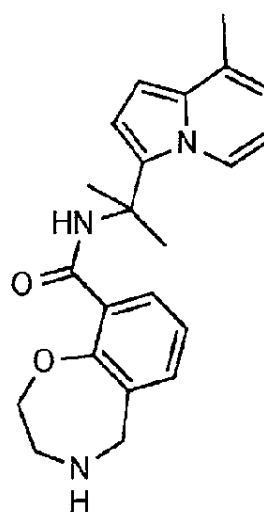
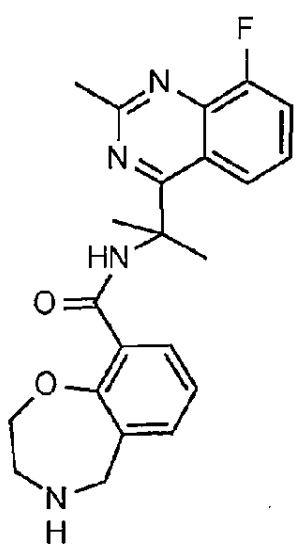


10

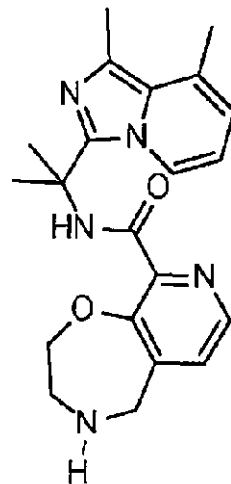
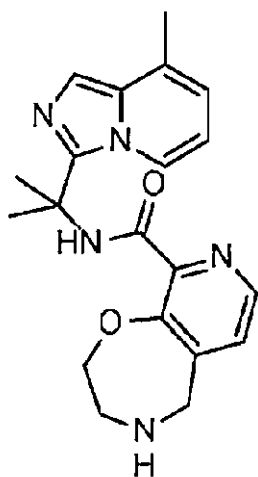


20

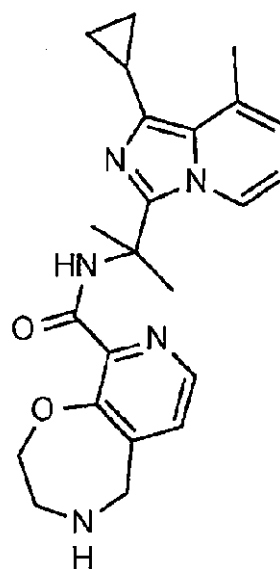
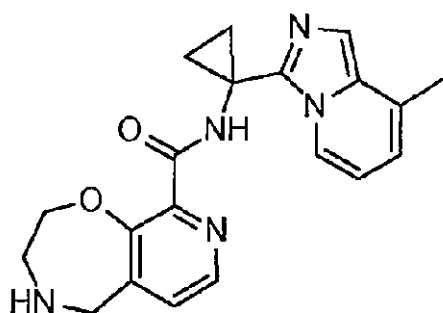
30



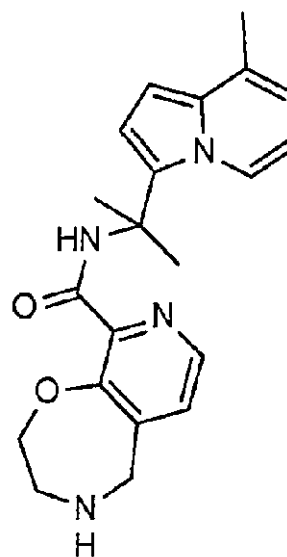
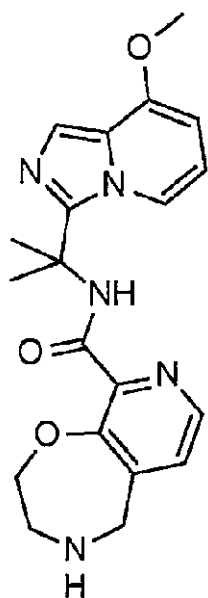
40



10

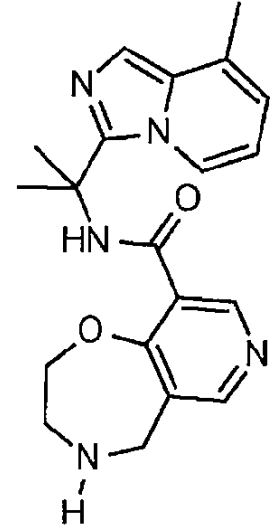
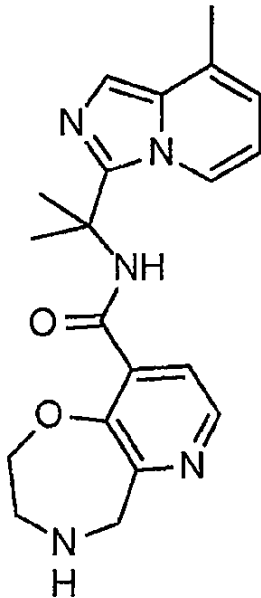


20



30

40



10

から成る群より選択される、請求項1に記載の化合物
又は前記化合物のいずれかの塩。

20

【請求項 1 3】

請求項1～12のいずれか1項に記載の少なくとも1種の化合物又はその医薬的に許容される塩を含み、任意に1種以上の医薬的に許容される担体を共に含んでも良い、医薬組成物。

【請求項 1 4】

疼痛の治療及び／又は予防に使用するための、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

疼痛が、急性疼痛、神経障害性抹消疼痛、慢性疼痛又は変形性関節症である、請求項14に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

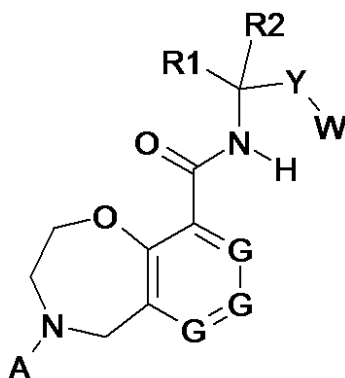
発明の分野

本発明は、SSTR4に関連する医学的障害の予防又は治療に役立つ、ソマトスタチン受容体サブタイプ4(SSTR4)の作動薬である、一般式(1)のアリール及びヘテロアリール縮合テトラヒドロ-1,4-オキサゼピンアミド誘導体に関する。さらに、本発明は、本発明の化合物の製造方法に関する。

【0002】

【化 1】

40



50

(1)

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ソマトスタチン、又はソマトトロピン放出抑制因子(SRIF)は、ヒトに見られる環状ペプチドである。それは、人体で広範に産生され、全身的にも局所的にも作用して種々のホルモン、成長因子及び神経伝達物質の分泌を抑制する。ソマトスタチンの効果は、Gタンパク質共役型受容体ファミリーによって媒介され、その5つのサブタイプが知られている。これらのサブタイプは、2つのサブファミリーに分割され、第1のサブファミリーはSSTR2、SSTR3及びSSTR5を含み、第2のサブファミリーはSSTR1及びSSTR4を含む。

10

ソマトスタチンは、例えば細胞増殖、グルコース恒常性、炎症及び疼痛等のプロセスの制御に關与する。

この局面でソマトスタチン又はソマトスタチンペプチドファミリーの他のメンバーは、SSTR4経路による侵害受容プロセス及び炎症プロセスを抑制すると考えられている。

SSTR4作動薬に関するいくつかのさらなる治療分野が論じられている(例えば、Crider, A; Mini Rev. Med. Chem. 2002, 7, 213(及びその中の参考文献); WO 2010/059922(及びその中の参考文献)参照)。

選択的SSTR4作動薬は、例えば、J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1368-1373に開示されている。

WO 2010/059922は、SSTR4のピロリジンカルボキサミド作動薬を提供している。

20

US14/275,879は、SSTR4作動薬としての3-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキササン-6-カルボン酸アミド誘導体に関するものである。

しかしながら、高い安定性、透過性及び他の有利な特性、例えば経口有効性及び代謝安定性を示す選択的SSTR4作動薬、特に非ペプチド性作動薬がさらに必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的

今や一般式(1)に従う本発明の化合物は、ソマトスタチン受容体4(SSTR4)の有効な作動薬であることが分かった。

30

ソマトスタチン受容体4に対するアゴニスト特性に加えて、本発明の化合物は、有利な薬物動態特性を提供する。例えば、本発明の化合物は、高い代謝安定性を示す。

さらに、本発明の化合物は、SSTR1受容体を含めた同サブファミリーの他のサブタイプの割にSSTR4受容体に対して高い選択性を示す。結果として副作用の確率が低減する。

従って、本発明の一態様は、ソマトスタチン受容体4の作動薬としての式(1)に従う化合物、及びその塩、水和物又は溶媒和物に関する。

本発明の別の態様は、同サブファミリーの他のサブタイプ(SSTR1)を超える選択性を含め、同ファミリーの他のサブタイプを超えるSSTR4の選択的作動薬としての式(1)に従う化合物、及びその塩、水和物又は溶媒和物に関する。

本発明のさらなる態様は、本発明の一般式(1)の化合物と無機酸又は有機酸との生理学的に許容される塩に関する。

40

さらなる態様では、本発明は、式(1)の少なくとも1種の化合物又はその生理学的に許容される塩、水和物又は溶媒和物を含有し、任意に1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤を共に含んでよい医薬組成物に関する。

本発明のさらなる態様は、SSTR4に関連する障害の予防及び/又は治療に使用するための式(1)の化合物若しくはその生理学的に許容される塩又は式(1)の化合物若しくはその生理学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

本発明の別の態様は、本発明の化合物の製造方法に関する。

本発明のさらなる態様は、SSTR4の活性化によって影響され得る疾患又は状態の予防及び/又は治療に使用するための式(1)の化合物若しくはその生理学的に許容される塩又は

50

式(1)の化合物若しくはその生理学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。この態様では、本発明は、種々起源の疼痛及び／又は炎症の治療のための式(1)の化合物若しくはその生理学的に許容される塩に関する。

当業者には、本発明の他の目的が前述及び以下の所見から直接明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

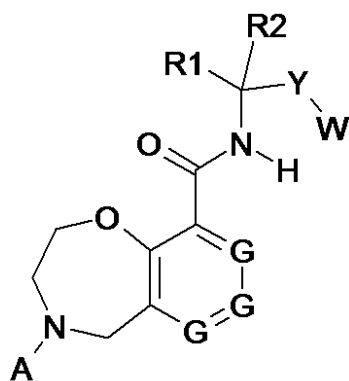
【0005】

詳細な説明

第一態様では、本発明は、下記一般式(1)

【0006】

【化2】



(1)

【0007】

(式中、

Aは、H及びC₁₋₆-アルキルから成る群A¹より選択され；

Gは、CH及びNから成る群G¹より選択され、ここで、2つまでのGがNであり、他のGはCHであり；

R¹及びR²は、H、C₁₋₆-アルキル及びC₃₋₆-シクロアルキルから成る群R^{1,1}、R^{2,1}より独立に選択され、ここで、R¹又はR²の少なくとも1つはC₁₋₆-アルキル又はC₃₋₆-シクロアルキルであり、或いはR¹とR²が一緒に、N、O又はSから成る群より独立に選択される0~2個のヘテロ原子を組み入れた2~5員アルキレン架橋を形成し、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル又はアルキレン架橋は、任意にハロゲンで置換されていてもよく；

Wは、単環式又は二環式アリール、単環式又は二環式ヘテロアリール、単環式又は二環式ヘテロシクリル及び単環式又は二環式シクロアルキルから成る群W¹より選択され、ここで、これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上のR³で置換されていてもよく、ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含み；

R³は、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、ベンジル、ハロゲン、HO-、NC-、単環式又は二環式ヘテロアリール、及びN、O若しくはS(O)_rから成る群より選択される1個のヘテロ原子を含有する5又は6員単環式ヘテロシクリルから成る群R^{3,1}より独立に選択され、ここで、ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含み、rは0、1又は2であり、

C₁₋₆-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-O-、ベンジル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、任意にハロゲン、HO-、アセチル、C₁₋₆-アルキル-O-、オキソ、R⁴-S(O)₂-で置換されていてもよく、R⁴は、アリール、C₃₋₆-シクロアルキル及び／又はC₁₋₆-アルキルであり；

Yは、結合及び-CH₂O-から成る群Y¹より選択される)

の化合物

又は上記化合物のいずれかの塩に関する。

【0008】

特に指定のない限り、基、残基、及び置換基、特にR¹、R²、R³、R⁴、A、G、W及びYは、上記及び下記定義どおりである。残基、置換基、又は基が化合物に数回現れる場合、それ

10

20

30

40

50

らは同一又は異なる意味を有し得る。本発明の化合物の基及び置換基のいくつかの好ましい意味を以下に与える。

本発明のさらなる実施形態では、

Aは、H又はC₁₋₃-アルキルから成る群A²より選択される。

本発明のさらなる実施形態では、

Aは、H又はH₃C-から成る群A³より選択される。

本発明のさらなる実施形態では、

Aは、Hから成る群A⁴より選択される。

本発明のさらなる実施形態では、

Gは、CH及びNから成る群G²より選択され、ここで、1つまでのGがNであり、他のGはCHである。

10

本発明のさらなる実施形態では、

Gは、CHから成る群G³より選択される。

【0009】

本発明のさらなる実施形態では、

R¹及びR²は、C₁₋₆-アルキル及びC₃₋₆-シクロアルキルから成る群R^{1,2}、R^{2,2}より独立に選択され、或いはR¹とR²と一緒に、N、O又はSから成る群より独立に選択される0~2個のヘテロ原子を組み入れた2~5員アルキレン架橋を形成し、

C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル又はアルキレン架橋は、任意にハロゲンで置換されていてもよい。

20

本発明のさらなる実施形態では、

R¹及びR²は、H、C₁₋₃-アルキル及びC₃₋₄-シクロアルキルから成る群R^{1,3}、R^{2,3}より独立に選択され、或いはR¹とR²と一緒に、N、O又はSから成る群より独立に選択される0~2個のヘテロ原子を組み入れた2~5員アルキレン架橋を形成し、

C₁₋₃-アルキル、C₃₋₄-シクロアルキル又はアルキレン架橋は、任意にハロゲンで置換されていてもよい。

本発明のさらなる実施形態では、

R¹及びR²は、C₁₋₃-アルキルから成る群R^{1,4}及びR^{2,4}より選択され、或いはR¹とR²と一緒に、N、O及びSから成る群より独立に選択される0~2個のヘテロ原子を組み入れた2~5員アルキレン架橋を形成している。

30

本発明のさらなる実施形態では、

R¹及びR²は、H₃C-から成る群R^{1,5}及びR^{2,5}より選択され、或いはR¹とR²と一緒に2又は3員アルキレン架橋を形成している。

本発明のさらなる実施形態では、

R¹及びR²は、H₃C-から成る群R^{1,6}及びR^{2,6}より選択される。

【0010】

本発明のさらなる実施形態では、

Wは、単環式又は二環式アリール、単環式又は二環式ヘテロアリール及び単環式又は二環式ヘテロシクリルから成る群W²より選択され、これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上のR³で置換されていてもよく、ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含む。

40

本発明のさらなる実施形態では、

Wは、単環式アリール、単環式ヘテロアリール及び単環式ヘテロシクリルから成る群W³より選択され、これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上のR³で置換されていてもよく、ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び1つの5又は6員環を含む。

本発明のさらなる実施形態では、

Wは、二環式アリール、二環式ヘテロアリール及び二環式ヘテロシクリルから成る群W⁴より選択され、これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上のR³で置換されていてもよく、ヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び2つの5又は6員環を含む。

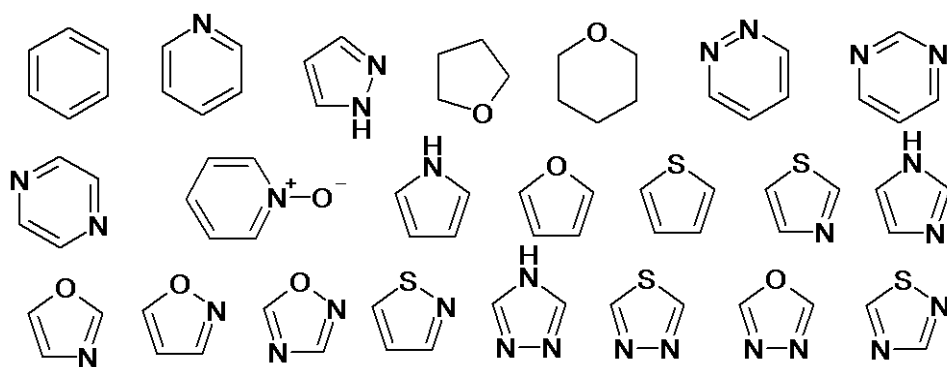
本発明のさらなる実施形態では、

50

Wは、下記

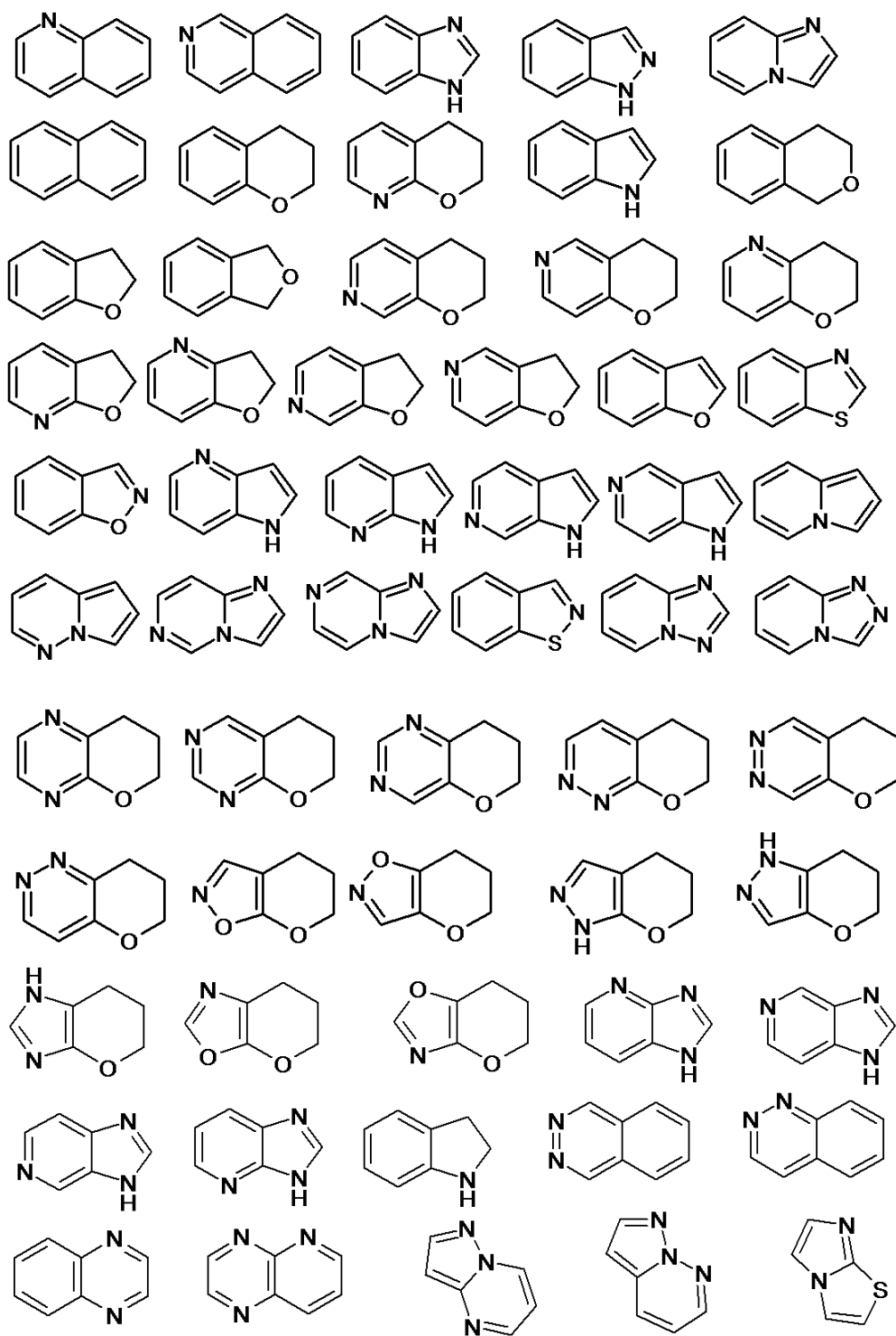
【 0 0 1 1 】

【 化 3 】



【 0 0 1 2 】

【化 4】



10

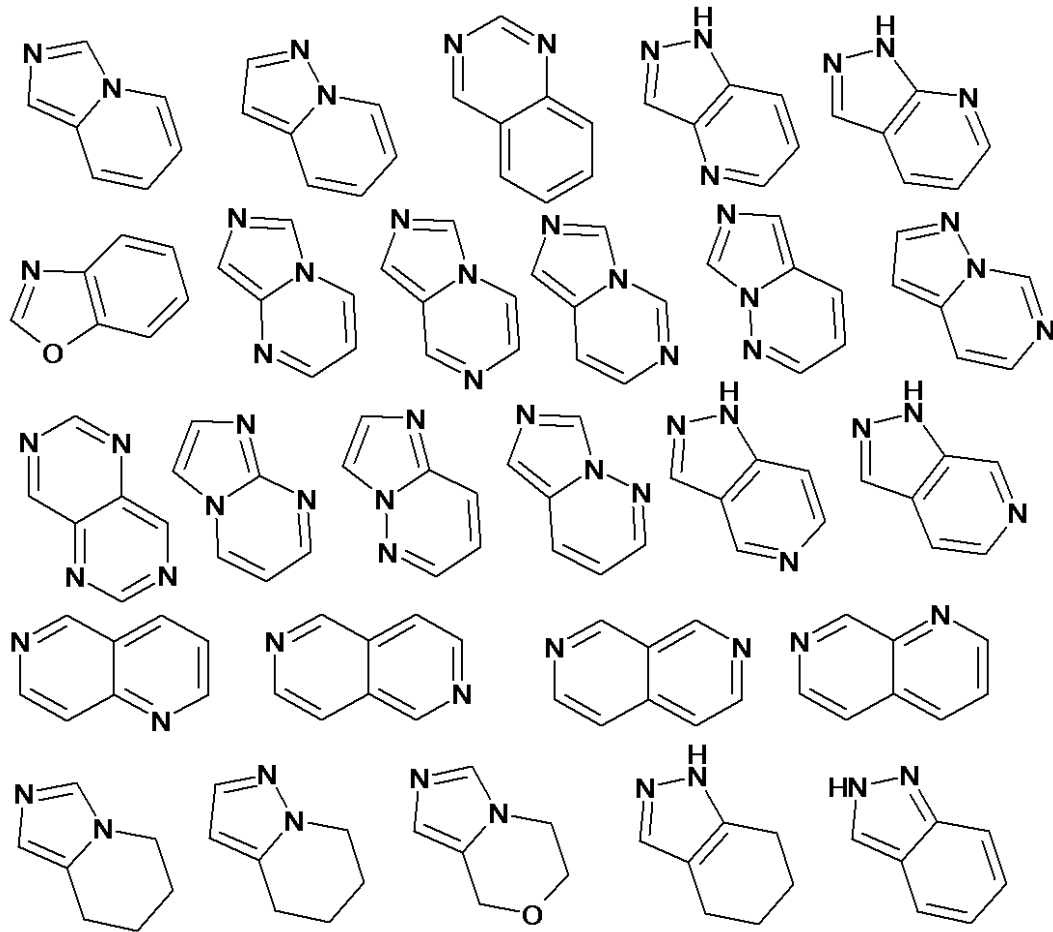
20

30

40

【 0 0 1 3 】

【化5】



10

20

【0014】

から成る群 W^5 より選択され、

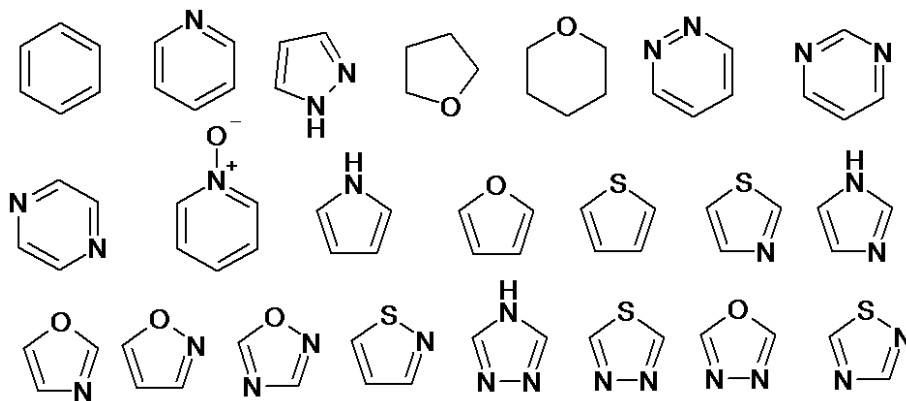
これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい。

本発明のさらなる実施形態では、

W は、下記

【0015】

【化6】



40

【0016】

から成る群 W^6 より選択され、

これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい。

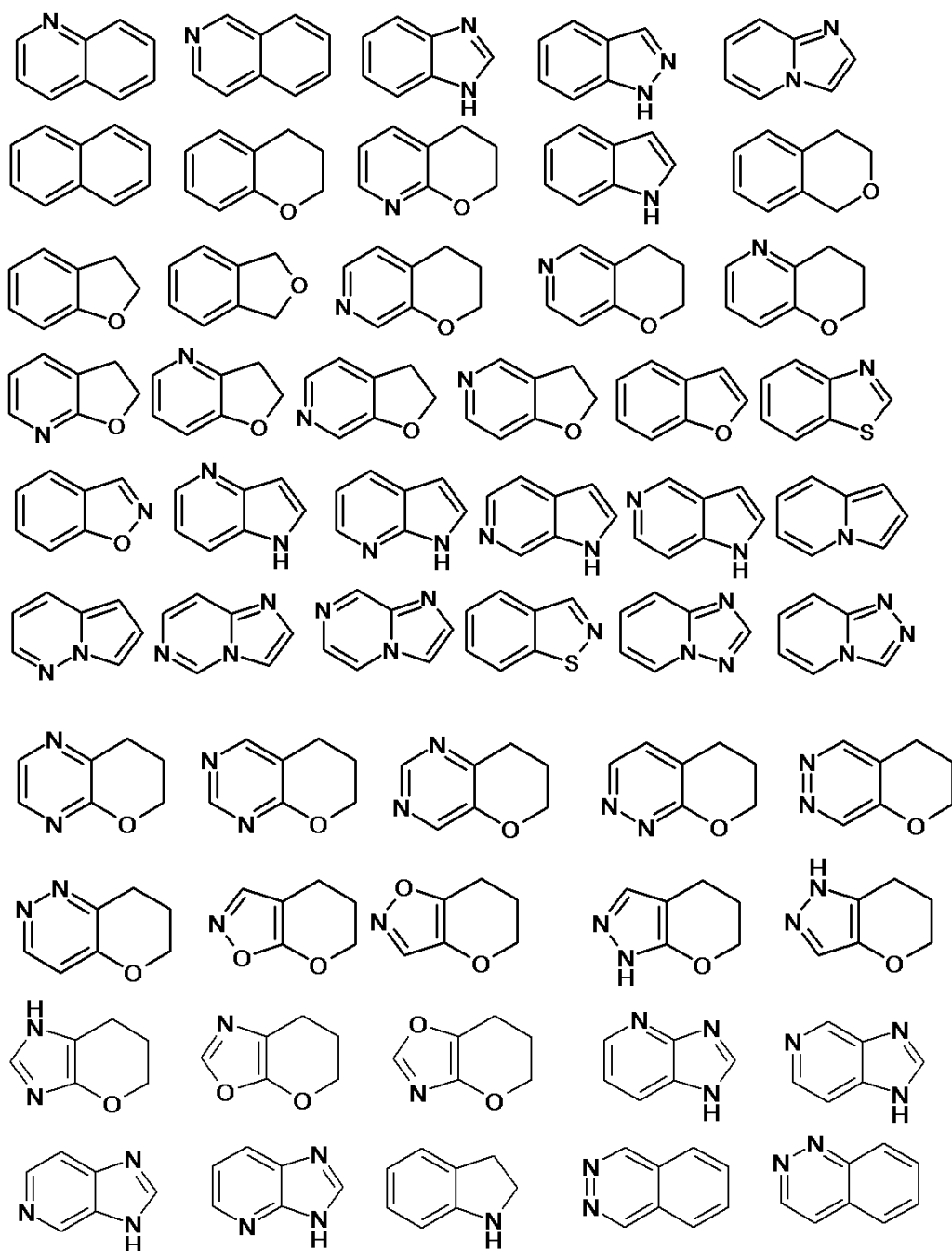
本発明のさらなる実施形態では、

W は、下記

【0017】

50

【化 7】



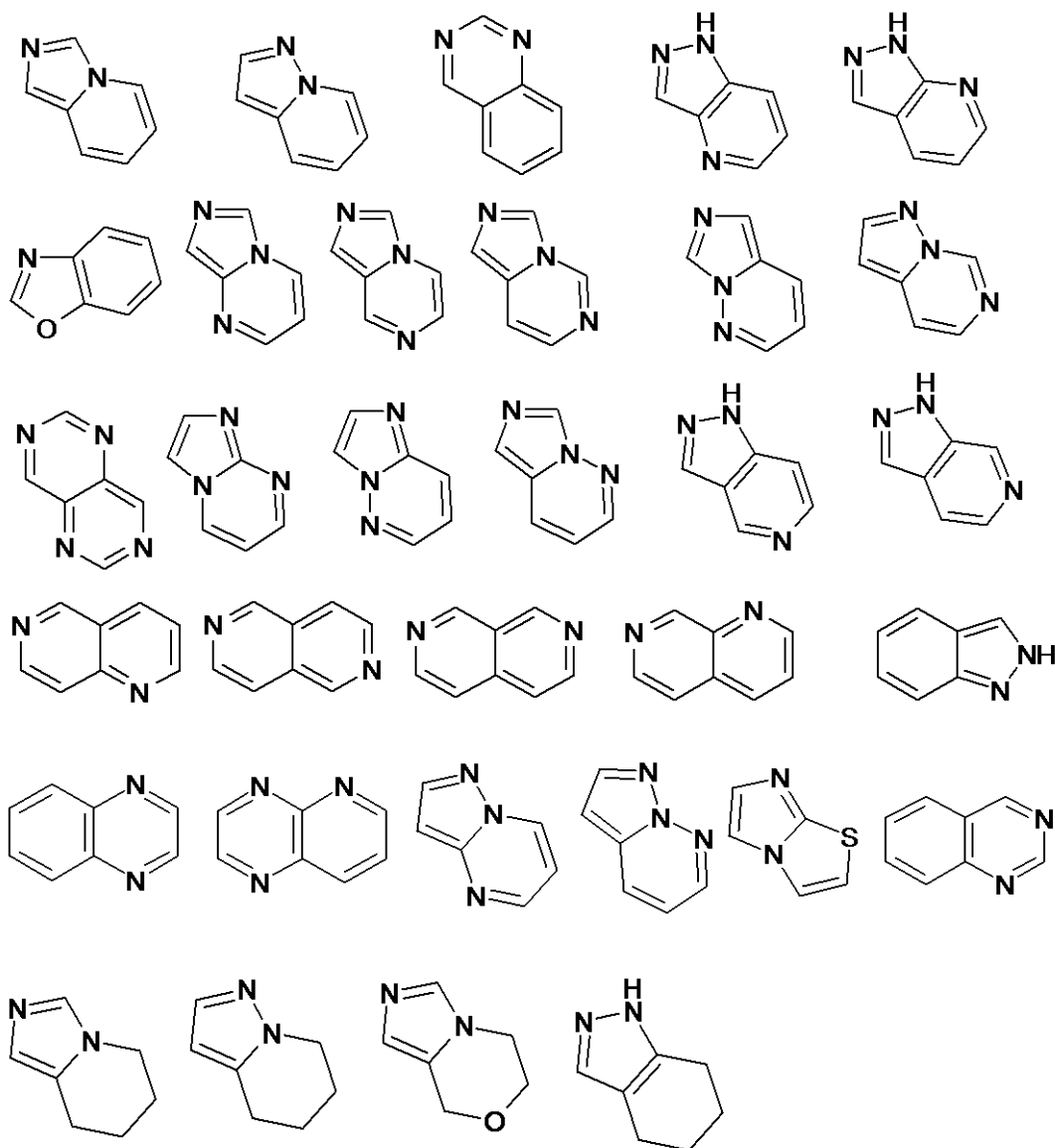
10

20

30

【 0 0 1 8 】

【化 8】



10

20

30

【 0 0 1 9 】

から成る群 W^7 より選択され、

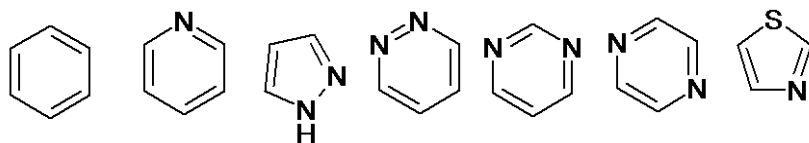
これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい。

本発明のさらなる実施形態では、

W は、下記

【 0 0 2 0 】

【化 9】



40

【 0 0 2 1 】

から成る群 W^8 より選択され、

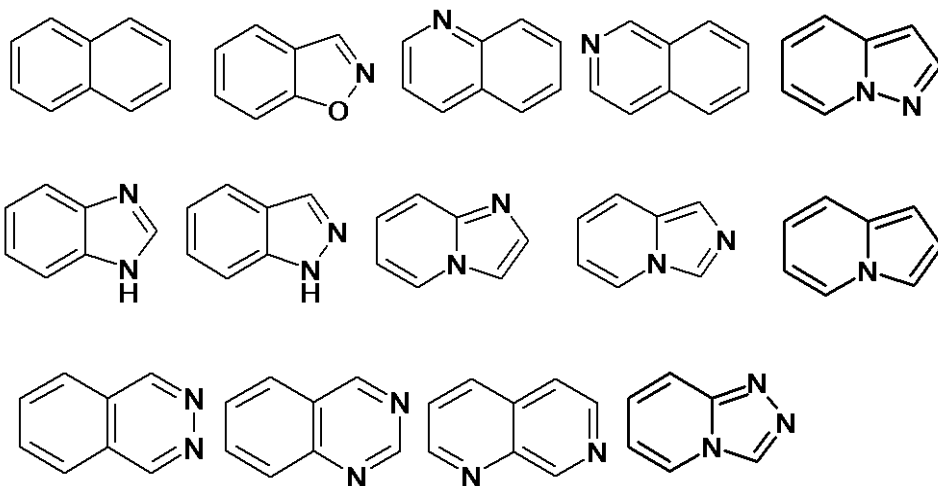
これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい。

本発明のさらなる実施形態では、

W は、下記

【 0 0 2 2 】

【化 1 0】



10

【 0 0 2 3】

から成る群 W^9 より選択され、

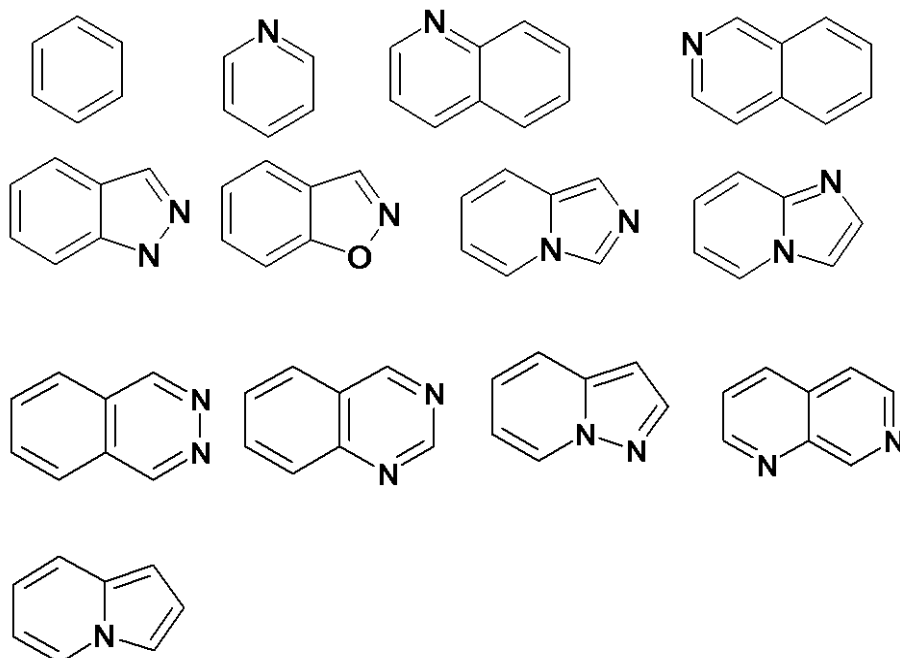
これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい。

本発明のさらなる実施形態では、

Wは、下記

【 0 0 2 4】

【化 1 1】



20

30

【 0 0 2 5】

から成る群 W^{10} より選択され、

これらの環系は、それぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい。

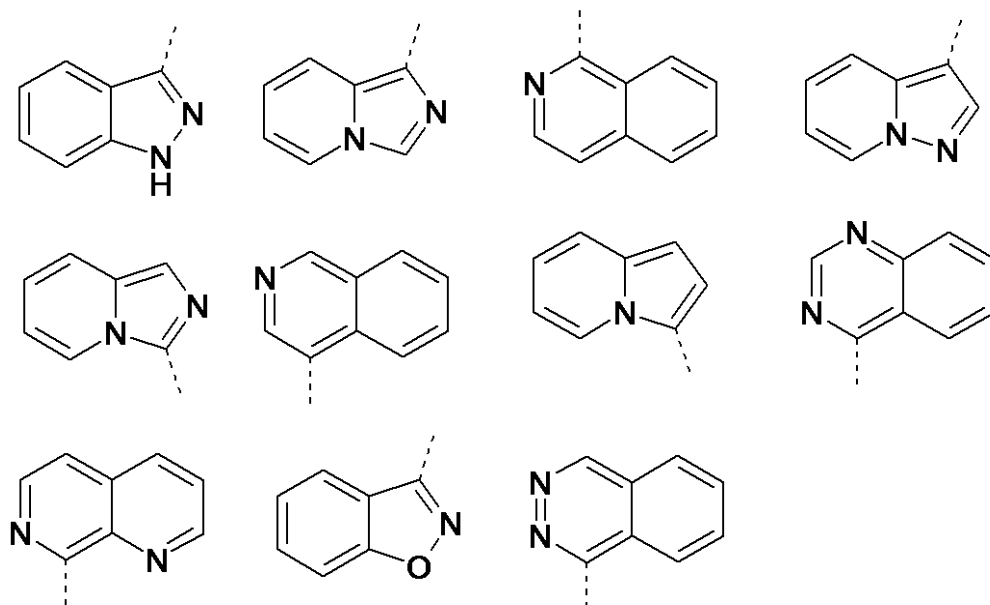
本発明のさらなる実施形態では、

Wは、下記

【 0 0 2 6】

40

【化 1 2】



10

【 0 0 2 7】

から成る群 W^{11} より選択され、
これらの環系は、それぞれ点線で示すようにYに付着しており、任意に1つ以上の R^3 で置換
されていてもよい。

20

本発明のさらなる実施形態では、
 R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、ベンジル、ハロゲン、
HO-、及びNC-から成る群 $R^{3\cdot 2}$ より独立に選択され、
 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、及びベンジル置換基は、任意
にハロゲン及び/又はHO-で置換されていてもよい。

本発明のさらなる実施形態では、
 R^3 は、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-3} -アルキル-O-、ハロゲン、NC-から成
る群 $R^{3\cdot 3}$ より独立に選択され、ここで、 R^3 がWのN原子に結合している場合、 R^3 は、 C_{1-3} -
アルキル及び C_{3-6} -シクロアルキルから成る群より選択され、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シク
ロアルキル及び C_{1-3} -アルキル-O-置換基は、任意にハロゲンで置換されていてもよい。

30

本発明のさらなる実施形態では、
 R^3 は、 H_3C -、シクロプロピル、 H_3CO -、F-、Cl-、NC-及び F_3C -から成る群 $R^{3\cdot 4}$ より独立に
選択され、ここで、 R^3 がWのN原子に結合している場合、 R^3 は、 H_3C -及びシクロプロピルか
ら選択される。

本発明のさらなる実施形態では、
 R^3 は、 H_3C -、シクロプロピル、 F_3C -、Cl及びF-から成る群 $R^{3\cdot 5}$ より独立に選択され、ここ
で、 R^3 がWのN原子に結合している場合、 R^3 は H_3C -である。

本発明のさらなる実施形態では、
 R^3 は、 H_3C -、Cl及びFから成る群 $R^{3\cdot 6}$ より選択される。

40

【 0 0 2 8】

本発明のさらなる実施形態では、
Yは、 $-CH_2O-$ から成る群 Y^2 より選択される。

本発明のさらなる実施形態では、
Yは、結合から成る群 Y^3 より選択される。

さらなる実施形態では、Wが単環式環である場合、 R^3 の少なくとも1つは、好ましくは、
WのYへの付着点に対してオルト位又は隣接位に付着している。

さらなる実施形態では、Wが単環式環である場合、Yは、好ましくは Y^2 から選択される。

さらなる実施形態では、Wが二環式環である場合、Yは、好ましくは Y^3 から選択される。

50

【 0 0 2 9 】

さらなる態様では、本発明は、医薬的に許容される塩、水和物又は溶媒和物、さらに詳細には薬物として使用するための医薬的に許容される塩、水和物又は溶媒和物に関する。

さらなる態様では、本発明は、1種以上の医薬的に許容される担体と共に、上記仕様に従う少なくとも1種の化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物に関する。

さらなる態様では、本発明は、SSTR4の調節によって影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に使用するため、例えば疼痛、例えば急性疼痛、神経障害性抹消疼痛、慢性疼痛又は変形性関節症の治療のための上記仕様に従う化合物に関する。

さらなる態様では、本発明は、SSTR4の調節によって影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に使用するため、例えば疼痛、例えば急性疼痛、神経障害性抹消疼痛、慢性疼痛又は変形性関節症の治療のための上記仕様に従う化合物の医薬的に許容される塩、水和物又は溶媒和物に関する。

10

さらなる態様では、本発明は、SSTR4の調節によって影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に使用するため、例えば疼痛、例えば急性疼痛、神経障害性抹消疼痛、慢性疼痛又は変形性関節症の治療のための、1種以上の医薬的に許容される担体と共に、上記仕様に従う少なくとも1種の化合物又はその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 3 0 】

各 $R^{1 \cdot x}$ 、 $R^{2 \cdot x}$ 、 $R^{3 \cdot x}$ 、 A^x 、 G^x 、 W^x 、及び Y^x は、上述した対応置換基について特徴づけられた個々の実施形態を表す。従って上記定義を前提として、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 G 、 W 、及び Y は、用語($R^{1 \cdot x}$ 、 $R^{2 \cdot x}$ 、 $R^{3 \cdot x}$ 、 A^x 、 G^x 、 W^x 、及び Y^x)によって完全に特徴づけられ、各指数 x には、「1」から上記最高数までの範囲の個々の数値が与えられる。上記定義を表す全順列の指数 x と共に括弧内の用語で記述される全ての個々の実施形態が本発明によって構成されるものとする。

20

下表1は、典型的かつ一般的に最初の行から最後の行まで優先度が増す順序で好ましいと考えられる本発明の該実施形態E-1～E-21を示す。これは、例えば、実施形態E-15～E-2は、実施形態E-1～E-7等のより早期のエントリーより好ましいことを意味する。

【 0 0 3 1 】

表1：本発明の好ましい実施形態E-1～E-21

30

	A	G	W	R^1/R^2	R^3	Y
E-1	A^1	G^1	W^1	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^1
E-2	A^1	G^1	W^2	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^1
E-3	A^1	G^1	W^3	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^2
E-4	A^1	G^1	W^4	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^3
E-5	A^1	G^2	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-6	A^2	G^2	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.1}$	Y^1
E-7	A^3	G^2	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-8	A^4	G^2	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-9	A^4	G^2	W^5	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-10	A^4	G^2	W^5	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-11	A^4	G^3	W^5	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-12	A^4	G^2	W^6	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^2
E-13	A^4	G^2	W^7	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^3
E-14	A^4	G^2	W^8	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^2
E-15	A^4	G^2	W^9	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^3
E-16	A^4	G^3	W^8	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.3}$	Y^2
E-17	A^4	G^3	W^9	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.3}$	Y^3
E-18	A^4	G^2	W^{10}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.3}$	Y^1
E-19	A^4	G^3	W^{10}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4}$	Y^1
E-20	A^4	G^3	W^{10}	$R^{1.6}/R^{2.6}$	$R^{3.5}$	Y^3
E-21	A^4	G^3	W^{11}	$R^{1.6}/R^{2.6}$	$R^{3.6}$	Y^3

10

20

30

その互変異性体、その立体異性体、その混合物、その塩、その水和物及びその溶媒和物。

【 0 0 3 2 】

従って、例えば、E-5は、式中、

Aが、H及び C_{1-6} -アルキルから成る群より選択され；

Gが、CH及びNから成る群より選択され、1つまでのGがNであり、他のGはCHであり；

Wが、単環式又は二環式アリール、単環式又は二環式ヘテロアリール及び単環式又は二環式ヘテロシクリルから成る群より選択され、これらの環系はそれぞれ任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよく、ヘテロアリールは4個までのヘテロ原子及び1又は2つの5又は6員環を含み；

R^1 及び R^2 が、 C_{1-6} -アルキル及び C_{3-6} -シクロアルキルから成る群より独立に選択され、或いは R^1 と R^2 が一緒に、N、O又はSから成る群より独立に選択される0~2個のヘテロ原子を組み入れた2~5員アルキレン架橋を形成し、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又はアルキレン架橋は、任意にハロゲン又はMeO-で置換されていてもよく；

R^3 が、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル-O-、ベンジル、ハロゲン、HO-、及びNC-から成る群より独立に選択され、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_1

40

50

-₆-アルキル-O-、及びベンジル置換基は、任意にハロゲン及び/又はH₀-で置換されていてもよく；

Yが、結合及び-CH₂O-から成る群より選択される、

式(I)の化合物、

その互変異性体、その立体異性体、その混合物、その塩、その水和物及びその溶媒和物を包含する。

【0033】

従って、例えばE-18は、式中、

AがHであり、

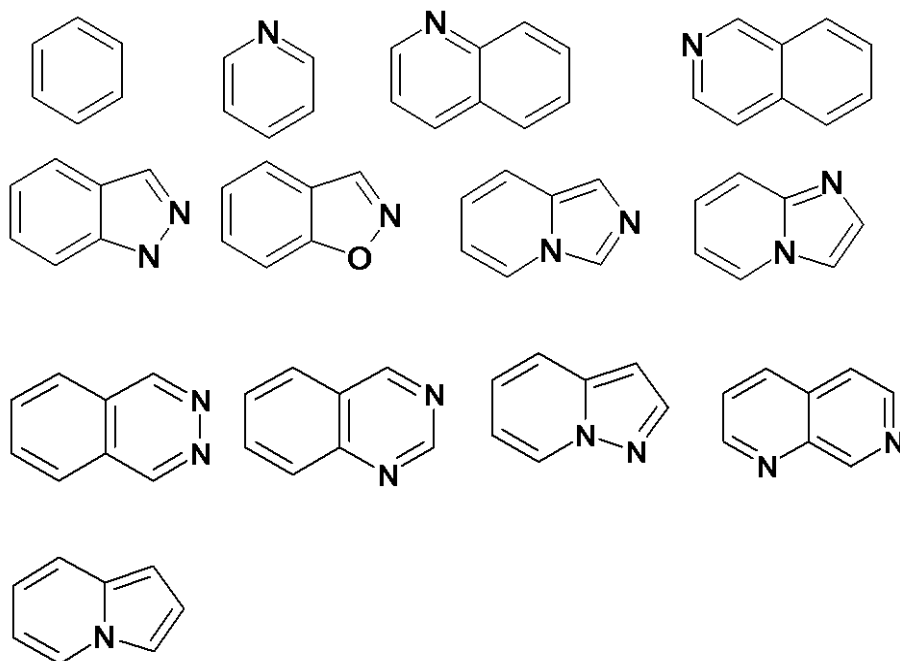
Gが、CH及びNから成る群より選択され、1つまでのGがNであり、他のGはCHであり、

10

Wが下記

【0034】

【化13】



20

30

【0035】

から成るW¹⁰群より選択され、

これらの環系はそれぞれ任意に1つ以上のR³で置換されていてもよく、

R¹及びR²が、H₃C-から成る群より選択され、或いはR¹とR²と一緒に2又は3員アルキレン架橋を形成し、

R³が、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₃-アルキル-O-、ハロゲン、NC-から成る群より独立に選択され、ここで、R³がWのN原子に結合している場合、R³は、C₁₋₃-アルキル及びC₃₋₆-シクロアルキルから成る群より選択され、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル及びC₁₋₃-アルキル-O-置換基は、任意にハロゲンで置換されていてもよく；

40

Yが、結合及び-CH₂O-から成る群より選択される、

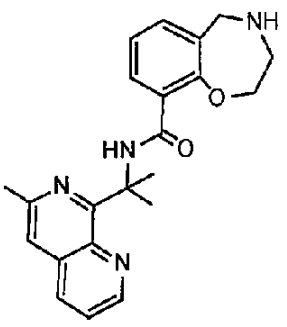
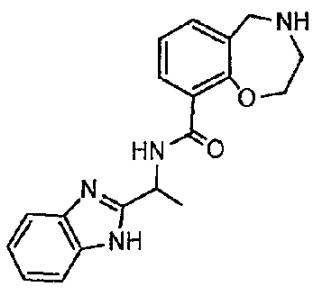
式(I)の化合物、

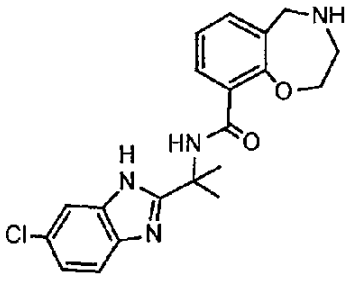
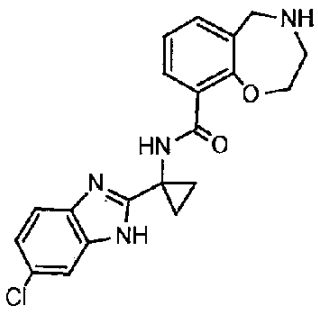
その互変異性体、その立体異性体、その混合物、その塩、その水和物及びその溶媒和物を包含する。

本発明は、好ましくは下記化合物に関する。

【0036】

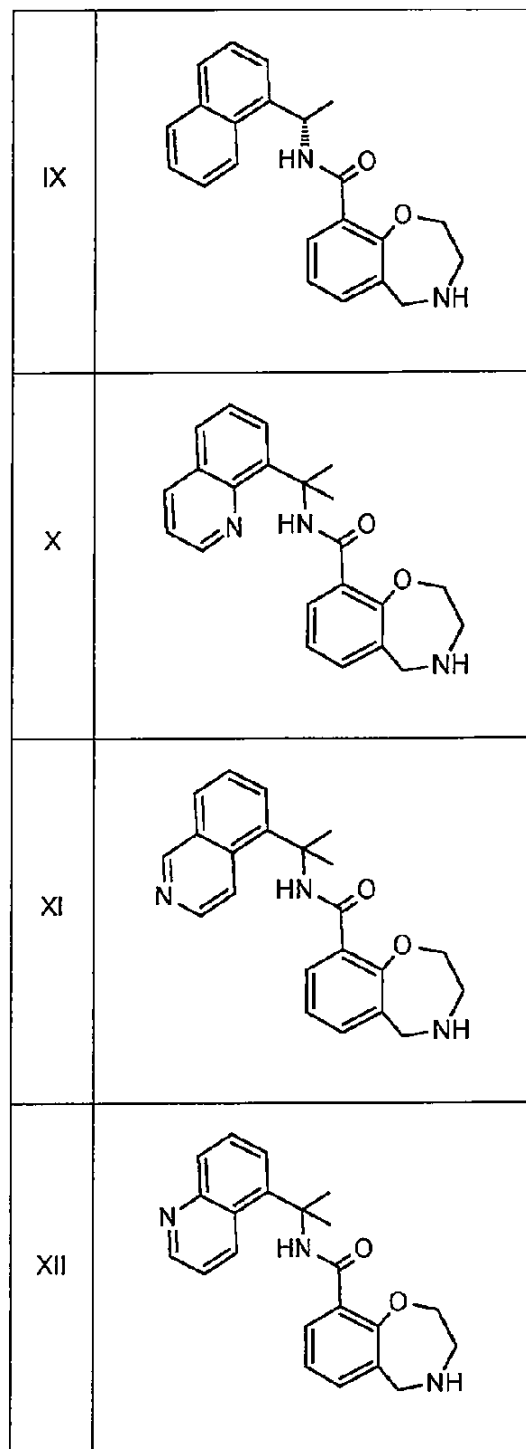
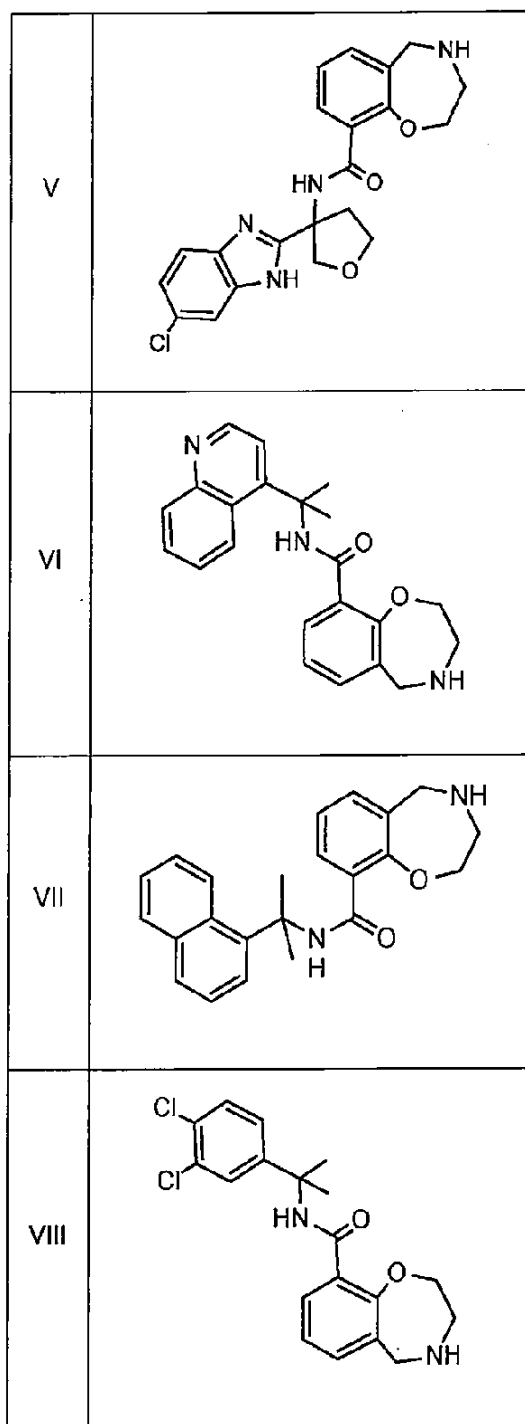
【化 1 4】

化合物	構造
I	
II	

III	
IV	

10

20

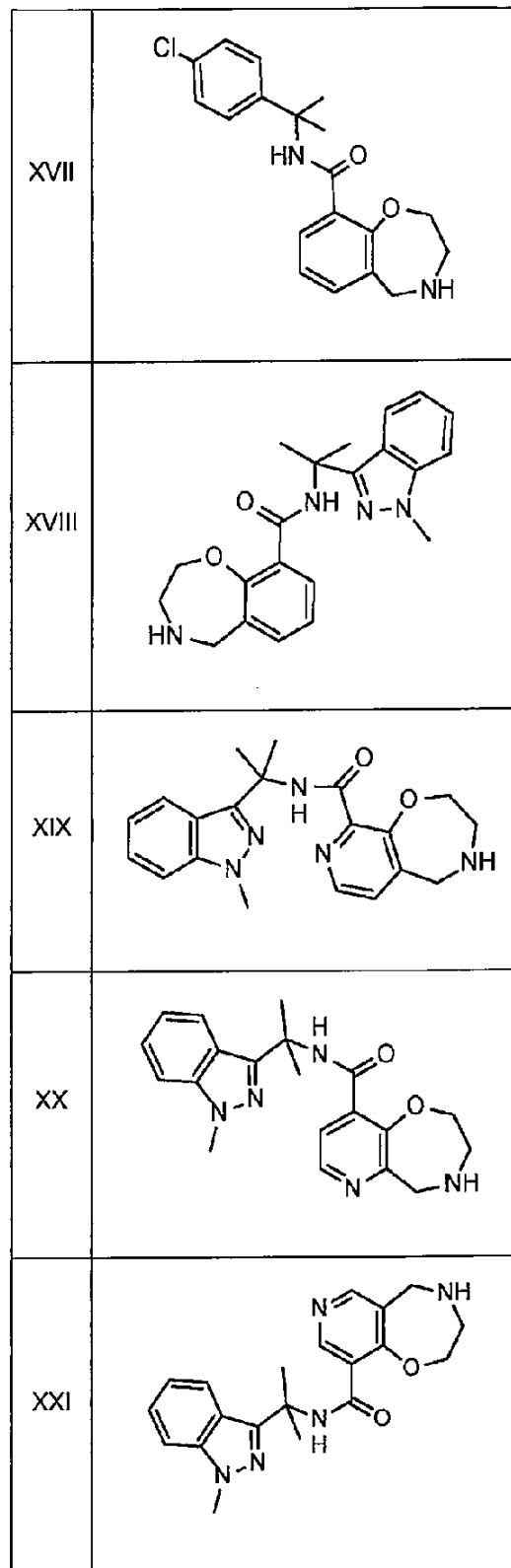
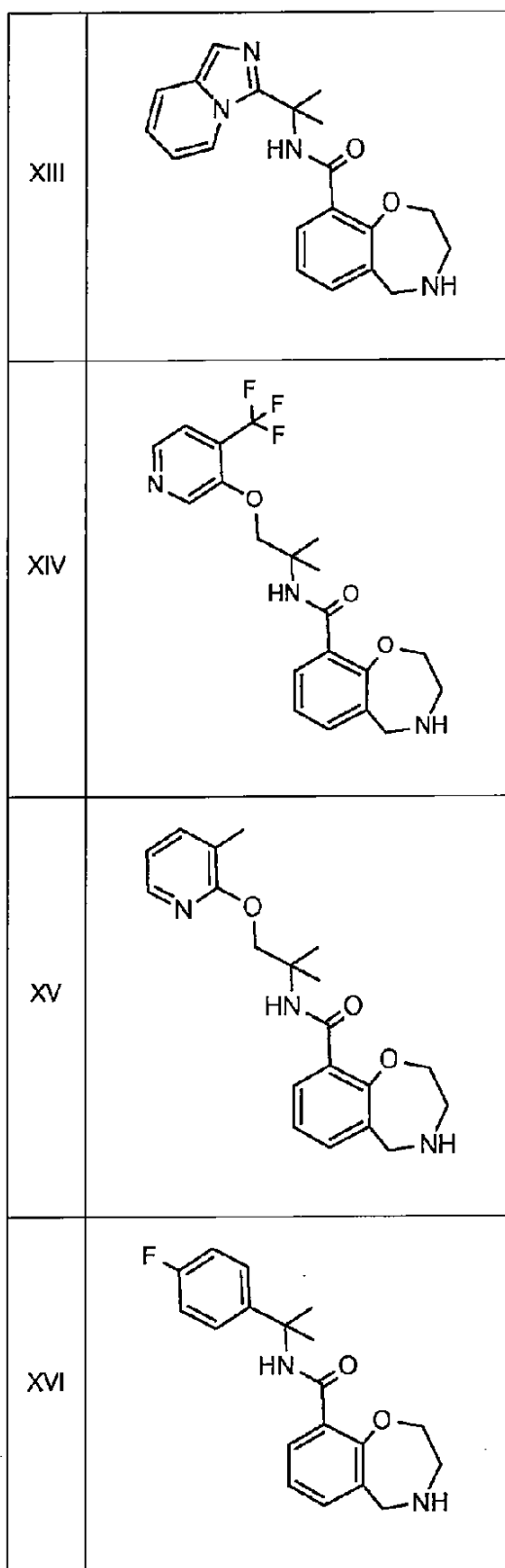


10

20

30

40

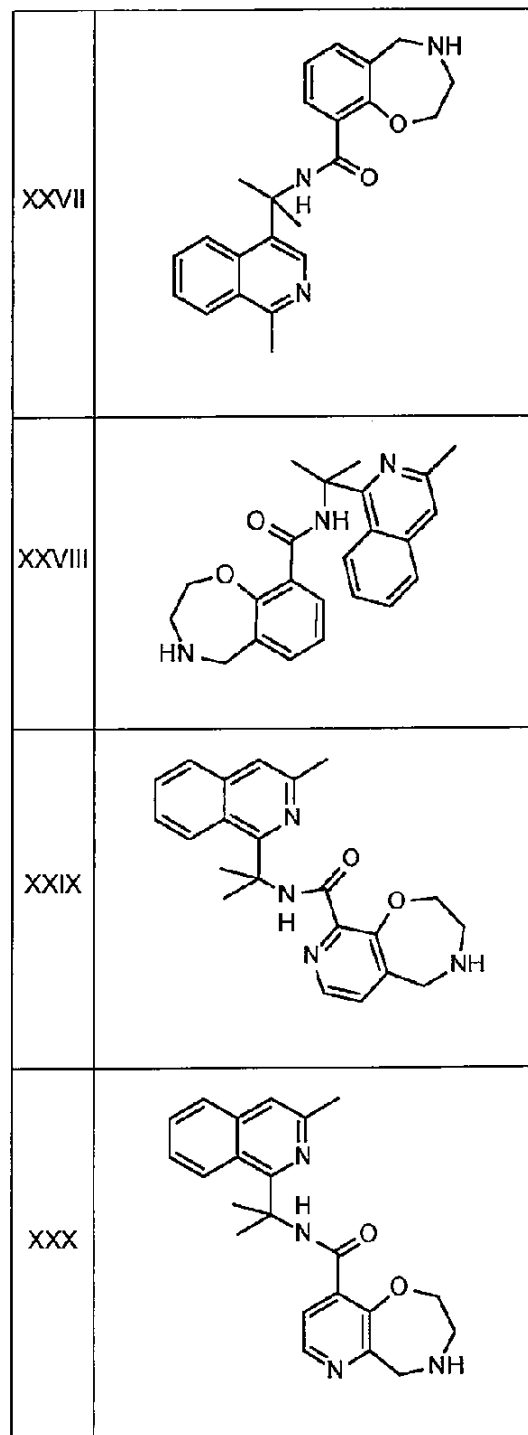
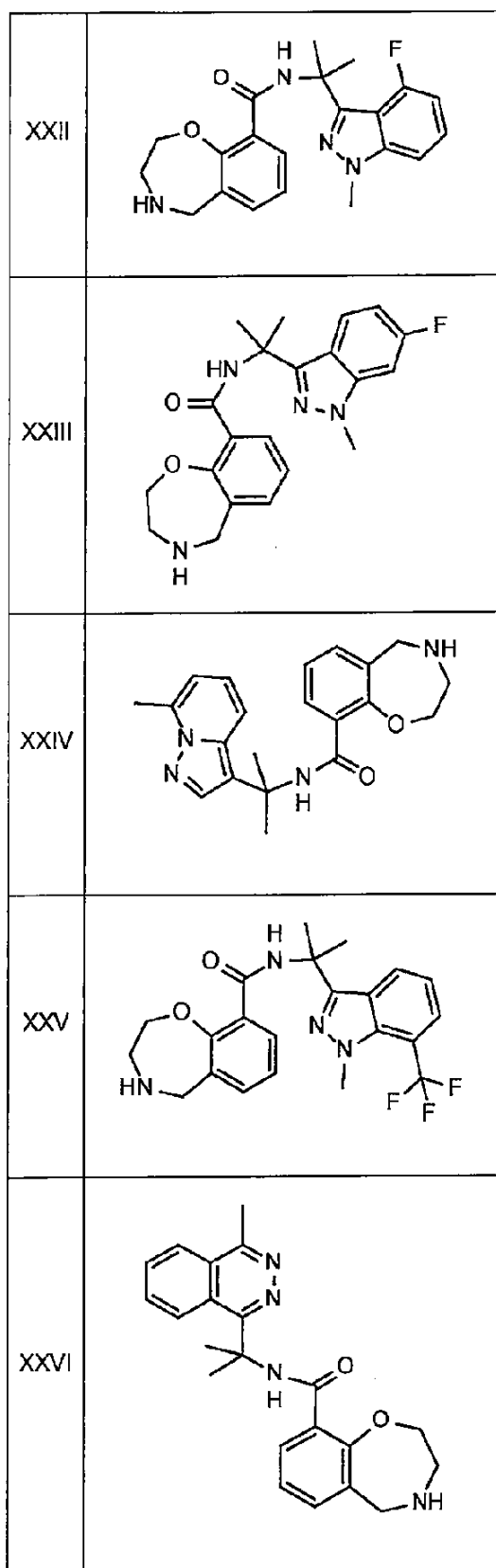


10

20

30

40

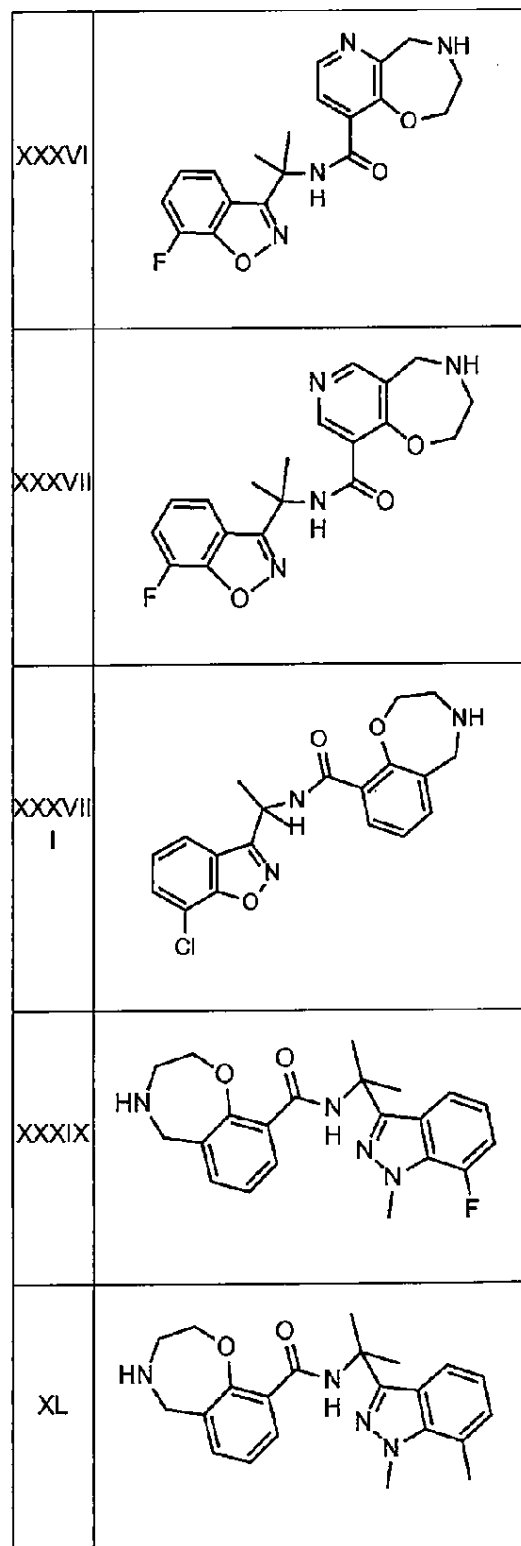
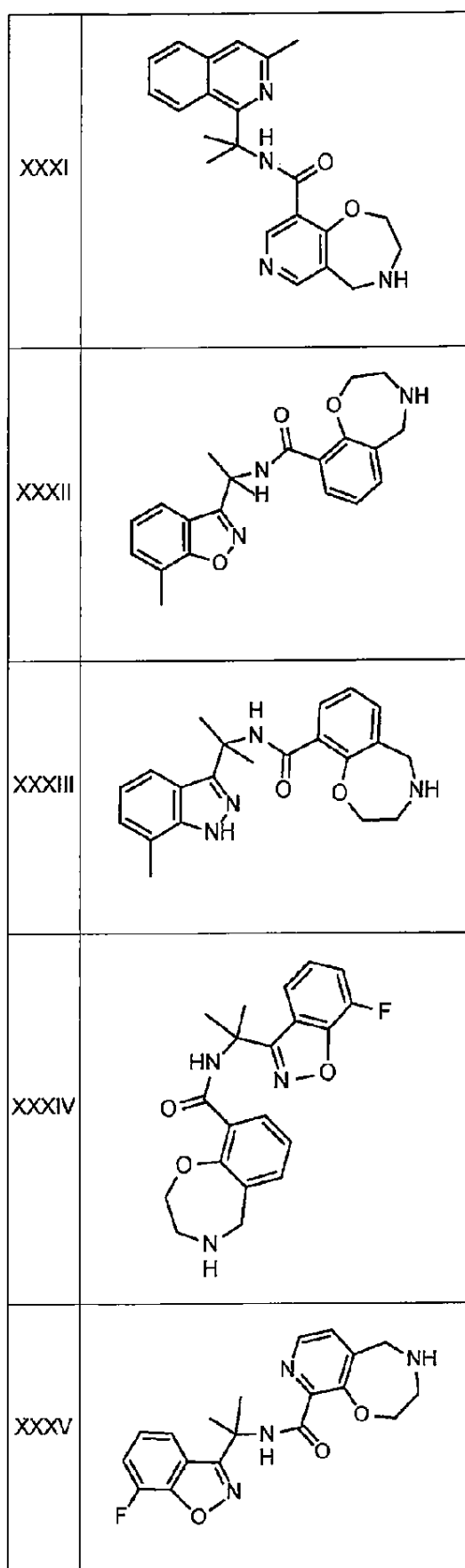


10

20

30

40

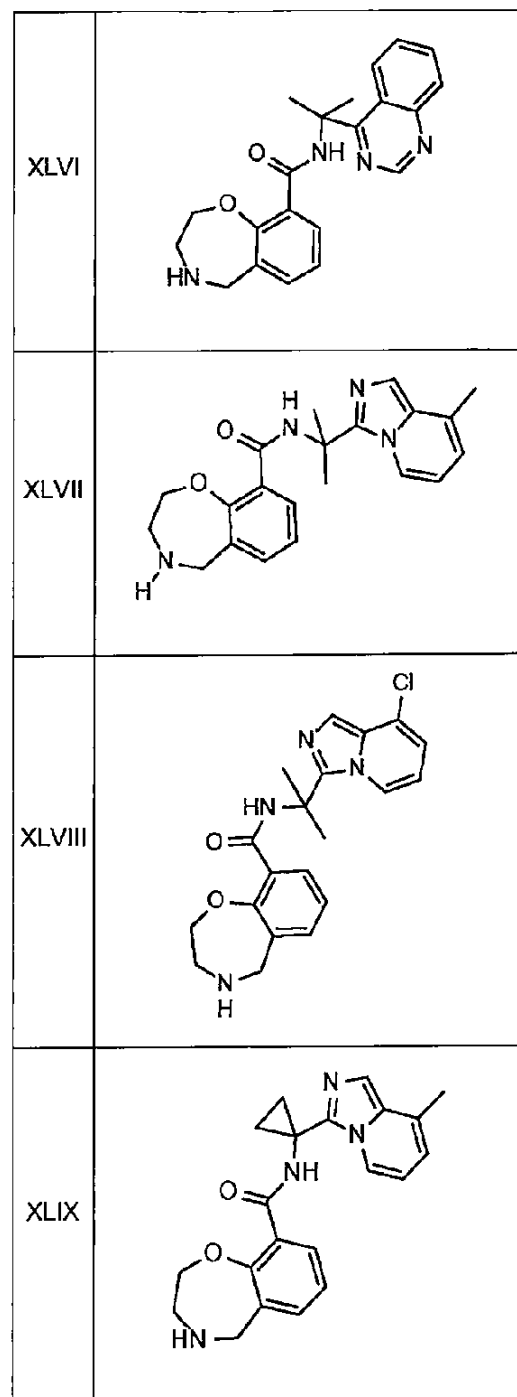
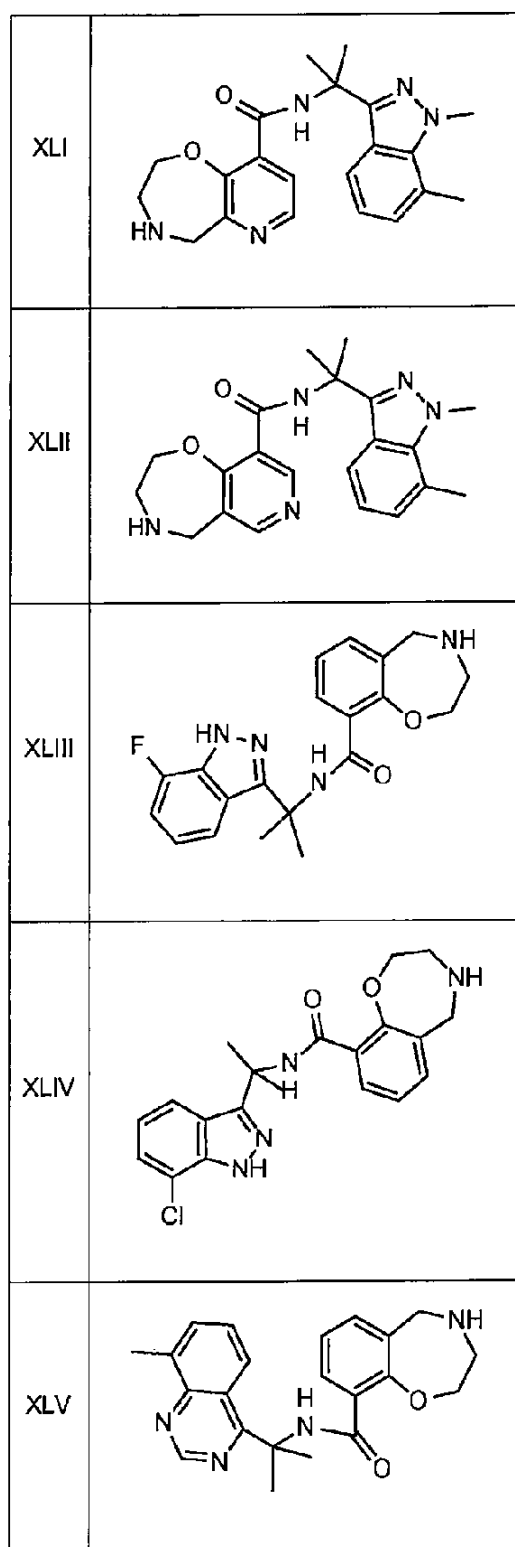


10

20

30

40

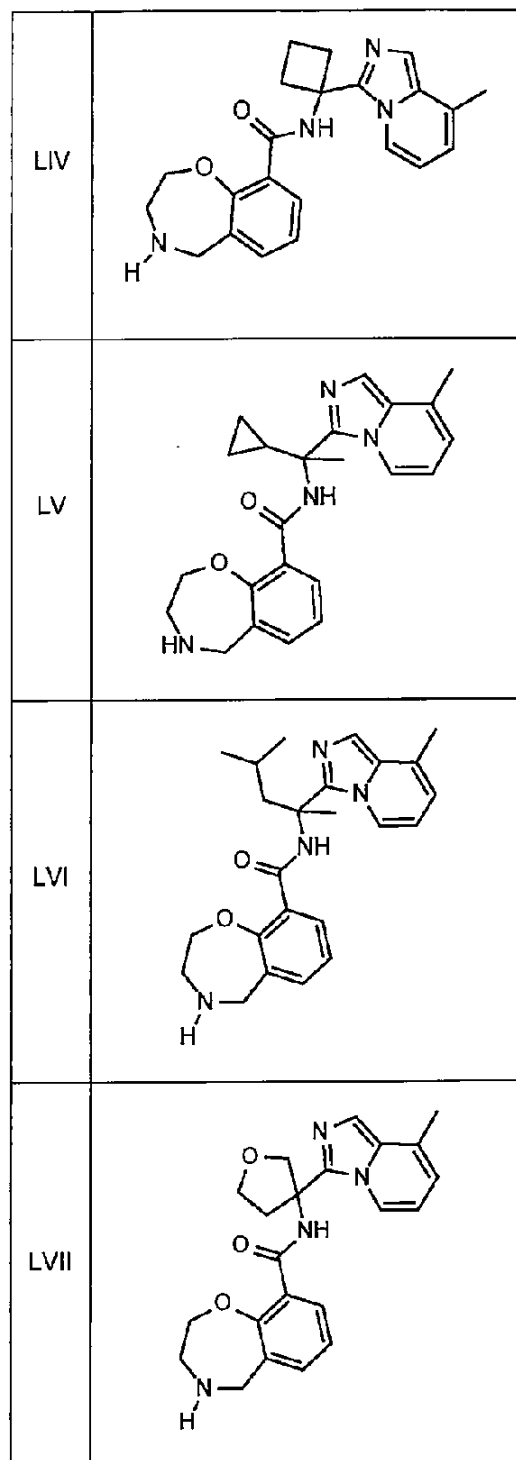
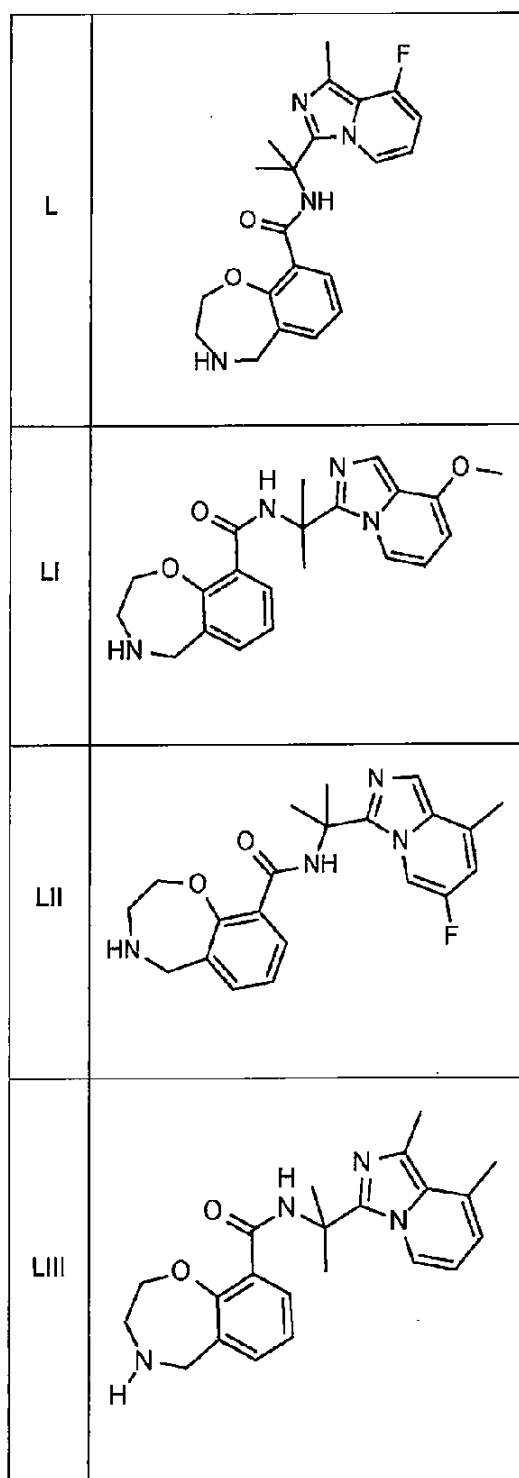


10

20

30

40

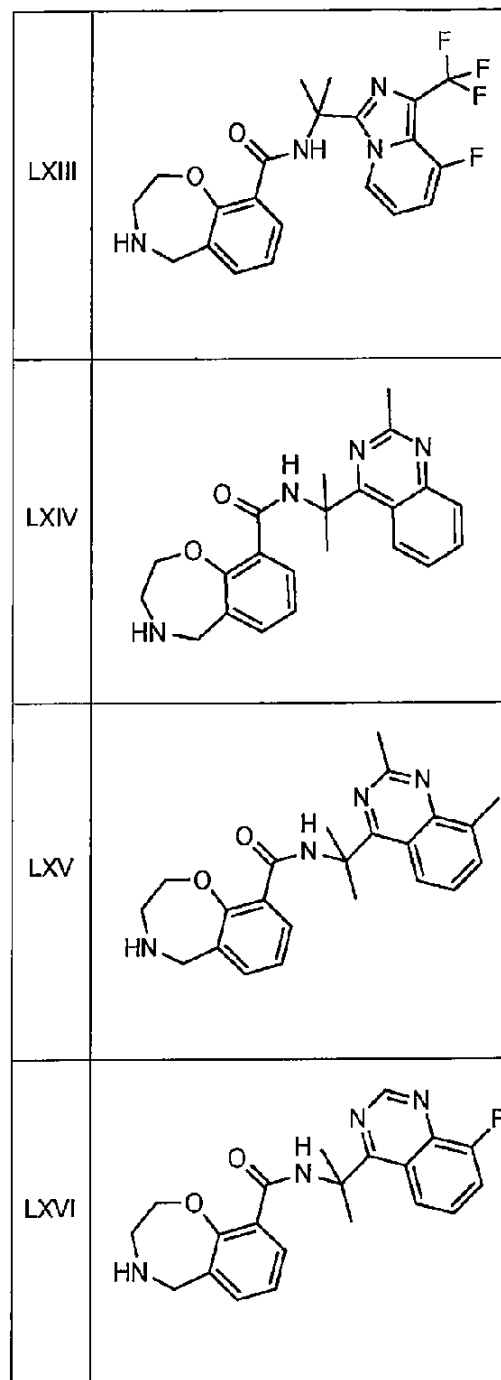
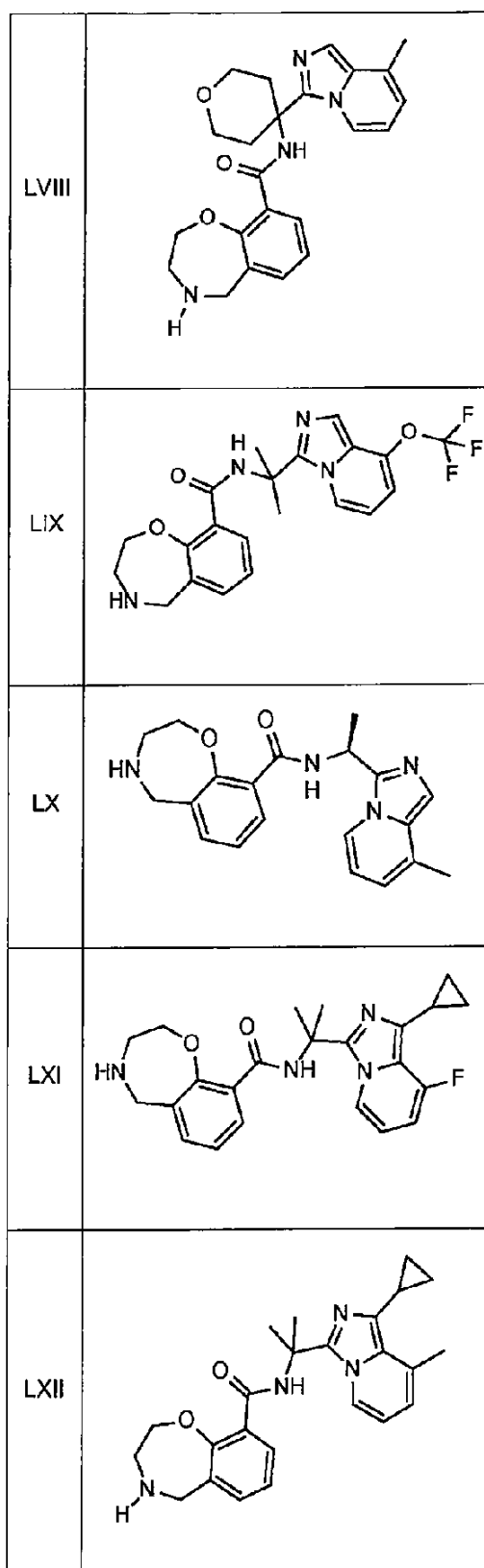


10

20

30

40

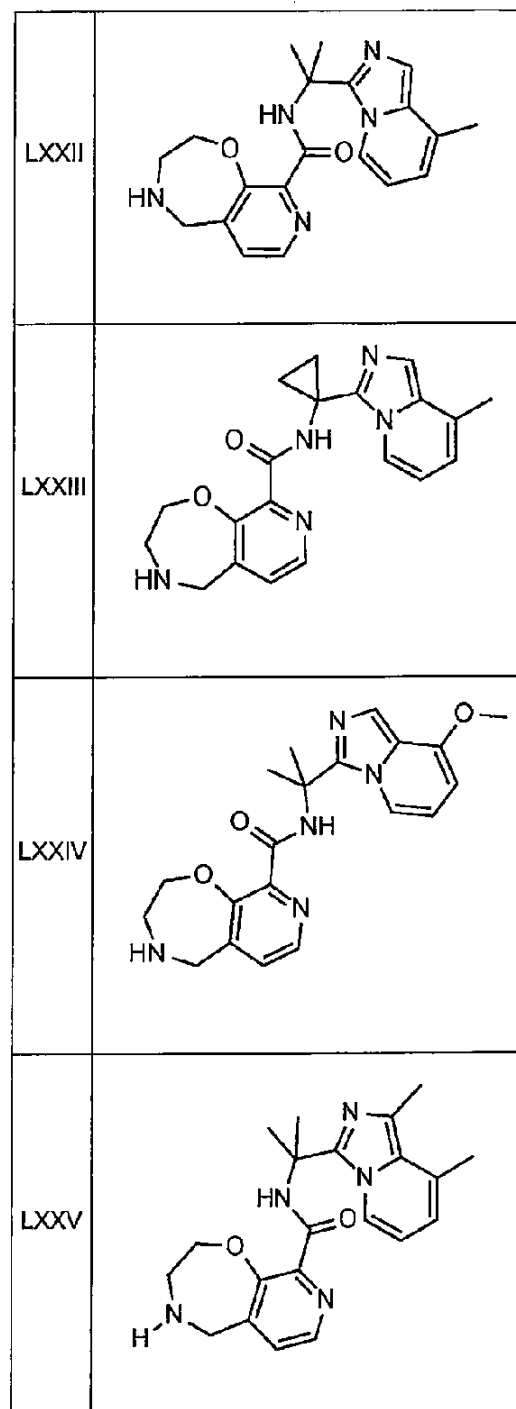
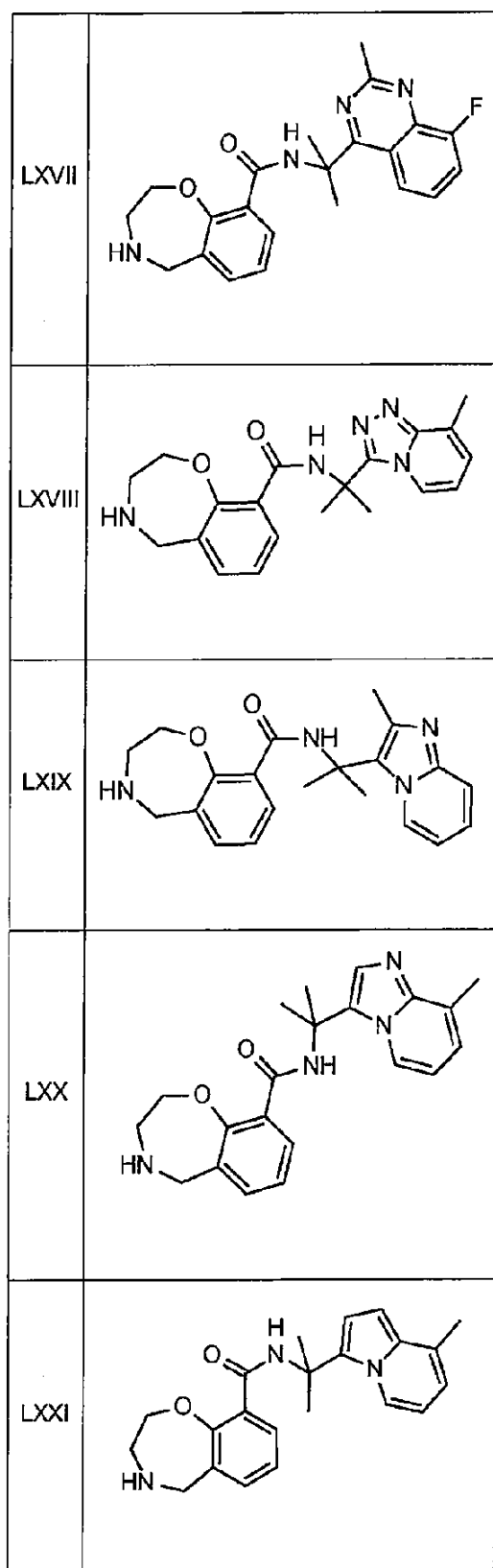


10

20

30

40

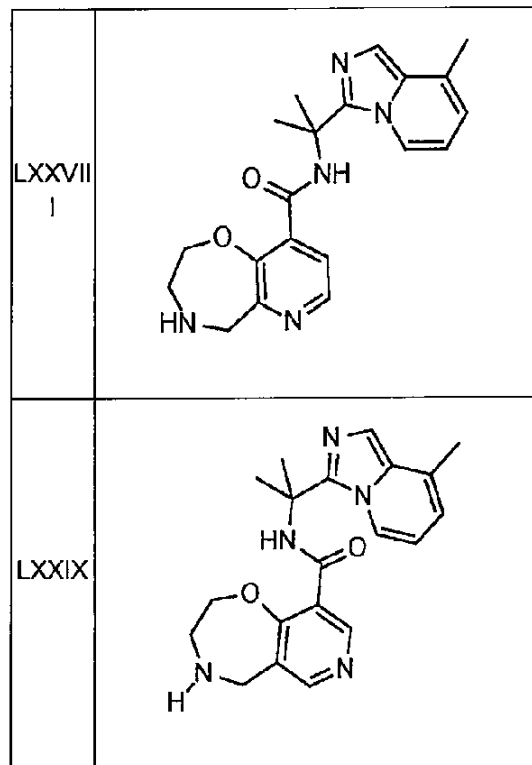
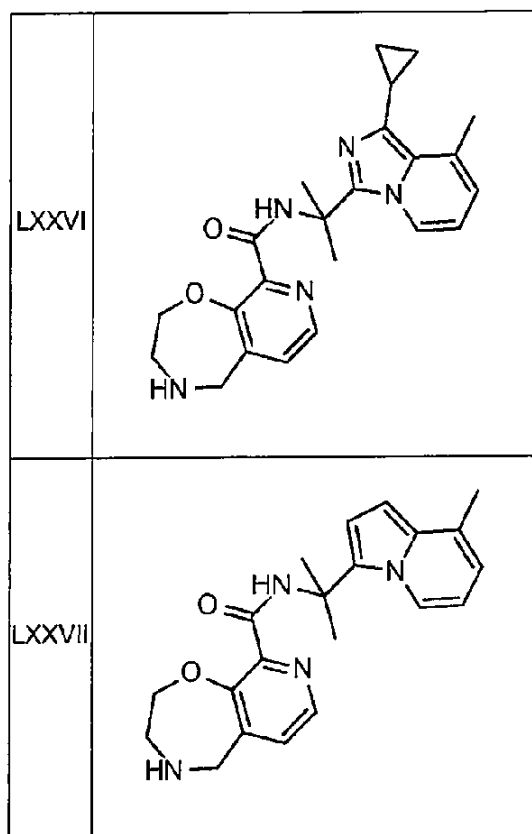


10

20

30

40



10

20

【発明を実施するための形態】

【0037】

使用する用語及び定義

一般的定義：

本明細書で具体的に定義しない用語には、本開示及び文脈を考慮して当業者がそれらに与えるであろう意味を与えるべきである。しかしながら、本明細書で使用する場合、下記用語は、反対の意味に規定していない限り、指示した意味を有し、下記慣例を順守する。

30

以下に定義する基(group)、基(radical)、又は部分において、基に先行して炭素原子数を指定することが多く、例えば、 C_{1-6} -アルキルは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基では、最後に名付けたサブ基が該基の付着点であり、例えば、置換基「アリール- C_{1-3} -アルキル-」は、 C_{1-3} -アルキル基に結合しているアリール基を意味し、この置換基が付着しているコア又は基に C_{1-3} -アルキル基が結合している。

Wの置換基 R^3 の数は、好ましくは0~3、さらに好ましくは0~2、最も好ましくは1又は2である。

Yが $-CH_2O-$ である場合には、これは、 $-CH_2O-$ の酸素原子がWに結合するように解釈すべきである。

40

【0038】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：

特に指定のない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲を通じて、所与の化学式又は化学名は、その互変異性体並びに全ての立体異性体、光学異性体、幾何異性体(例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体等)及びラセミ体のみならず、別々のエナンチオマーの異なる比率の混合物、ジアステレオマー混合物、又は該異性体及びエナンチオマーが存在する前述の形態のいずれもの混合物、並びにその医薬的に許容される塩を含めた塩及び例えば水和物等の溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物又は化合物の塩の溶媒和物等を包含するものとする。

接頭辞「メソ」は、ある化学種に第2の種類の対称要素(鏡面、反転中心、回映軸)が存

50

在することを指し示す。

【0039】

塩：

本明細書では、「医薬的に許容される」という表現を利用して、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴うことなく、妥当な利益／危険比で釣り合っている、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」は、親化合物が、その酸塩又は塩基塩を作ることにより修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例としては、限定するものではないが、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられる。例えば、該塩としては、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2,2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リジン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2,2',2"-ニトリロトリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2,2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-ショウノウ-10-スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラム酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、リジン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸からの塩が挙げられる。さらなる医薬的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属由来のカチオンを用いて形成可能である(Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19をも参照されたい)。

【0040】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法によって合成可能である。一般的に、該塩は、これらの化合物の遊離酸形又は遊離塩基形を水中或いはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、若しくはアセトニトリル、又はその混合物のような有機希釈剤中で十分な量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製可能である。

上述したものの以外の例えば本発明の化合物の精製又は単離に有用な酸の塩(例えばトリフルオロ酢酸塩)も本発明の一部を構成する。

【0041】

ハロゲン：

用語「ハロゲン」は、一般的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す。

アルキル：

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキル」(nは2~nの整数である)は、1~n個のC原子を有する非環式の飽和した分岐又は直鎖炭化水素基を表す。例えば用語C₁₋₅-アルキルは、基H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C

-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及びH₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-を包含する。

アルキレン：

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{1-n}-アルキレン」(nは、整数2~nである)は、1~n個の炭素原子を含有する非環式の直鎖又は分岐鎖二価アルキル基を表す。例えば用語C₁₋₄-アルキレンには、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-CH(CH(CH₃))₂-及び-C(CH₃)(CH₂CH₃)-が含まれる。

【0042】

アルケニル：

少なくとも2個の炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」の定義に記載の基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに二重結合で結合している場合に用語「C_{2-n}-アルケニル」を使用する。

アルキニル：

少なくとも2個の炭素原子を有する「C_{1-n}-アルキル」の定義に記載の基について、前記基の当該炭素原子の少なくとも2個が互いに三重結合で結合している場合に用語「C_{2-n}-アルキニル」を使用する。

シクロアルキル：

単独又は別の基と組み合わせた用語「C_{3-n}-シクロアルキル」(nは4~nの整数である)は、3~n個のC原子を有する環式の飽和した非分岐炭化水素基を表す。例えば用語C₃₋₇-シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。

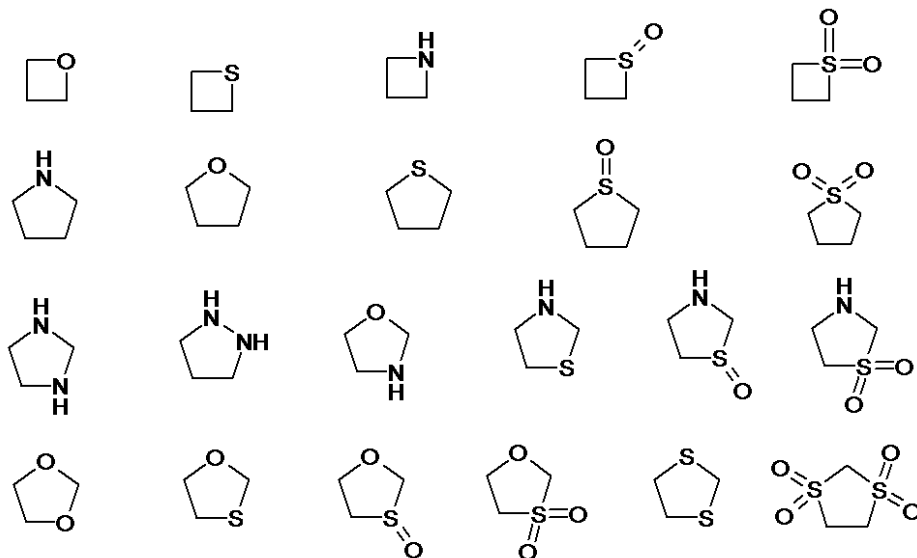
ヘテロシクリル：

用語「ヘテロシクリル」は、N、O又はS(O)_r(r=0、1又は2)から選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、5~11個の環原子から成る芳香環系を含む飽和又は不飽和の単環式又は多環式環系であって、どのヘテロ原子も芳香環の一部でない環系を意味する。用語「ヘテロ環」には、全ての可能な異性形が含まれるよう意図される。

従って、用語「ヘテロシクリル」には、下記例示構造が含まれる。なお、各形は、適切な原子価が維持される限りいずれの原子にも共有結合を介して付着され得るので、ラジカルとして描写していない。

【0043】

【化15】



10

20

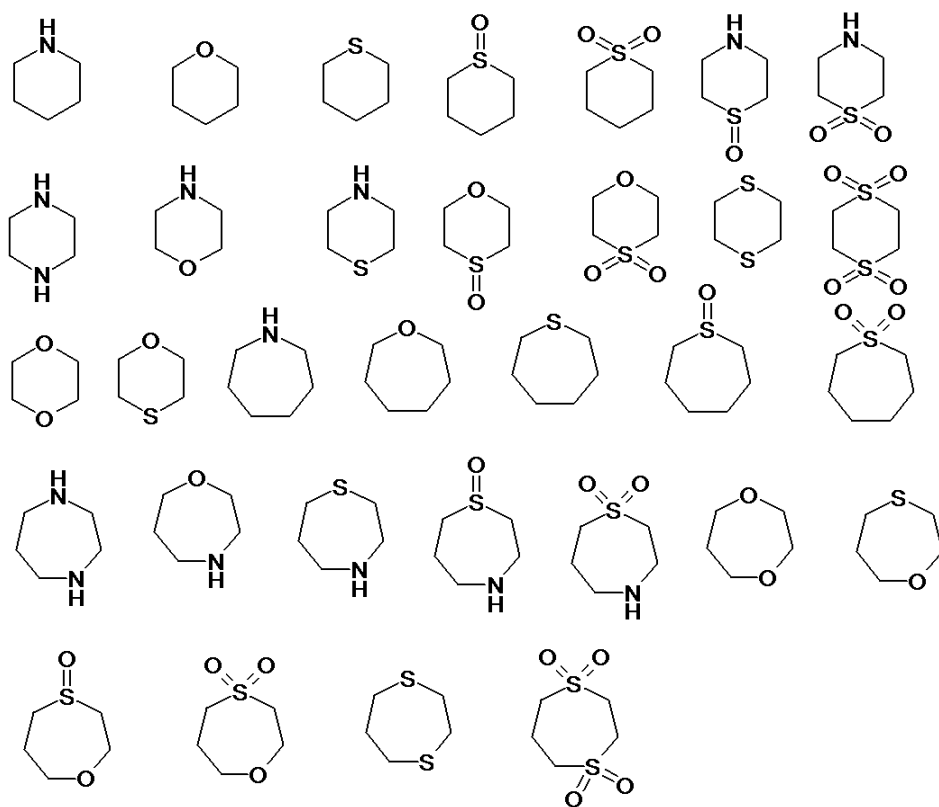
30

40

50

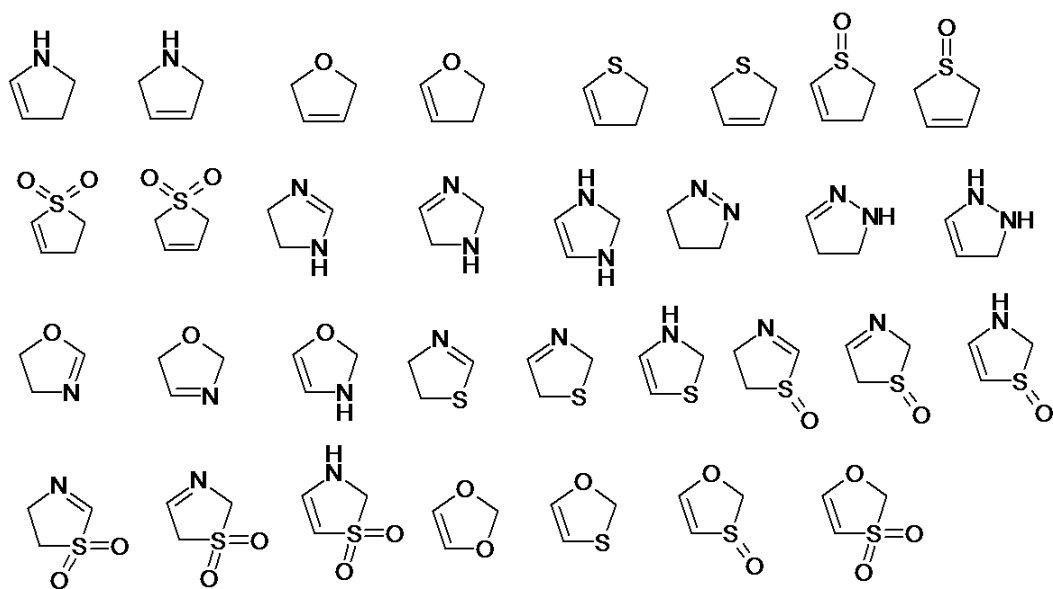
【 0 0 4 4 】

【 化 1 6 】



10

20

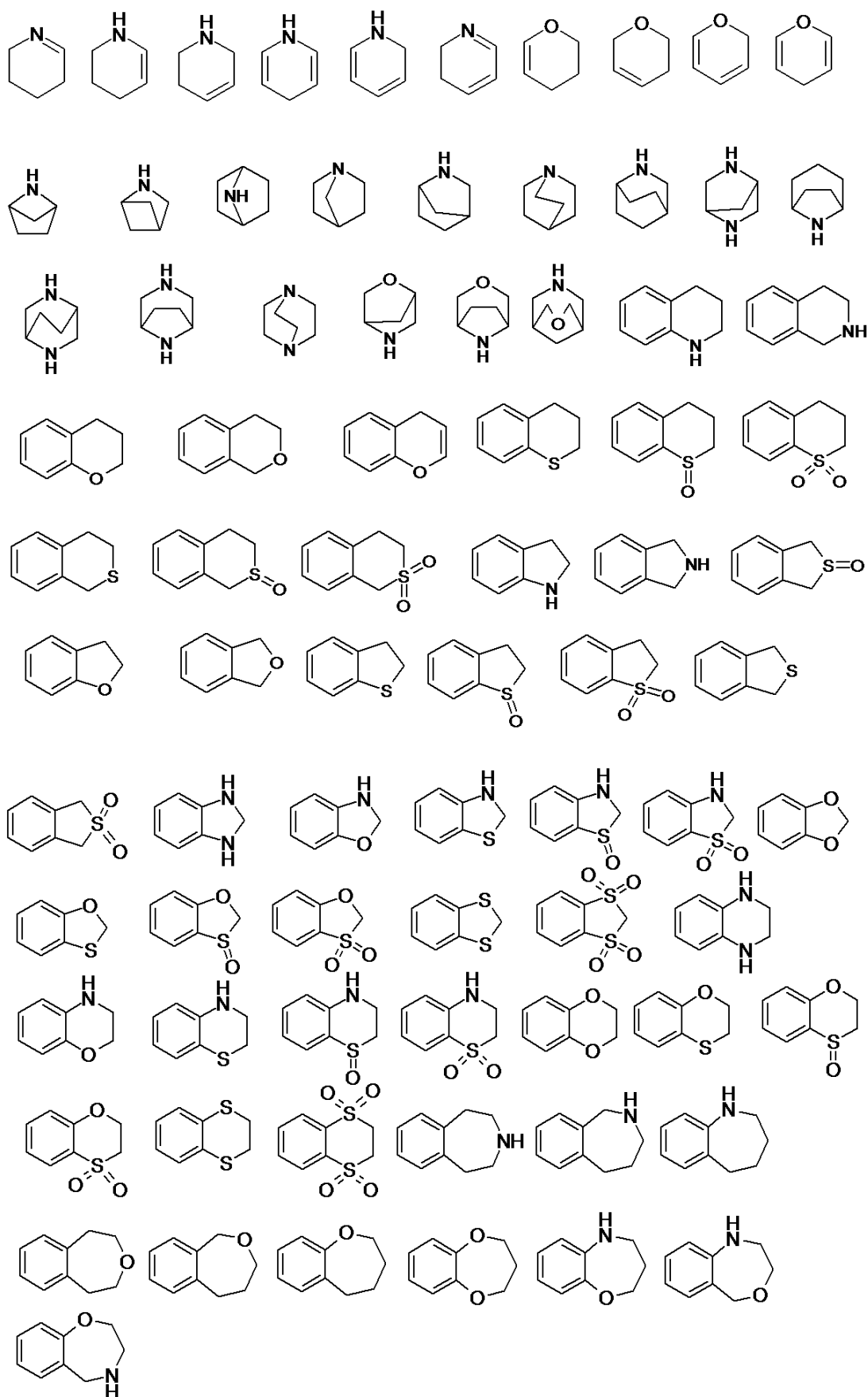


30

【 0 0 4 5 】

40

【化 1 7】



【 0 0 4 6 】

ア リ ー ル :

本明細書で単独又は別の基と組み合わせて使用する用語「アリール」は、6個の炭素原

10

20

30

40

50

子を含む炭素環式芳香族基であって、芳香族、飽和又は不飽和であってよい第2の5又は6員炭素環式基にさらに縮合していてもよい基を表す。アリールとしては、限定するものではないが、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルが挙げられる。

ヘテロアリール：

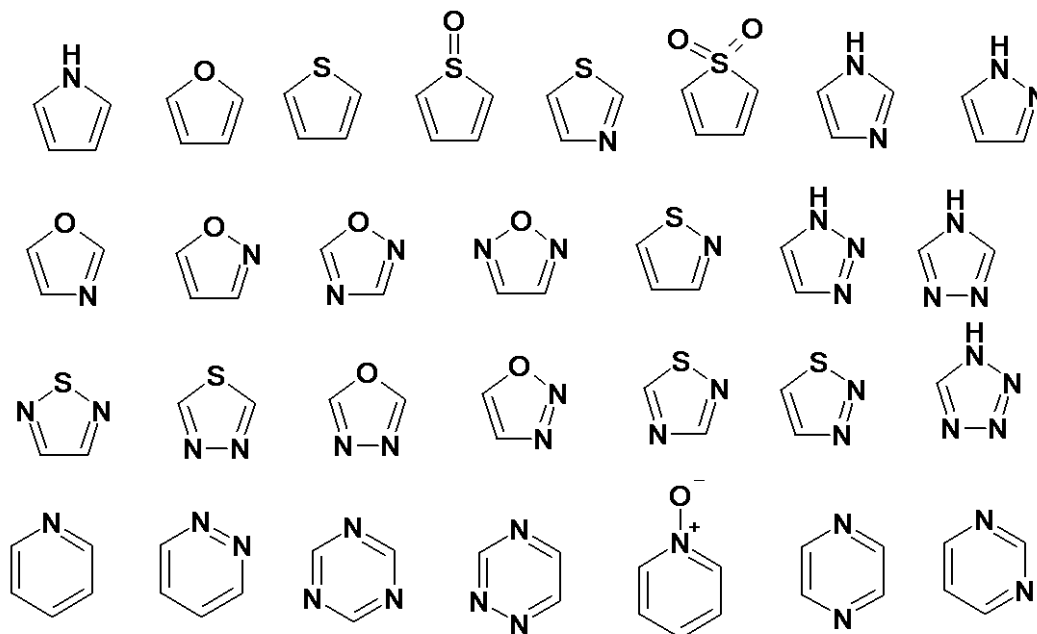
用語「ヘテロアリール」は、N、O又はS(O)_r (r=0、1又は2) から選択される1個以上のヘテロ原子を含有し、5～10個の環原子から成る単環式又は二環式環系であって、ヘテロ原子の少なくとも1個が芳香環の一部である環系を意味する。用語「ヘテロアリール」には、全ての可能な異性形が含まれるよう意図される。本発明に好ましいヘテロアリールは、4個までのヘテロ原子及び少なくとも1つの5又は6員環、さらに好ましくは少なくとも1つの6員環を含む。

10

従って、用語「ヘテロアリール」には、下記例示構造が含まれる。なお、各形は、適切な原子価が維持される限りいずれの原子にも共有結合を介して付着され得るので、ラジカルとして描写していない。

【0047】

【化18】

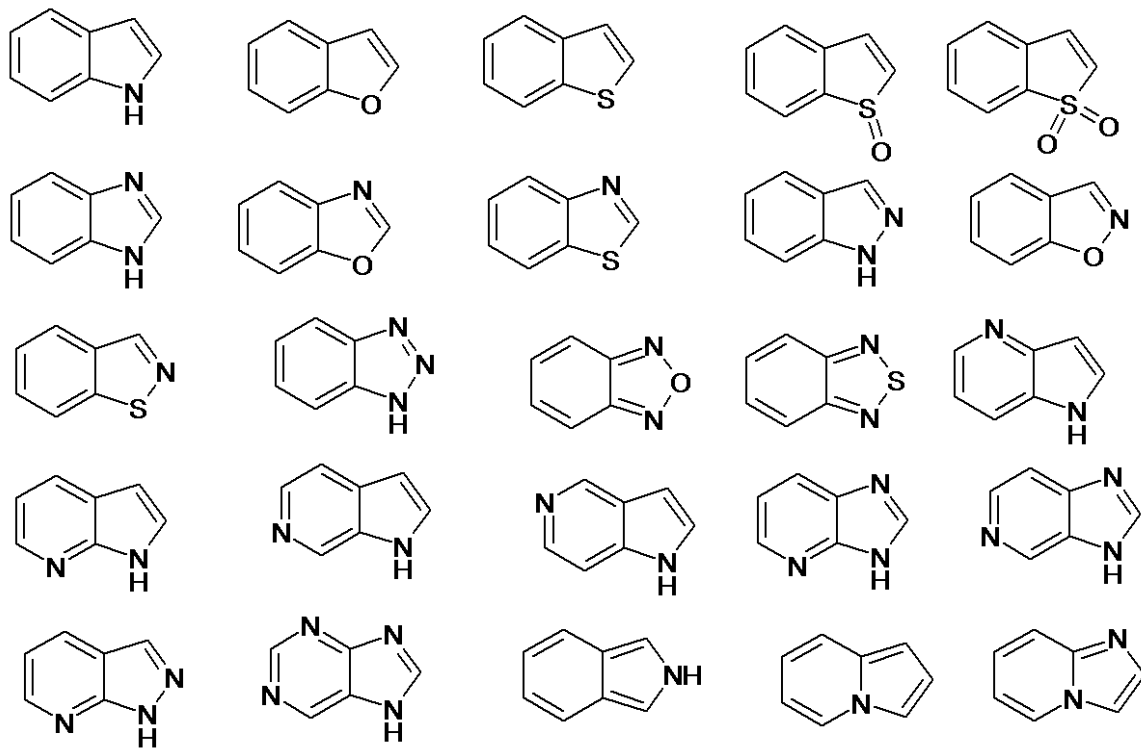


20

30

【0048】

【化 19】

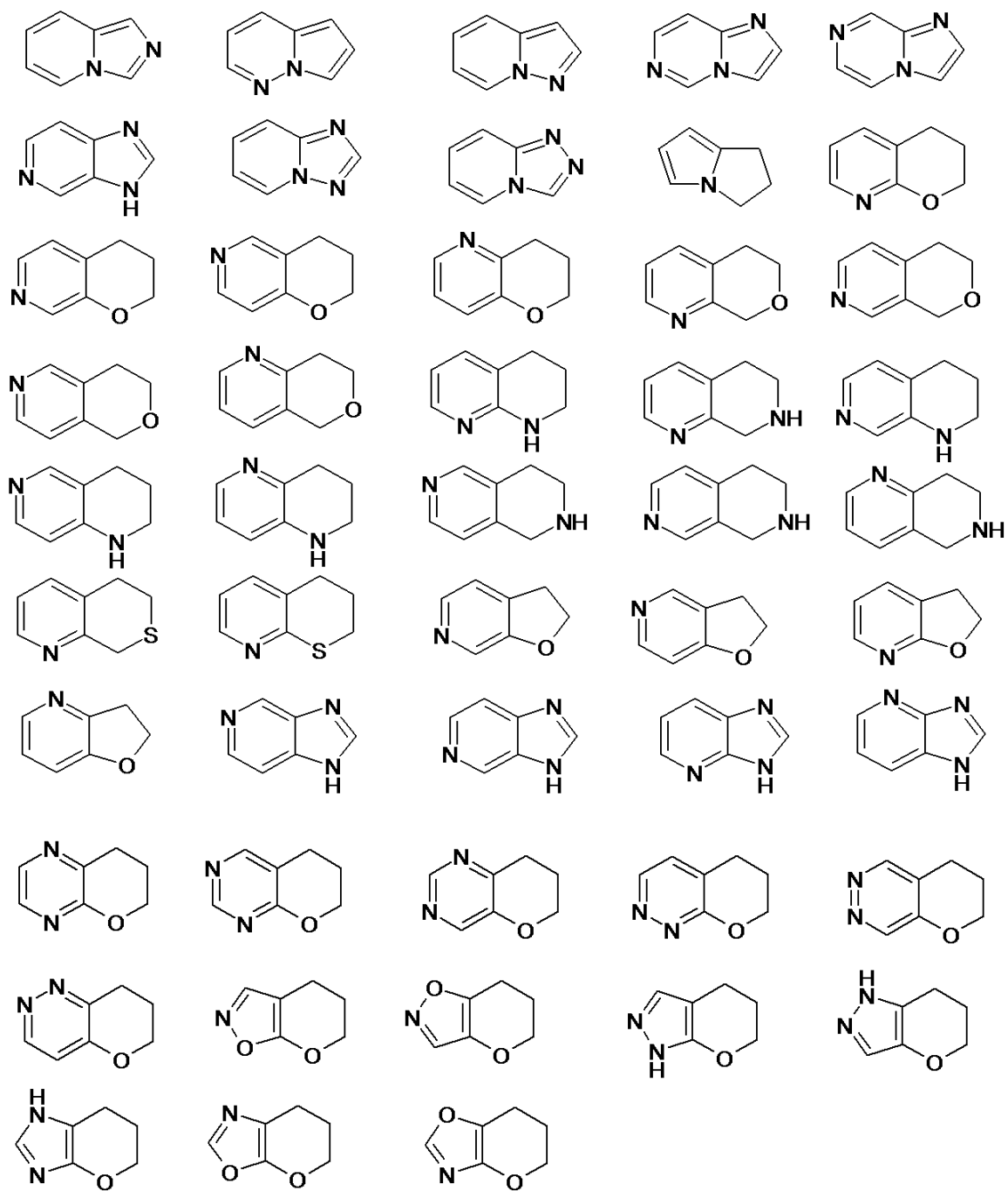


10

20

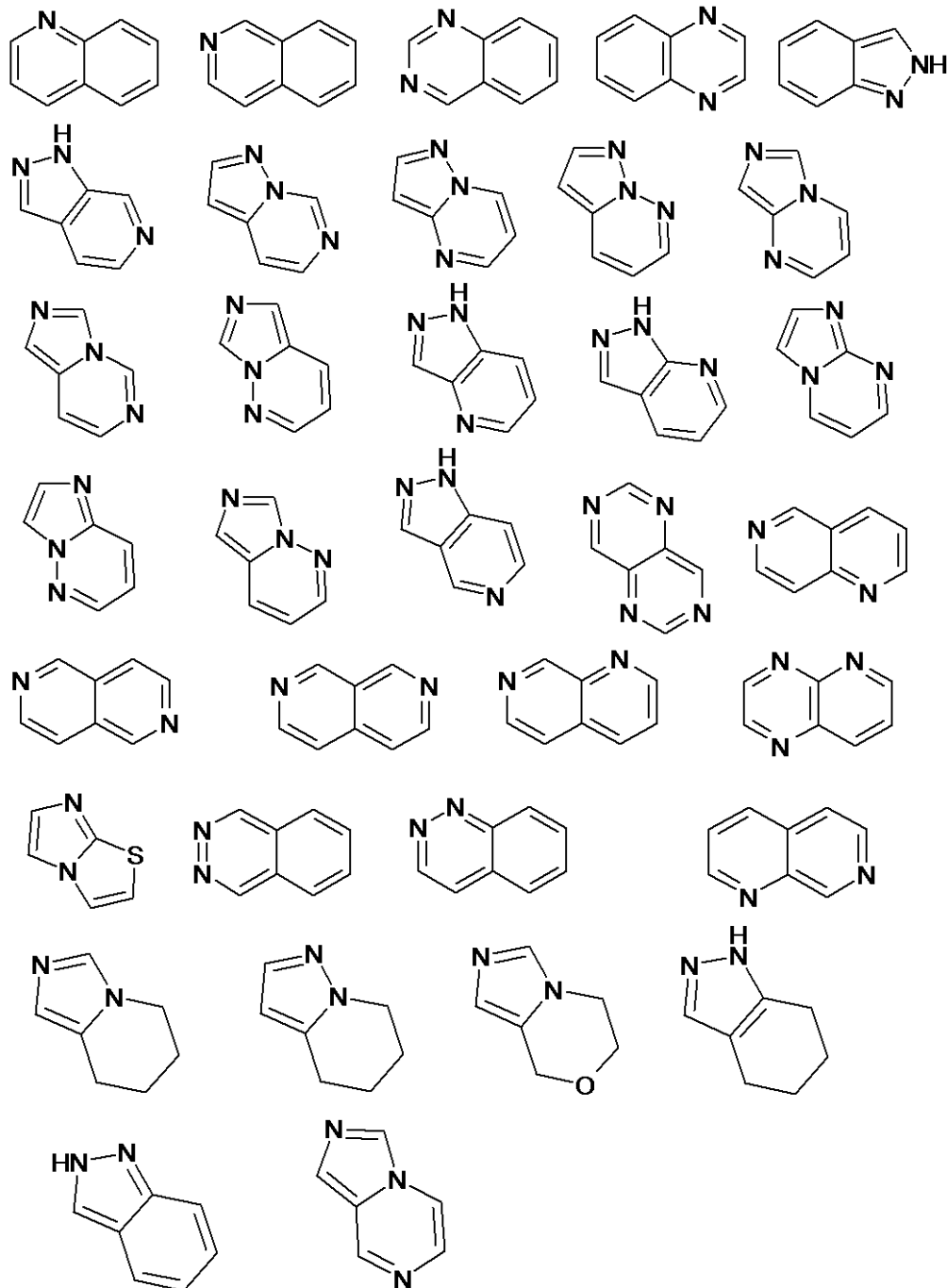
【 0 0 4 9 】

【化 20】



【 0 0 5 0 】

【化 2 1】



【0051】

上記用語の多くは、式又は基の定義で繰り返し使用可能であり、いずれの場合も互いに独立に上記意味の1つを有する。

【0052】

調製方法

原則的に既知の合成方法を用いて本発明の化合物を得ることができる。以下にさらに詳細に記載する本発明の下記方法で化合物を得るのが好ましい。

下記スキームは、例として一般式(1)の化合物及び対応する中間化合物をどのように製造するかを一般的に示すものとする。スキームの脈絡の中で特に定義のない限り、略された置換基は、上記定義どおりであり得る。略記のリストについては下記を参照されたい。

スキーム1

【0053】

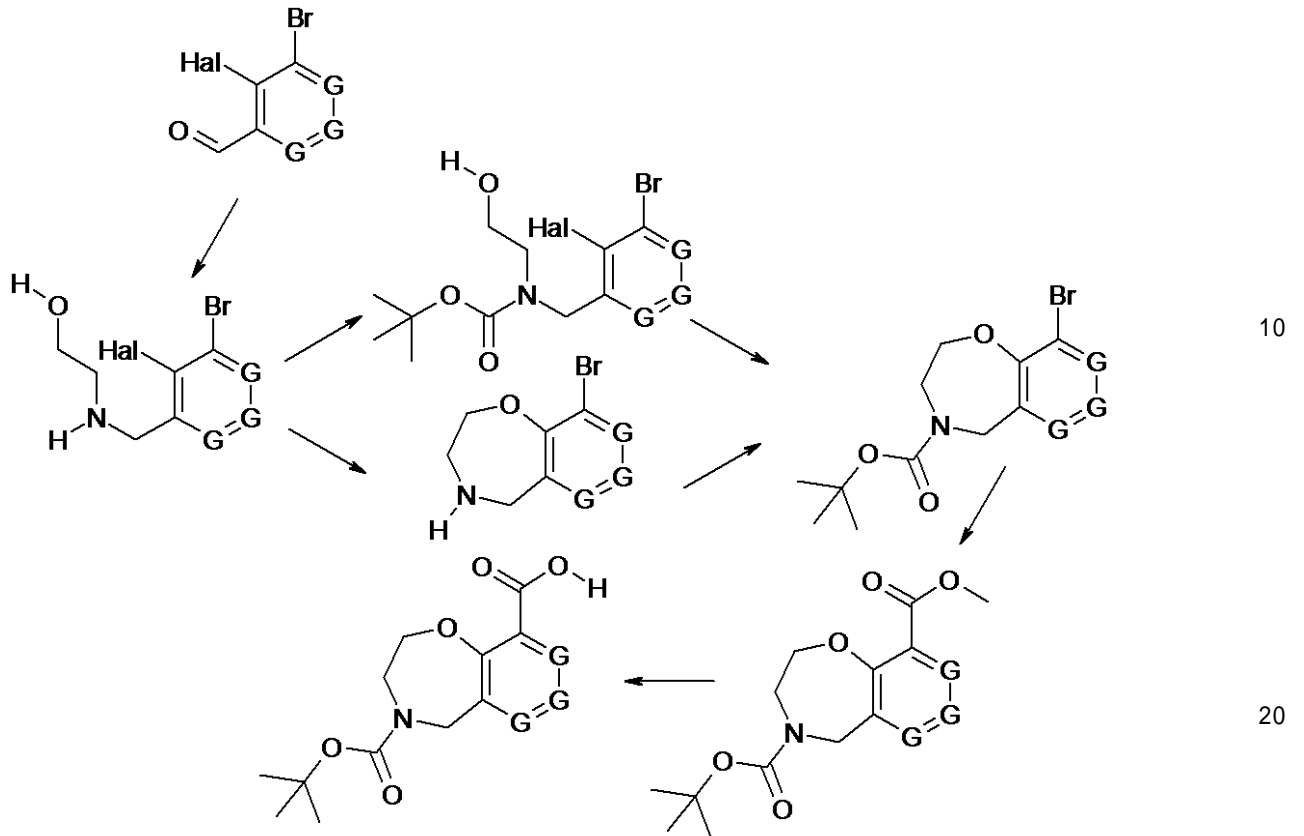
10

20

30

40

【化 2 2】



【 0 0 5 4】

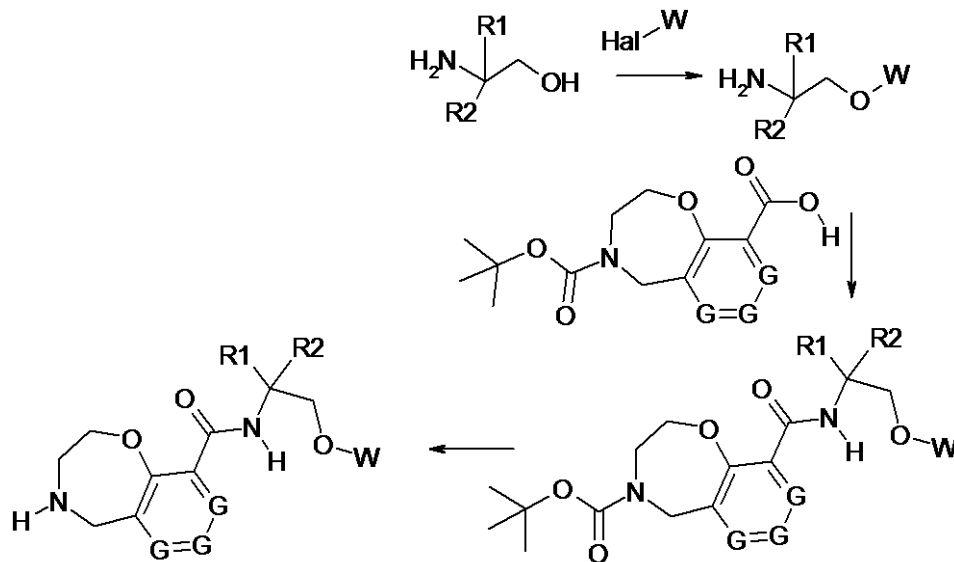
スキーム1中、Hal=ハロゲン。

スキーム1：最初の工程でアルデヒドは、1,2-ジクロロエタン等の適切な溶媒中、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の適切な還元剤の存在下で2-アミノエタノールによる還元的アミノ化を受ける。結果として生じるアミンを、1,2-ジクロロエタン等の適切な溶媒中、塩基(例えばTEA)の存在下で二炭酸ジ-tert-ブチルを用いてBoc保護する。DMF等の適切な溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基による処理によって分子内エーテル形成を達成する。或いは、工程の順序を逆にして、Boc保護前にエーテル形成を行なってよい。適切なアルコール溶媒(例えばMeOH)中、触媒(例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II))、塩基(例えばTEA)の存在下、高い二酸化炭素圧及び高温下で臭化物をエステルに変換する。THF/水中で水酸化リチウムを用いてエステル加水分解を行なう。2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステルは、WO2008108445に記載どおりに調製可能である。

スキーム2

【 0 0 5 5】

【化 2 3】



10

【 0 0 5 6】

スキーム2中、Hal=ハロゲン。

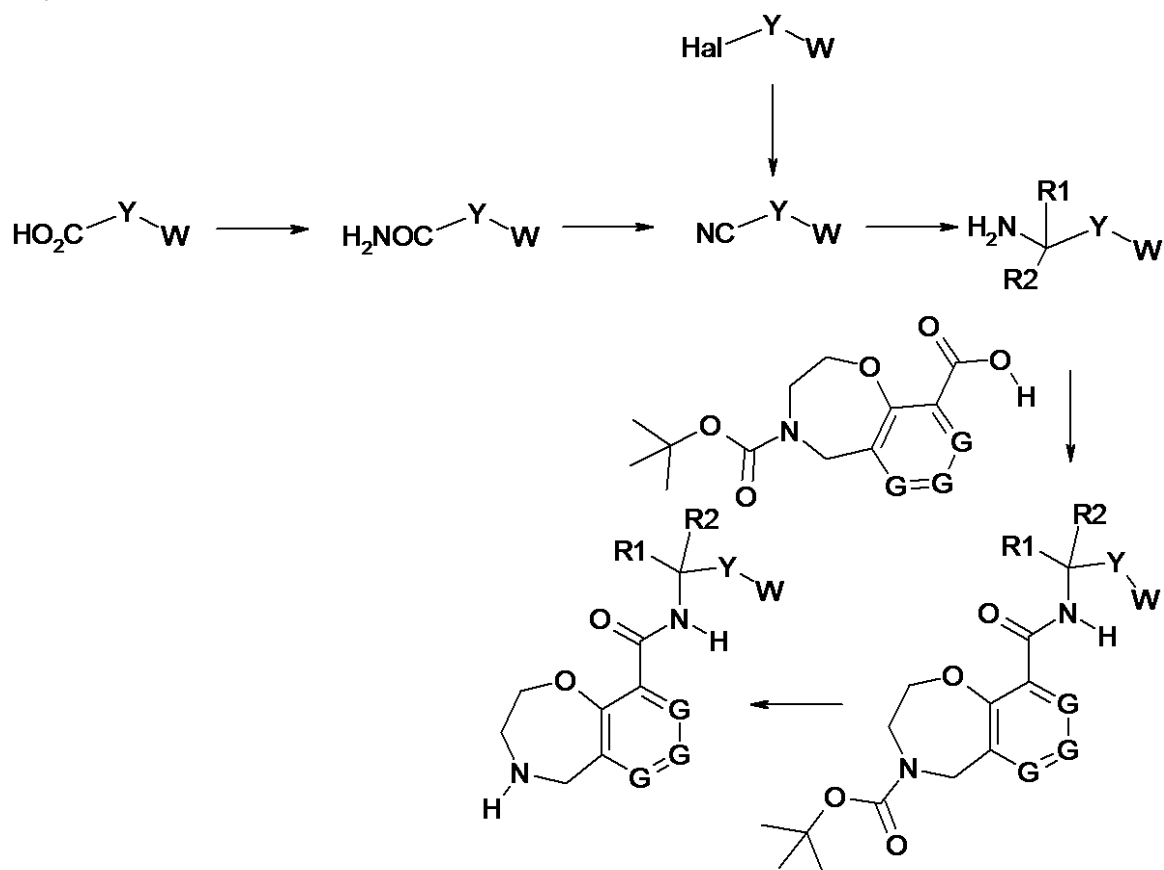
スキーム2：最初の工程でジオキサン等の適切な溶媒中、水素化ナトリウム等の適切な塩基の存在下でアミノアルコールをハロゲン化物と反応させてアミノエーテルを調製する。アミノエーテルをDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で適切なカルボン酸と結合させる。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

20

スキーム3

【 0 0 5 7】

【化 2 4】



【0058】

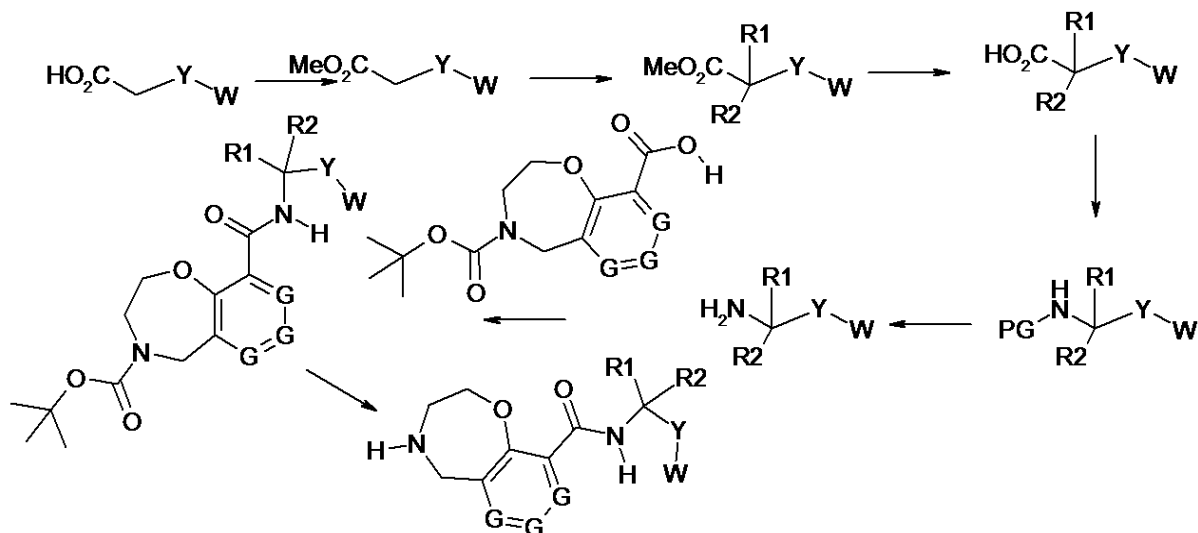
スキーム3中、Hal=ハロゲン。

スキーム3：最初の工程で、THF等の適切な溶媒中、1,1'-カルボニルジイミダゾールの存在下でカルボン酸を水酸化アンモニウムと結合させる。DCM等の適切な溶媒中でパーゼス試薬を用いるか又はDCM等の適切な溶媒中で無水トリフルオロ酢酸及びピリジンを用いて一級アミド官能基をニトリル官能基に変換する。或いは、DMF又はN,N-ジメチル-アセトアミド等の適切な溶媒中で高温にてパラジウム源(例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-ジクロロパラジウム(II))、ホスフィン(例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、任意選択的に亜鉛の存在下でのシアン化亜鉛による処理によってハロゲン置換誘導体をニトリルに変換する。ニトリルをTHF等の適切な溶媒中で塩化セリウム(III)及びアルキルリチウム(J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-452)と反応させるか或いは高温でトルエン等の適切な溶媒中でグリニャール試薬と反応させる。結果として生じるアミンをDCM又はDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で適切なカルボン酸と結合させる。Wが R^3 =ハロゲンで置換されている場合、該基は、DMF等の適切な溶媒中で高温にてパラジウム源(例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体)の存在下でのスタンナン又はボロン酸又はトリフルオロボレート又はボロキシンの存在下での処理によって置換可能である。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。或いは、DCM等の適切な溶媒中、塩基(例えば2,6-ルチジン)の存在下でシリル化剤(例えばtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート)による処理後、THF等の適切な溶媒中でフッ化物源(例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド)との反応によってBoc除去を達成する。

スキーム4

【 0 0 5 9 】

【 化 2 5 】



10

【 0 0 6 0 】

スキーム4中、PG=下記文献に概説されているようなアミノ官能基用保護基：Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006).

20

好ましい保護基は4-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル-である。

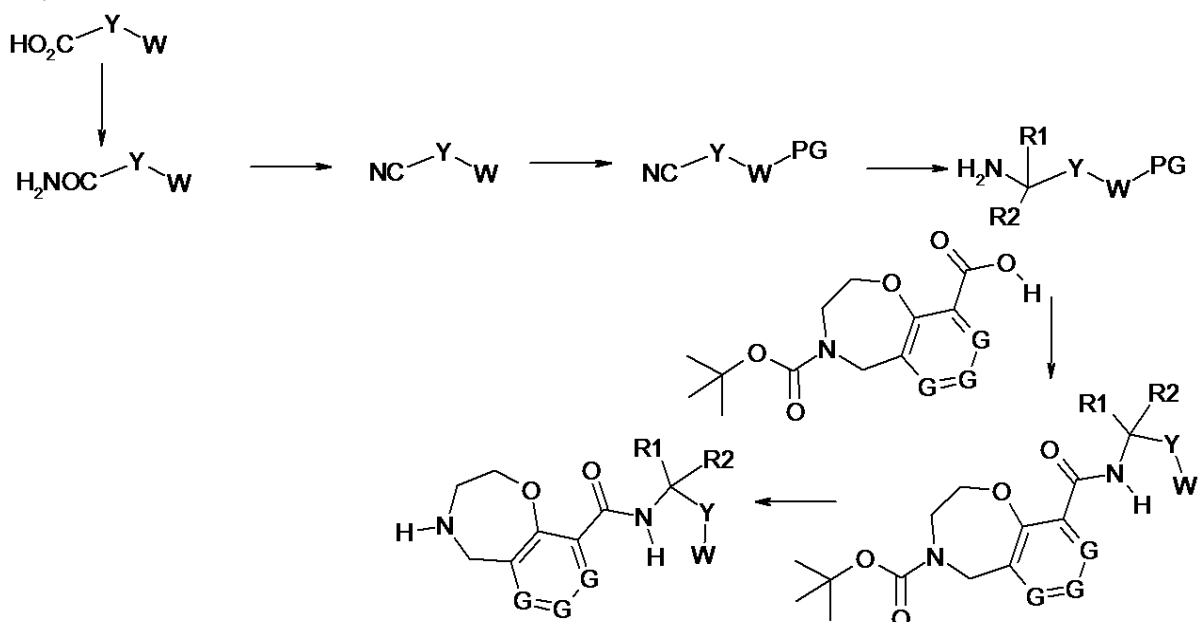
スキーム4：最初の工程で、カルボン酸を対応エステルに変換する(例えばDCM/MeOH中でトリメチルシリルジアゾメタンを用いて)。エステルをTHF等の適切な溶媒中での塩基(例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド)による処理後、アルキル化剤(例えばヨードメタン)で処理してビスアルキル化する。THF及び水等の適切な溶媒中、塩基(例えば水酸化リチウム)を用いてビスアルキル化エステルをカルボン酸に加水分解する。カルボン酸をトルエン等の適切な溶媒中、高温にてジフェニルホスホリルアジド、塩基(例えばTEA)及びアルコール(例えば4-メトキシベンジルアルコール)で処理する。DCM等の適切な溶媒中、TFAで4-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル保護基を脱保護する。DCM又はDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下

30

スキーム5

【 0 0 6 1 】

【化 2 6】



10

【 0 0 6 2】

スキーム5中、PG=下記文献に概説されているようなヘテロアリール又はヘテロシクリル窒素用保護基：Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006)。

20

好ましい保護基はトリメチルシリルエトキシメチル-である。

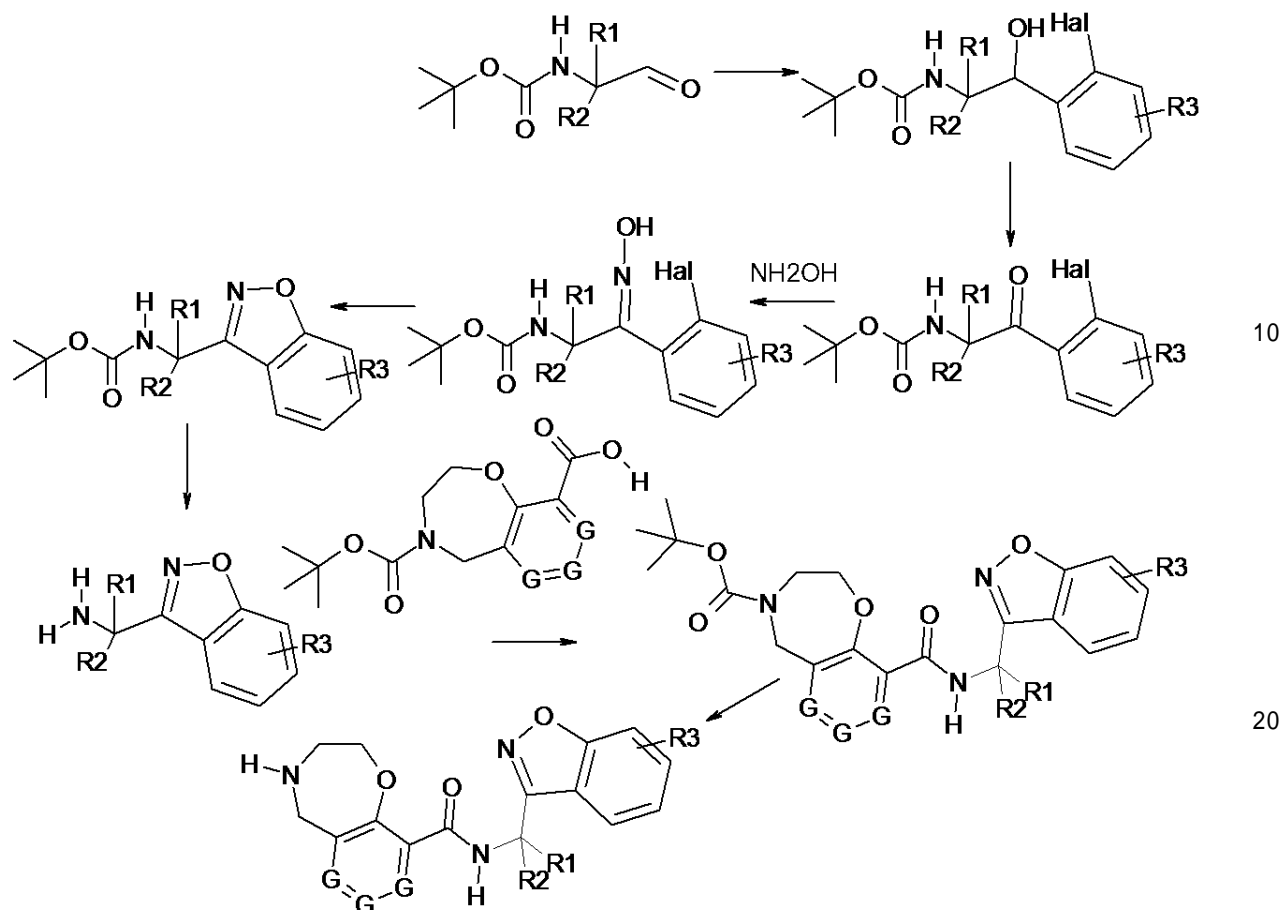
スキーム5：最初の工程で、THF等の適切な溶媒中、1,1'-カルボニルジイミダゾールの存在下でカルボン酸を水酸化アンモニウムと結合させる。DCM等の適切な溶媒中でバージェス試薬を用いて一級アミド官能基をニトリル官能基に変換する。DMF等の適切な溶媒中で2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド、塩基(例えば水素化ナトリウム)との反応によってトリメチルシリルエトキシメチル保護基を取り付ける。この保護ニトリル化合物をTHF等の適切な溶媒中で塩化セリウム(III)及びアルキルリチウム(J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-452)と反応させるか、或いはトルエン等の適切な溶媒中で高温にてグリニャール試薬と反応させる。結果として生じるアミンをDCM又はDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で適切な酸と結合させる。トリメチルシリルエトキシメチル保護基をテトラブチルアンモニウムフルオリド及びエチレンジアミンで除去する。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

30

スキーム6

【 0 0 6 3】

【化 27】



【0064】

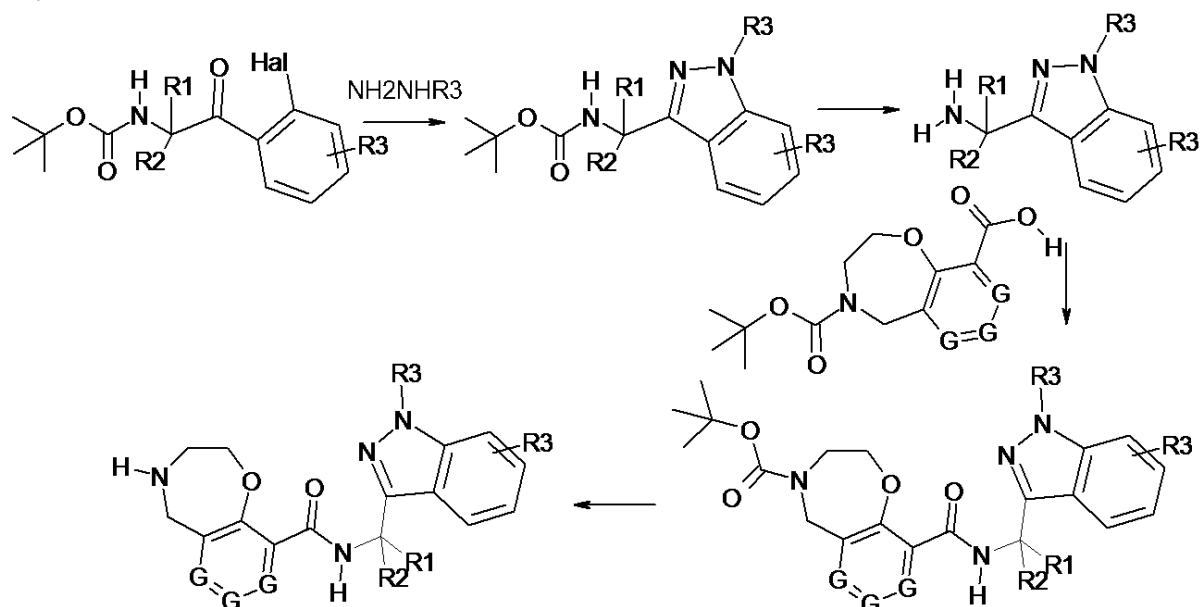
スキーム6中、Hal=ハロゲン。

スキーム6：最初の工程で、THF中等の適切な溶媒中で低温にてアルデヒドをオルトメタル化(ortho-metallated)ハライドと反応させてアルコールを得、これをDCM中でデス・マーチン・ペルヨージナンを用いてケトンに酸化する。ケトンを経由して適切な溶媒中、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理してオキシムに変換する。THF等の適切な溶媒中での塩基(例えばカリウムtert-ブトキシド)との反応が、任意に1つ以上のR³で置換されていてもよいベンゾイソオキサゾールを生じさせる。ジオキサソ、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。結果として生じるアミンをDCM又はDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で酸と結合させる。ジオキサソ、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

スキーム7

【0065】

【化28】



10

【0066】

スキーム7中、Hal=ハロゲン； $R^3=W$ について定義したとおりの置換基。

スキーム7：前述のケトン、エタノール等の適切な溶媒中で高温にて任意に置換されていてもよいヒドラジンで処理して、任意に1つ以上の R^3 で置換されていてもよい1H-インダゾールに変換する。 R^3 =ハロゲンの場合、該基は、DMF等の適切な溶媒中で高温にてパラジウム源(例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(ii)ジクロリド)、塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下でのボロン酸による処理によって置換可能である。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。結果として生じるアミンをDCM又はDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で酸と結合させる。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

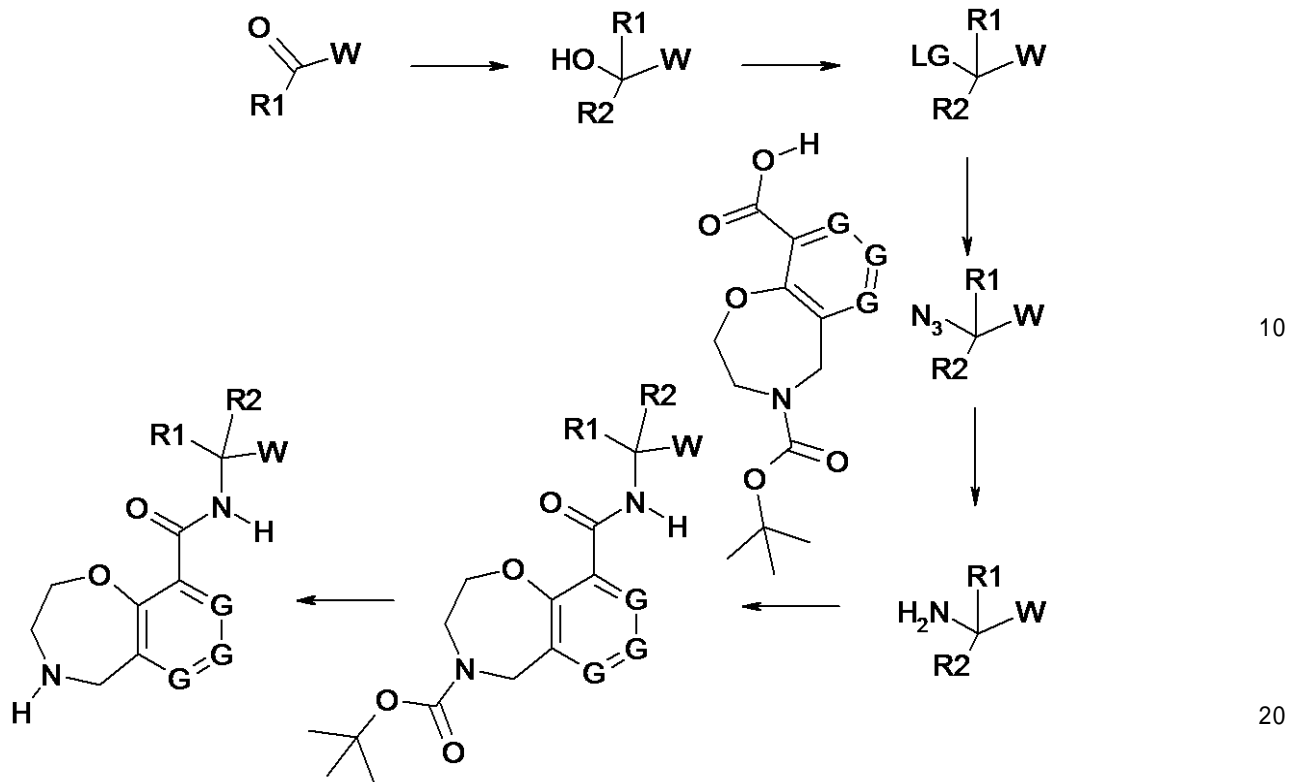
20

30

スキーム8

【0067】

【化 2 9】



【 0 0 6 8】

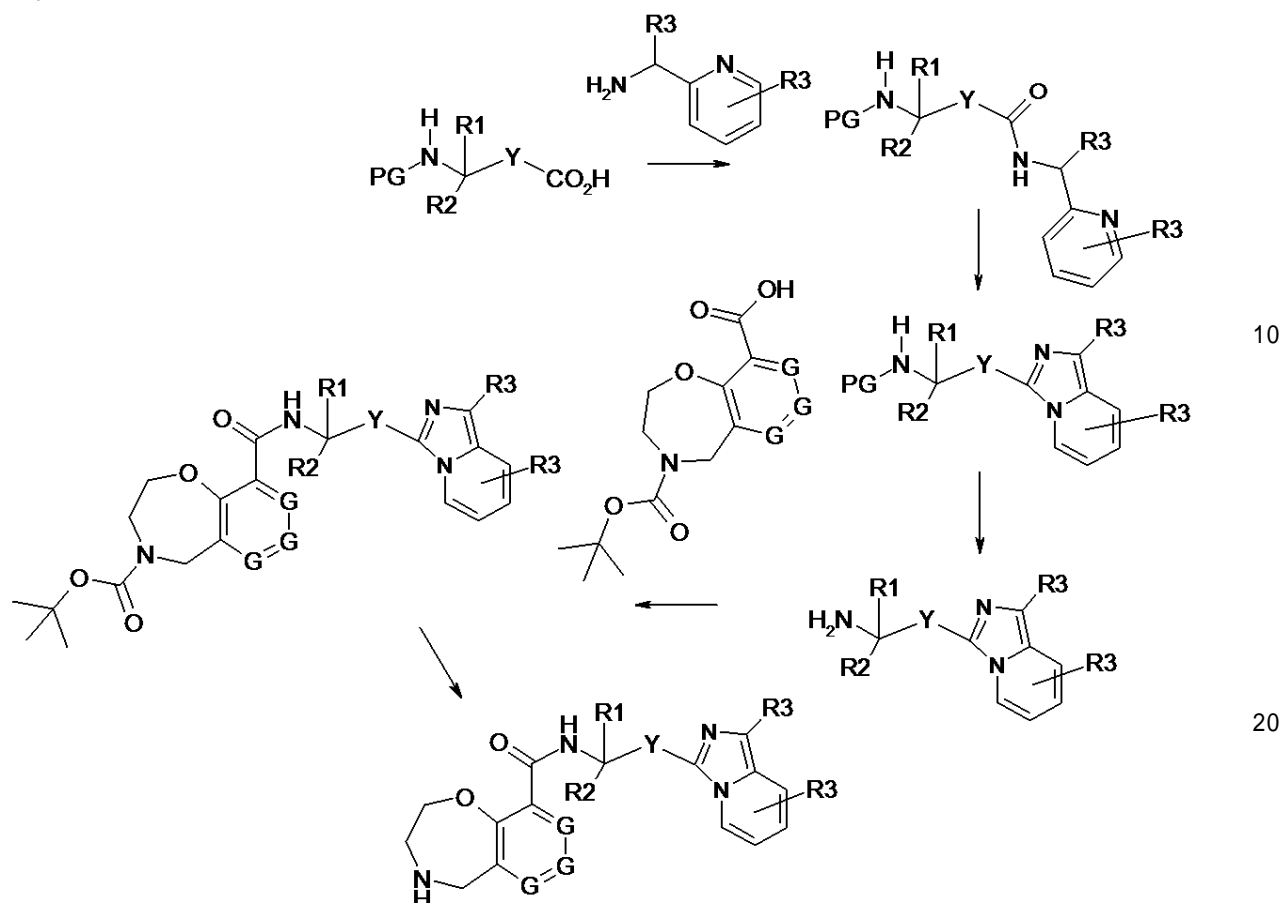
スキーム8中、Hal=ハロゲン；LG=スルホン酸エステル又はハロゲン

スキーム8：最初の工程で、ケトンにTHF等の適切な溶媒中でグリニャール試薬等の適切な有機金属試薬と反応させてアルコールを得、これをTHF等の適切な溶媒中、スルホンクロリド(例えばメタンスルホンクロリド)、塩基(例えばトリエチルアミン)で処理して、スルホン酸エステル等の脱離基に変換する。この脱離基をDMF中でアジ化ナトリウムと置き換えてアジ化物を得る。EtOAc等の適切な溶媒中、パラジウムの存在下での水素化によってアジ化物還元を行なう。結果として生じるアミンをTHF又はDMF又はDCM等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で適切なカルボン酸と結合させる。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

スキーム9

【 0 0 6 9】

【化 3 0】



【 0 0 7 0】

スキーム9中、PG=下記文献に概説されているようなアミノ官能基用保護基：Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006)。

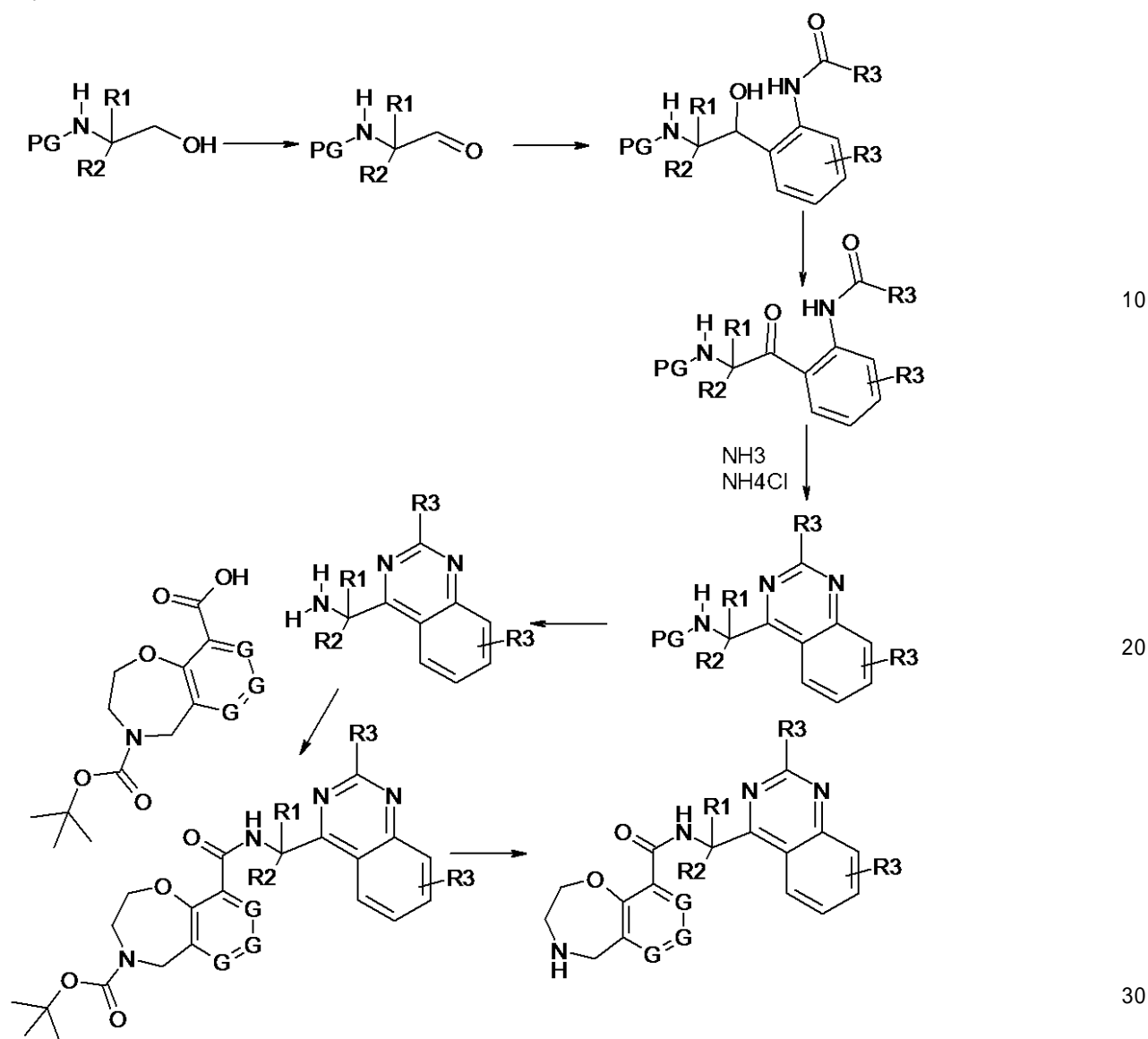
好ましい保護基はtert-ブトキシカルボニル-、ベンジルオキシカルボニル-及び9-フルオレニルメトキシカルボニル-である。R₃=Wについて定義したとおりの置換基。

スキーム9：最初の工程で、THF又はDCM等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばTBTU又はHATU)及び塩基(例えばTEA)の存在下でカルボン酸を2-(アミノメチル)置換ピリジンと結合させる。DCM等の適切な溶媒中でバージェス試薬を用いるか又は高温でオキシ塩化リン及びDMFを用いて縮合を達成する。エチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いてtert-ブトキシカルボニル保護基を除去し、一方でMeOH及び水等の適切な溶媒中で触媒(例えばパラジウム炭素)の存在下での水素化によりベンジルオキシカルボニル-を除去する。結果として生じるアミンをTHF又はDCM等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU)及び塩基(例えばTEA)の存在下で適切なカルボン酸と結合させる。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

スキーム10

【 0 0 7 1】

【化 3 1】



【 0 0 7 2 】

スキーム10中、PG=下記文献に概説されているようなアミン官能基用保護基：Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006)。

好ましい保護基はtert-ブトキシカルボニル-である。

R3=上記定義どおりの置換基。

スキーム10：最初の工程で、DCM中でデス・マーチン・ペルヨージナンを用いてアルコールをアルデヒドに酸化する。アルデヒドを、対応2-ハロアセトアニリドからハロゲン-金属交換により調製したオルトメタル化アセトアニリドと、THF等の適切な溶媒中で低温にて反応させてアルコールを得、これをDCM中でデス・マーチン・ペルヨージナンによりケトンに酸化する。ケトンにメタノール等の適切な溶媒中で高温にてアンモニア及び塩化アンモニウムで処理して、任意に1つ以上のR3で置換されていてもよいキノゾリンに変換する。結果として生じる生成物がBoc保護されているときは、ジオキサン、メタノール又はエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いて脱保護を達成する。或いは、水及びメタノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。結果として生じるアミンをDCM又はDMF等の適切な溶媒中、カップリング剤(例えばHATU又はTBTU)及び塩基(例えばTEA又はDIPEA)の存在下で適切なカルボン酸と結合させる。ジオキサン、メタノール若しくはエチルエーテル等の適切な溶媒中で塩酸を用いるか又はジクロロメタン等の適切な溶媒中でトリフルオロ酢酸を用いてBoc保護基を脱保護する。或いは、水及びメタ

40

50

ノール等の適切な溶媒中で高温に加熱することによってBoc開裂を行なう。

【0073】

治療方法

適応症

本発明は、疾患又は医学的状態の治療及び／又は予防のための式(1)の化合物の使用に関する。

本発明は、SSTR4受容体の活性化が、症状の改善を含めた治療利益である疾患及び／又は状態の予防及び／又は治療、例えば、限定するものではないが、あらゆる種類の疼痛及び／又は炎症性疾患及び／又は関連状態の治療及び／又は予防等に役立つ式(1)の化合物又はその医薬的に許容される塩に関する。

10

さらなる態様では、本発明は、薬物として使用するための本発明の上記一般式(1)の化合物又はその医薬的に許容される塩を包含する。

【0074】

薬理学的効果を考慮すると、本物質は、下記

- (1)急性疼痛、例えば歯痛、周術期及び術後疼痛、外傷痛、筋肉痛、熱傷、日焼けに起因する疼痛、三叉神経痛、疝痛に起因する疼痛、並びに胃腸管又は子宮の痙攣；捻挫等
- (2)内蔵痛、例えば慢性骨盤痛、婦人科疼痛、月経前及び月経中の疼痛、膵炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎、腎疝痛、胆嚢炎、前立腺炎、狭心症に起因する疼痛、過敏性腸、非潰瘍性ディスペプシア及び胃炎に起因する疼痛、前立腺炎、非心臓性胸部痛並びに心筋虚血及び心筋梗塞に起因する疼痛等；
- (3)神経障害性疼痛、例えば腰仙部神経根障害、腰背部痛、股関節痛、下肢痛、非ヘルペス性神経痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、神経損傷誘発性疼痛、後天性免疫不全症候群(AIDS)関連神経障害性疼痛、頭部外傷、毒素及び化学療法が引き起こした神経損傷、幻肢痛、多発性硬化症、神経根引抜き損傷、有痛性外傷性単神経障害、有痛性多発神経障害、視床痛症候群、脳卒中後疼痛、中枢神経系損傷、術後疼痛、手根管症候群、三叉神経痛、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、断端痛、反復運動痛、神経障害性疼痛随伴性痛覚過敏及びアロディニア、アルコール依存症及び他の薬物誘発性疼痛等；
- (4)例えば変形性関節症、関節リウマチ、炎症性関節症、リウマチ熱、腱滑膜炎、滑液包炎、腱炎、痛風及び痛風性関節炎、外傷性関節炎、外陰部痛、筋肉及び筋膜への損傷、筋肉及び筋膜炎の疾患、若年性関節炎、脊椎炎、乾癬性関節炎、筋炎(myositis)、歯科疾患、インフルエンザその他のウイルス感染症、例えば感冒、全身性エリテマトーデス等の疾患に関連する炎症性疼痛／受容体媒介疼痛又は熱傷に起因する疼痛；
- (5)例えばリンパ性又は骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、リンパ肉芽腫症、リンパ肉腫、固形悪性腫瘍及び広範な転移等のがんに伴随する腫瘍疼痛；
- (6)種々起源の頭痛疾患、例えば群発性頭痛、片頭痛(前兆有り又は無し)及び緊張性頭痛等；
- (7)複合性局所疼痛症候群I型及びII型のような交感神経的に維持される疼痛；
- (8)混合起源の有痛状態、例えば腰痛を含めた慢性腰背部痛、又は線維筋痛、坐骨神経痛、子宮内膜症、腎臓結石等の治療に適している。

20

30

40

【0075】

本化合物は下記の治療にも適している。

- (9)皮膚及び粘膜の炎症性及び／又は浮腫性疾患、例えばアレルギー性及び非アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、熱傷、日焼け、細菌性炎症、化学又は天然物質(植物、昆虫、虫刺症)によって誘発された刺激作用及び炎症、そう痒；歯肉の炎症、熱傷に起因する外傷後の浮腫、血管性浮腫又はぶどう膜炎；
- (10)炎症関連の血管及び心臓疾患、例えば動脈硬化症(心臓移植動脈硬化症、結節性汎動脈炎(panarteritis nodosa)、結節性動脈周囲炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、巨細胞動脈炎、再灌流傷害及び結節性紅斑、血栓症(例えば深部静脈血栓症、腎臓、肝臓、門脈血栓症)を含めて)；冠動脈疾患、動脈瘤、血管性拒絶反応、心筋梗塞、塞栓症、脳

50

卒中、血栓症（静脈血栓症を含めて）、狭心症（不安定狭心症を含めて）、冠動脈プラーク炎症、細菌誘発性炎症（クラミジア誘発性炎症を含めて）、ウイルス誘発性炎症、及び外科手技、例えば血管移植術（冠動脈バイパス術を含めて）、血行再建手技（血管形成術、ステント留置術、動脈内膜切除術、又は動脈、静脈及び毛細血管と関わる他の侵襲的手技を含めて）、動脈再狭窄に付随する炎症；

(11) 気道及び肺の疾患、例えば気管支喘息（アレルギー性喘息（アトピー性及び非アトピー性）を含めて）並びに運動時の気管支痙攣、職業的に誘発された喘息、既存喘息のウイルス性又は細菌性増悪及び他の非アレルギー誘発性喘息疾患；慢性気管支炎及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）（肺気腫を含めて）、慢性気管支炎又は慢性閉塞性気管支炎のウイルス性又は細菌性増悪、急性成人呼吸促迫症候群（ARDS）、気管支炎、肺炎症、アレルギー性鼻炎（季節性及び一年中）、血管運動性鼻炎及び肺内のダストに起因する疾患、例えばアルミニウム肺症、炭粉症、石綿肺、珪肺症、鉄沈着症、珪肺、タバコ症及び綿肺症等、外因性アレルギー性肺炎、肺線維症、気管支拡張症、肺疾患（1アンチトリプシン欠損症及び咳を含めて）等に関連する炎症性変化；

(12) 胃腸管の炎症性疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、膵炎を含めて）；

(13) 耳、鼻、口及び喉の炎症関連疾患、例えばインフルエンザ及びウイルス／細菌感染症、例えば普通感冒、アレルギー性鼻炎（季節性及び通年性）、咽頭炎、扁桃炎、歯肉炎、喉頭炎、副鼻腔炎、及び血管運動性鼻炎、発熱、枯草熱、甲状腺炎、耳炎、歯痛のような歯科状態、周術期及び術後状態、三叉神経痛、ぶどう膜炎；虹彩炎、アレルギー性角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、視神経炎、脈絡膜炎、緑内障及び交感性眼炎、並びにその疼痛；

(14) 糖尿病及びその影響（例えば糖尿病性脈管障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等）及び膵島炎における糖尿病の症状（例えば高血糖、多尿、タンパク尿並びに亜硝酸塩及びカリクレインの腎排泄増加）；Doan症候群及び起立性低血圧症；

(15) 敗血症及び細菌感染後又は外傷後の敗血症性ショック；

(16) 関節及び結合組織の炎症性疾患、例えば結合組織の血管疾患、捻挫及び骨折、並びに炎症症状を伴う筋骨格疾患、例えば急性リウマチ熱、リウマチ性多発筋痛症、反応性関節炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、さらに変形性関節症、並びに他起源の結合組織の炎症、並びに全ての起源の膠原病、例えば全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スチル病又はフェルティ症候群；並びに血管疾患、例えば結節性汎動脈炎、結節性多発性関節炎、結節性動脈周囲炎、側頭動脈炎、ウェグナー肉芽腫症、巨細胞動脈炎、動脈硬化症及び結節性紅斑；

(17) 中枢神経系の疾患及び中枢神経系への損傷、例えば脳浮腫等並びに精神疾患、例えばうつ病の治療及び予防、並びにてんかんの治療及び予防のため；

(18) 胆管又は血管構造及び器官を含めた呼吸器、尿生殖器、胃腸の運動障害又は痙攣；

(19) 術後発熱；

(20) 動脈硬化症及び関連愁訴の治療及び予防のため；

(21) 尿生殖器管の疾患、例えば尿失禁及び関連愁訴、良性前立腺肥大症及び過活動膀胱、腎炎、膀胱炎（間質性膀胱炎）等の治療及び予防のため；

(22) 病的肥満及び関連愁訴の治療及び予防のため；

(23) 神経疾患、例えば脳浮腫及び血管浮腫、大脳性認知症、例えばパーキンソン病及びアルツハイマー病、老人性認知症等；多発性硬化症、てんかん、側頭葉てんかん、薬剤耐性てんかん、脳卒中、重症筋無力症、脳及び髄膜の感染症、例えば脳脊髄炎、髄膜炎、HIV並びに統合失調症、妄想性障害、自閉症、感情障害及びチック障害；

(24) 統合失調症、アルツハイマー病その他の神経障害及び精神障害に伴う認知障害。アルツハイマー病に関しては、一般式(I)の化合物は疾患修飾薬としても役立ち得る；

(25) 仕事関連疾患、例えば塵肺症（アルミニウム肺症、炭粉症、石綿肺、珪肺症、睫毛脱毛症（ptilosis）、鉄沈着症、珪肺、タバコ症及び綿肺症を含めて）；

(26) 良性及び悪性腫瘍及び新生物（がん、例えば結腸直腸がん、脳がん、骨がん、上皮細胞由来新生物（上皮癌）、例えば基底細胞癌、腺癌、胃腸がん、例えば口唇がん、口腔がん

10

20

30

40

50

、食道がん、大腸がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、胃腸脾管腫瘍、胃癌、肝臓がん、膀胱がん、脾臓がん、卵巣がん、頸部がん、肺がん、乳がん、皮膚がん、例えば扁平細胞及び基底細胞がん、前立腺がん、腎細胞癌、及び他の体全体の上皮細胞に作用する既知のがん；新生物、例えば胃腸がん、バレット食道、肝臓がん、膀胱がん、脾臓がん、卵巣がん、前立腺がん、頸部がん、肺がん、乳がん及び皮膚がん；腺腫細胞の増殖、甲状腺がん、GI腫瘍、肝胆管腺腫、肝がん、膀胱がん、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、胸腺腫、傍神経節腫、褐色細胞腫、上衣腫、白血病、例えば、好塩基球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫；腺腫性ポリープ、例えば家族性腺腫性ポリープ(FAP)並びにFAPのリスクがある患者のポリープの形成を予防すること。適切な使用には、先端巨大症、がん、関節炎、カルチノイド腫瘍、及び血管作動性腸ペプチド腫瘍の治療での使用を含めてよい；

10

(27)種々の他の病態及び状態、例えばてんかん、敗血症性ショック、例えば抗血液量減少及び/又は抗低血圧薬、敗血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大症及び過活動膀胱、腎炎、そう痒症、白斑症、呼吸器、尿生殖器、胃腸又は血管領域での内臓運動性の障害、創傷、アレルギー性皮膚反応、血管及び非血管性混合症候群、細菌感染又は外傷に付随する敗血症性ショック、中枢神経系損傷、組織損傷及び術後発熱、そう痒に付随する症候群；

(28)不安、うつ病、統合失調症、てんかん、注意欠陥及び活動亢進障害並びに神経変性疾患、例えば認知症、アルツハイマー病及びパーキンソン病。感情障害の治療には、双極性障害、例えば躁うつ病、極端な精神病性状態、例えば躁病及び行動安定化が求められている過剰な気分変動が含まれる。不安状態の治療には、全般性不安のみならず、社会不安、

20

(29)病的血管増殖、例えば血管新生、再狭窄、平滑筋増殖、上皮細胞増殖及び新血管出芽又は新血管新生の活性化を要求する状態を伴う疾患。血管新生疾患は、例えば年齢関連黄斑変性症又は外科手技、例えば血管形成術及びAVシャントに付随する血管増殖であり得る。他の可能な使用は、動脈硬化症、プラーク新血管新生、肥大型心筋症、心筋血管新生、弁膜症、心筋梗塞、冠側枝、脳側枝及び虚血肢の血管新生の治療である；

(30)哺乳動物の網膜及び/又は虹彩-毛様体の病的状態。該状態は、高眼圧(IOP)及び/又は深部眼球感染であり得る。治療可能な疾患は、例えば緑内障、間質性角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障及び結膜炎であり得る。眼に関連する他の疾患は、眼球及び角膜の血管新生状態、例えば、角膜移植片拒絶反応、後水晶体線維増殖症、Osier-Webber症候群又はルベオーシスであり得る。

30

(31)化合物に直接的又は適切なスペーサーを介した標識(例えば35-S、123-I、125-I、111-In、11-C等)の組み入れ後に、本発明の化合物を健康な又は病気の組織及び/又は器官、例えばssti及び/又はSSTR4受容体を持つ前立腺、肺、脳、血管又は腫瘍のイメージングのために使用することもできる。

本発明によれば、疼痛、特に上記疾患又は状態のいずれかに関連する疼痛の治療及び/又は予防のための式(I)の化合物の使用が好ましい。

本発明の別の態様は、上記疾患及び状態の治療及び/又は予防方法であって、有効量の式(I)の化合物のヒトへの投与を含む方法である。

【0076】

40

投与量：

上記疾患及び状態の治療のため、治療的に有効な用量は、一般的に本発明の化合物の投与当たり約0.01mg～約100mg/kg(体重)、好ましくは、投与当たり約0.1mg～約20mg/kg(体重)の範囲内である。例えば、70kgの人への投与では、投与量範囲は、本発明の化合物の投与当たり約0.7mg～約7000mg、好ましくは投与当たり約7.0mg～約1400mgであろう。最適な投与レベル及びパターンを決定するためには、ある程度のルーチン的な用量最適化が必要とされ得る。活性成分を1日1～6回投与してよい。

実際の医薬的に有効な量又は治療薬用量は、当然に患者の年齢と体重、投与経路及び疾患の重症度等の当業者に既知の因子によって決まることになる。いずれの場合も患者特有の状態に基づいて医薬的に有効な量を送達できる薬用量及び様式で組み合わせを投与する

50

ことになる。

【 0 0 7 7 】

医薬組成物：

式(1)の化合物の投与に適した製剤は当業者には明白であり、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、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、吸入剤及び散剤等が挙げられる。医薬的に活性な化合物の含有量は、全体として組成物の1～99wt.-%、好ましくは10～90wt.-%、さらに好ましくは20～70wt.-%の範囲内であるべきである。

適切な錠剤は、例えば、式(1)の1種以上の化合物を既知賦形剤、例えば不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤及び/又は潤沢剤と混合することによって得ることができる。錠剤が数層から成ってもよい。

本発明のさらなる態様は、医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体との混合物中に式(1)の化合物を含めた医薬製剤である。

【 0 0 7 8 】

併用療法

本発明の化合物は、本発明がその治療に焦点を絞っている適応症のいずれかの治療に関連して当技術分野で使用することが知られている他の治療選択肢と併用可能である。本発明の治療との併用に適していると考えられる該治療選択肢には以下のものがある。

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID) (COX-2阻害薬を含めて) ;
- オピエート受容体作動薬 ;
- カンナビノイド作動薬又はエンドカンナビノイド経路の阻害薬 ;
- ナトリウムチャンネル遮断薬 ;
- N型カルシウムチャンネル遮断薬 ;
- セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性修飾薬 ;
- コルチコステロイド ;
- ヒスタミンH1、H2、H3及びH4受容体拮抗薬 ;
- プロトンポンプ阻害薬 ;
- ロイコトリエン拮抗薬及び5-リポキシゲナーゼ阻害薬 ;
- 局所麻酔薬 ;
- VR1作動薬及び拮抗薬 ;
- ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬 ;
- P2X3受容体拮抗薬 ;
- NGF作動薬及び拮抗薬又は抗NGF抗体 ;
- NK1及びNK2拮抗薬 ;
- ブラジキニンB1拮抗薬 ;
- CCR2拮抗薬 ;
- iNOS又はnNOS又はeNOS阻害薬 ;
- NMDA拮抗薬 ;
- カリウムチャンネル修飾薬 ;
- GABA修飾薬 ;
- セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性修飾薬 ;
- 抗片頭痛薬 ;
- 神経障害性疼痛薬、例えばプレガバリン又はデュロキセチン等。

前記リストが限定性を有するとはみなさい。

【 0 0 7 9 】

以下に該治療選択肢の代表例を示すものとする。

・非ステロイド性抗炎症薬(NSAID) (COX-2阻害薬を含めて) : プロピオン酸誘導体(アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロ

フェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、及びチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセバク、オキシピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン、及びゾメピラク)、フェナム酸誘導体(メクロフェナム酸、メフェナム酸、及びトルフェナム酸)、ビフェニル-カルボン酸誘導体、オキシカム(イソキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカン)、サリチラート(アセチルサリチル酸、スルファサラジン)及びピラゾロン(アパゾン、ベズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)、及びコキシブ(セレコキシブ、バレコキシブ、ロフェコキシブ及びエトリコキシブ)等；

10

・抗ウイルス薬、例えばアシクロビル、テノビル、プレコナリル、ペラミビル、ポコサノール等；

・抗生物質、例えばゲンタマイシン、ストレプトマイシン、ゲルダナマイシン、ドリペネム、セファレキシン、セファクロル、セフトジキン、セフェピム、エリスロマイシン、バンコマイシン、アズトレオナム、アモキシシリン、バシトラシン、エノキサシン、マフェニド、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール等；

・オピエート受容体作動薬：モルヒネ、プロボキシフェン(Darvon)、トラマドール、ブブレノルフィン等；

・グルココルチコステロイド、例えばベタメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン及びデフラザコルト；免疫抑制薬、免疫調節薬、又は細胞分裂阻害薬、例えば、限定するものではないが、ヒドロキシクロルキン(hydroxychlorquine)、D-ペニシラミン、スルファサラジン、アウラノフィン、金メルカプトプリン、タクロリムス、シロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、レフルノミド、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド及び酢酸グラチラマー及びノバントロン、フィンゴリモド(F TY720)、ミノサイクリン及びサリドマイド等が挙げられる；

20

・抗TNF抗体又はTNF受容体拮抗薬、例えば、限定するものではないが、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ(D2E7)、CDP 571、及びRo 45-2081(レネルセプト)等、又は限定するものではないが、CD-4、CTLA-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、C5等の標的に向けた生物製剤及びナタリズマブ等；

30

・IL-1受容体拮抗薬、例えば、限定するものではないが、キネレット(Kineret)等；

・ナトリウムチャンネル遮断薬：カルバマゼピン、メキシレチン、ラモトリギン、テクチン、ラコサアミド等；

・N型カルシウムチャンネル遮断薬：ジコノチド等；

・セロトニン作動性及びノルアドレナリン作動性修飾薬：パロキセチン、ズロキセチン、クロニジン、アミトリプチリン、シタロプラム；

・ヒスタミンH1受容体拮抗薬：プロモフトニラミント、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレンナミン、ヒドロキシジン、メトジジャジン、プロメタジン、トリメブラジン、アザタジン、シプロヘブタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン及びレボセチリジン等；

40

・ヒスタミンH2受容体拮抗薬：シメチジン、ファモチジン及びラニチジン等；

・ヒスタミンH3受容体拮抗薬：シプロキシファン等；

・ヒスタミンH4受容体拮抗薬：チオペラミド等；

・プロトンポンプ阻害薬：オメプラゾール、パントプラゾール及びエソメプラゾール等；

・ロイコトリエン拮抗薬及び5-リボキシゲナーゼ阻害薬：ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランルカスト及びジロイトン等；

・局所麻酔薬、例えばアンプロキソール、リドカイン等；

・カリウムチャンネル修飾薬、例えばレチガビン；

50

- ・ GABA修飾薬：ラコサアミド、プレガバリン、ガバペンチン等；
- ・ 抗片頭痛薬：スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、エレトリプタン、テルセゲバント等；
- ・ NGF抗体、例えばRI-724等。

【 0 0 8 0 】

併用療法は、疼痛治療用の新成分、例えばP2X3拮抗薬、VR1拮抗薬、NK1及びNK2拮抗薬、NMDA拮抗薬、mGluR拮抗薬等を用いても可能である。

化合物の組み合わせは相乗的組み合わせが好ましい。例えば、Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984)によって記載されているように、相乗作用は、併用投与したときの化合物の効果が、単剤として単独投与したときの化合物の追加効果より大きいときに生じる。一般に、相乗効果は、化合物の最適以下の濃度で最も明白に実証される。相乗作用は、より低い細胞傷害性、薬理学的効果の上昇、又は個々の成分と比較した併用の他の何らかの有利な効果に関してであり得る。

【 0 0 8 1 】

化学的製造

略語：

Ac：アセチル

ACN：アセトニトリル

APCI：大気圧化学イオン化

Boc：tert-ブチルオキシカルボニル

バージェス試薬：水酸化メトキシカルボニルスルファモイル-トリエチルアンモニウム分子内塩

CDI：1,1'-カルボニルジイミダゾール

d：日

dba：ジベンジリデンアセトン

DCE：ジクロロエタン

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DME：1,2-ジメトキシエタン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

ESI：エレクトロスプレーイオン化(MSにおける)

EtOAc：酢酸エチル

EtOH：エタノール

Exp.：例

GC：ガスクロマトグラフィー

GC-MS：連結ガスクロマトグラフィー-質量分析

h：時間

HATU：O-(7-アザ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-ヘキサフルオロホスファート

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

HPLC-MS：連結高速液体クロマトグラフィー-質量分析

LC：液体クロマトグラフィー

LC-MS：連結液体クロマトグラフィー-質量分析

M：モル濃度(モル/L)

MeOH：メタノール

min：分

MS：質量分析

NMP：1-メチル-2-ピロリジノン

RP：逆相

rt : 室温

R_t : 保持時間(HPLC/LCにおける)

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
オロボラート

TEA : トリエチルアミン

TFA : トリフルオロ酢酸

THF : テトラヒドロフラン

TLC : 薄層クロマトグラフィー

UPLC-MS : 超高速液体クロマトグラフィー-質量分析

【 0 0 8 2 】

10

方法 :

UPLC-MS及びHPLC-MS法 :

方法1

機器 : LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQDシングル四重極型 ; カラム : HSS C18
1,8 μ m 2,1 \times 50mm, 温度35 ; 移動相 : A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,1%, B =
CH₃CN 90% + H₂O 10%; 勾配 : 0.0分 0% B 1.20分 100% B 1.45分 100% B 1.55
分 0% B 1.75分 0% B; 流速 : 0.70mL/分; 検出 : UV 254nm; 検出 : SQD, シングル四重
極型 ; イオン源 : ESI+; 走査範囲 : 90-900amu

方法2

機器 : LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQDシングル四重極型 ; カラム : BEH C18
1,7 μ m 2,1 \times 50mm, 温度35 ; 移動相 : A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5mmol, B
= CH₃CN 90% + H₂O 10%; 勾配 : 0.0分 0% B 1.20分 100% B 1.45分 100% B 1.5
5分 0% B 1.75分 0% B; 流速 : 0.70mL/分; 検出 : UV 254nm; 検出 : SQD, シングル四重
極型 ; イオン源 : ESI+/ESI-; 走査範囲 : 90-900amu

20

方法3

機器 : LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD検出器, SQDシングル四重極型 ; カ
ラム : HSS C18 1,8 μ m 2,1 \times 50mm, 温度35 ; 移動相 : A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃C
OOH 0,1%, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 勾配 : 0.0分 0% B 2.40分 100% B 2.70分 1
00% B 2.80分 0% B 3.00分 0% B; 流速 : 0.70mL/分; 検出 : UV 254nm; 検出 : ELSD
検出器 ; 検出 : SQD, シングル四重極型 ; イオン源 : ESI+/ ESI-; 走査範囲 : 90-900amu

30

方法4

機器 : LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD検出器, SQDシングル四重極型 ; カ
ラム : BEH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50mm; 移動相 : A = H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄COOH 5mM,
B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 勾配 : 0.0分 0% B 2.40分 100% B 2.70分 100% B 2
.80分 0% B 3.00分 0% B; 流速 : 0.70mL/分; 検出 : UV 254nm; 検出 : ELSD検出器 ; 検
出 : SQD, シングル四重極型 ; イオン源 : ESI+/ ESI-; 走査範囲 : 90-900amu

方法4a

機器 : LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD検出器, SQDシングル四重極型 ; カ
ラム : BEH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50mm, 温度35 ; 移動相 : A = H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄
HCO₃ 5mM, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 勾配 : 0.0分 0% B 2.40分 100% B 2.70分 1
00% B 2.80分 0% B 3.00分 0% B; 流速 : 0.70mL/分; 検出 : UV 254nm; 検出 : ELSD
検出器 ; 検出 : SQD, シングル四重極型 ; イオン源 : ESI+/ ESI-; 走査範囲 : 90-900amu

40

方法5

機器 : LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD検出器, SQDシングル四重極型 ; カ
ラム : HSS C18 1,8 μ m 2,1 \times 50mm, 温度35 ; 移動相 : A = H₂O 90% + CH₃CN 10% + CF₃C
OOH 0.1%, B = CH₃CN 90% + H₂O 10%; 勾配 : 0.0分 0% B 2.40分 100% B 2.70分 1
00% B 2.80分 0% B 3.00分 0% B; 流速 : 0.70mL/分; 検出 : UV 254nm; 検出 : ELSD
検出器 ; 検出 : SQD, シングル四重極型 ; イオン源 : ESI+; 走査範囲 : 90-900amu

【 0 0 8 3 】

方法6

50

機器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ Fleet Ion Trap; カラム：Symmetry Shield RP8, 5 μ m, 4,6 \times 150mm; 溶出剤A: 90% 水 + 10% ACN + HCOOH 0.1%; 溶出剤B = ACN 90%+10% H₂O + HCOOH 0.1%; 勾配：0.0分 5% B 1.5分 5% B 11.5分 95% B 13.0分 95% B 13.3分 5% B 15.0分 5% B; 流速：1.0mL/分; UV検出：254nm; 検出：Finnigan Fleet, Ion Trap; イオン源：ESI+; 走査範囲：100-900amu

方法7

機器：LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD, MSQ四重極型; カラム：Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 \times 50mm; 溶出剤A: 90% 水 + 10% ACN + ギ酸アンモニウム 10mM; 溶出剤B = ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 勾配：0.0分 0% B 1.50分 0% B 8.00分 100% B 10.00分 100% B 11.00分 0% B 12.00分 0% B; 流速：0.7mL/分; UV検出：254nm; イオン源：APCI+/APCI-.

10

方法7a

機器：LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD, MSQ四重極型; カラム：Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 \times 50mm; 溶出剤A: 90% 水 + 10% ACN + ギ酸アンモニウム 10mM; 溶出剤B = ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 勾配：0.0分 0% B 0.50分 0% B 6.50分 100% B 7.50分 100% B 8.00分 0% B 9.00分 0% B; 流速：1.2mL/分; UV検出：254nm; イオン源：APCI+/APCI-.

方法7b

機器：LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD, MSQ四重極型; カラム：Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 \times 50mm; 溶出剤A: 90% 水 + 10% ACN + ギ酸アンモニウム 5mM; 溶出剤B = ACN 90%+10% H₂O; 勾配：0.0分 0% B 4.00分 100% B 5.30分 100% B 5.50分 0% B 6.00分 0% B; 流速：1.2mL/分; UV検出：254nm; イオン源：APCI+/APCI-.

20

方法8

機器：LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD, MSQ四重極型; カラム：Synergi Hydro RP100A, 2.5 μ m, 3 \times 50mm; 溶出剤A: 90% 水 + 10% ACN + ギ酸アンモニウム 10mM; 溶出剤B = ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10mM; 勾配：0.0分 0% B 4.00分 100% B 5.30分 100% B 5.50分 0% B 6.00分 0% B; 流速：1.2mL/分; UV検出：254nm; イオン源：APCI+/APCI-.

方法9

機器：LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple四重極型; カラム：SunFire C18 3.5 μ m 4,6 \times 50mm; 溶出剤A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%; 溶出剤B = CH₃CN 90% + 10% H₂O; 勾配：0.0分 0% B 4.50分 100% B 5.80分 100% B 6.00分 0% B; 流速：1.3mL/分; UV検出：254nm; イオン源：ESI+.

30

方法10

機器：LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple四重極型; カラム：Atlantis dC18 5 μ m 4,6 \times 50mm; 溶出剤A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%; 溶出剤B = CH₃CN 90% + 10% H₂O; 勾配：0.0分 0% B 0.70分 0% B 4.50分 100% B 5.80分 100% B 6.00分 0% B; 流速：1.3mL/分; UV検出：254nm; イオン源：ESI+.

方法11

機器：LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple四重極型; カラム：Xbridge Phenyl 3.5 μ m 3 \times 30mm; 溶出剤A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄HCO₃ 5mM; 溶出剤B = CH₃CN 90% + 10% H₂O; 勾配：0.0分 0% B 4.50分 100% B 5.80分 100% B 6.00分 0% B; 流速：1.3mL/分; UV検出：254nm; イオン源：ESI+/ESI-

40

【 0 0 8 4 】

方法12

機器：LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ Fleet Ion Trap; カラム：Xselect CSH, 2.5 μ m, 4,6 \times 50mm; 溶出剤A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%; 溶出剤B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%; 勾配：0.0分 0% B 4.00分 100% B 5.30分 100% B 5.50分 0% B 6.00分 0% B; 流速：1.4mL/分; UV検出：254nm; イオン源：ES

50

I+/ESI-

方法12a

機器：LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple四重極型
；カラム：Zorbax Eclipse XDB-C18 3.5 μ m 4,6 \times 50mm, 温度35 ；溶出剤A: H₂O 90%
+ 10% CH₃CN + NH₄COOH 5mM; 溶出剤B = CH₃CN 90% + 10% H₂O; 勾配：0.0分 0% B 4.
50分 100% B 5.80分 100% B 6.00 分 0% B; 流速：1.3mL/分; UV検出：254nm; イ
オン源：ESI+/ESI-

方法12b

機器：Agilent6110MS, Agilent6110MS, Agilent1200,DAD200-400nm; MS: Pos 100-1000 7
0V; カラム：Chromolith Flash RP-18e 25-2mm; 温度：40 ；流速：1.5ml/分; 溶出剤A: 10
H₂O(0.0375% TFA含有); 溶出剤B: CH₃CN(0.018% TFA含有); 勾配：0.00: 95%A 0.70:
5%A 1.15: 5%A 1.16: 95%A 1.60: 5%A; UV検出：254nm; イオン源：ESI+/ESI-

方法12c

機器：Agilent6110MS, Agilent1200, DAD200-400nm; MS: Pos 100-1000 50V; カラム：Ve
nusil XBP-C18, 2.1 \times 50mm, 5 μ m; 温度：50 ；流速：1.0ml/分; 溶出剤A: H₂O(0.0375%
TFA含有); 溶出剤B: CH₃CN(0.018% TFA含有); 勾配：0.00: 90%A 2.00: 20%A 2.4
8: 20%A 2.50: 90%A 3.00: 90%A; UV検出：254nm; イオン源：ESI+/ESI-

方法12d

機器：Agilent6110MS, Agilent1200, DAD200-400nm; MS: Pos 100-1000 50V; カラム：Ve
nusil XBP-C18, 2.1 \times 50mm, 5 μ m; 温度：50 ；流速：0.8ml/分; 溶出剤A: H₂O(0.0375%
TFA含有); 溶出剤B: CH₃CN(0.018% TFA含有); 勾配：0.00: 90%A 0.40: 90%A 3.4
0: 0%A 3.85: 0%A 3.86: 90%A 4.50: 90%A; UV検出：254nm; イオン源：ESI+/ESI-

方法12e

機器：Agilent6110MS, Agilent1200, DAD200-400nm; MS: Pos 100-1000 50V; カラム：Xb
ridge Shield RPC18, 2.1 \times 50mm, 5 μ m; 温度：50 ；流速：1.0ml/分; 溶出剤A: H₂O(10
mmol NH₄CO₃)含有; 溶出剤B: CH₃CN; 勾配：0.00: 100%A 0.70: 70%A 1.10: 70%A
1.11: 100%A 2.00: 100%A; UV検出：254nm; イオン源：ESI+/ESI-

【0085】

GC-MS法：

方法13

機器：GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MSシングル四重極型；カラム
：Agilent DB-5MS, 25m \times 0.25mm \times 0.25 μ m; キャリアガス：ヘリウム, 1mL/分一定流
速；オーブンプログラム：50 、10 /分で100 へ、20 /分で200 へ、30 /分で320
へ(10分保持)；検出：DSQ II MSシングル四重極型；イオン源：EI；走査範囲：50-450amu
マイクロ波加熱：

Discover(登録商標)CEM機器、10及び35mLの容器を備える

NMR装置：

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance III(500MHz)又はVarian 400(400MHz)又はVarian
Mercury(300MHz)機器で、溶媒として重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)を用いて、
内部標準物質としてのテトラメチルシラン(TMS)及び残存溶媒のピークと共に記録した。
化学シフトは、TMSに対する 値(ppm)で報告してある。

【実施例】

【0086】

実験：

例1a

【0087】

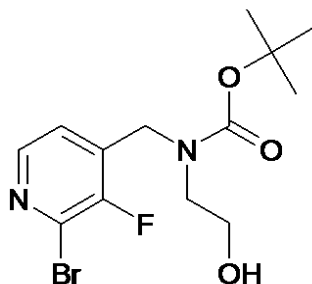
10

20

30

40

【化 3 2】



【 0 0 8 8 】

10

DCE(230mL)中の2-ブロモ-3-フルオロイソニコチンアルデヒド水和物(11,4g,46,1mmol)の溶液にAcOH(5,6g;92,103mmol)及び2-アミノエタノール(5,7g;92,103mmol)を加えて混合物を10分間攪拌する。それからナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(29,5g;138,155mmol)を加えて混合物を室温で一晩攪拌する。1,2-ジクロロエタン(230mL)、TEA(14,1g;139mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(30,5g;139mmol)を加えて混合物を室温で2時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤10%EtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(18g,80%含有量,89%)を得る。

HPLC-MS (方法12b): R_t = 0.87分

MS (ESI+): m/z = 349 (M+H)⁺

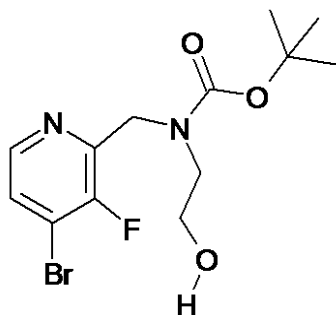
20

【 0 0 8 9 】

例1b

【 0 0 9 0 】

【化 3 3】



30

【 0 0 9 1 】

THF(200mL)中の4-ブロモ-3-フルオロピリジン(4,5g;25,3mmol)の溶液にリチウムジイソプロピルアミド(25mL;50,6mmol)を-70 で加え、この温度で2時間攪拌する。次にDMF(1,9g;25,3mmol)を加えて2時間攪拌する。この混合物に飽和NH₄Clを低温で加えて酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して得られる残渣をDCE(100mL)に再び溶かす。この混合物にAcOH(1.5g,24,510mmol)及び2-アミノエタノール(1.5g,24,510mmol)を加えて混合物を10分間攪拌する。それからナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(7.9g,36,765mmol)を加えて混合物を室温で一晩攪拌する。1,2-ジクロロエタン(100mL)、TEA(0.65g,6,347mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(2.3g,6,347mmol)を加えて混合物を室温で2時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤9%EtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(2.5g,85%含有量,24%)を得る。

40

TLC R_f = 0.4 (溶出剤17%EtOAc/シクロヘキサン)

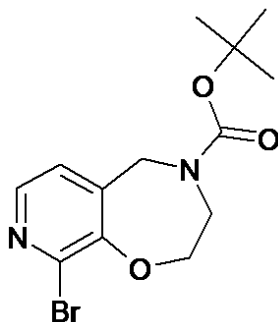
【 0 0 9 2 】

例2a

【 0 0 9 3 】

50

【化34】



【0094】

THF(200mL)とDMF(50mL)中の例1a(2.0g, 85%含有量, 4.868mmol)の溶液を水素化ナトリウム(234mg, 60%含有量, 5.842mmol)で0 にて処理して混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を減圧下で濃縮し、水及びブラインで洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0.5~1%のMeOH/DCM)で精製して表題化合物(1.5g, 90%含有量, 84%)を得る。

HPLC-MS (方法12b): R_t = 0.99分

MS (ESI+): m/z = 329 (M+H)⁺

例2aの製法に類似して下記例を合成する。

【0095】

【化35】

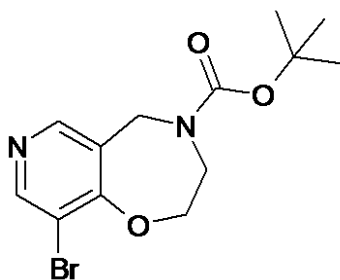
例	構造	反応物質	TLC(溶出剤33%EtOAc/石油エーテル), R _f
2b		1b (2.5g, 85%含有量, 6.085mmol)	0.3

【0096】

例2c

【0097】

【化36】



【0098】

DCE(200mL)中の5-プロモ-4-クロロニコチンアルデヒド(11.0g, 70%含有量, 34.928mmol)の溶液にAcOH(4.2g, 69.857mmol)及び2-アミノエタノール(4.3g, 69.857mmol)を加えて混合物を10分間撹拌する。それからナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(22.3g, 104.785mmol)を加えて混合物を室温で一晩撹拌する。混合物を水で洗浄し、濃縮して得られる残渣を分取HPLC(固定相: Luna C18 250*50mm 内径10μm。移動相: H₂O+0.09%TFA/ACN)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせ、凍結乾燥させて2-[(5-プロモ-4

-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-エタノール(7g)を得、これをDMF(300mL)に再び溶かして水素化ナトリウム(4.0g;100,175mmol)で処理し、混合物を室温で一晩攪拌する。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して得られる残渣をDMF(300mL)に再び溶かして二炭酸ジ-tert-ブチル(8.8g;39.812mmol)で処理し、混合物を室温で2時間攪拌する。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄する。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤17~25%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(4.8g,90%含有量,38%)を得る。

HPLC-MS (方法12b): R_t = 0.75分

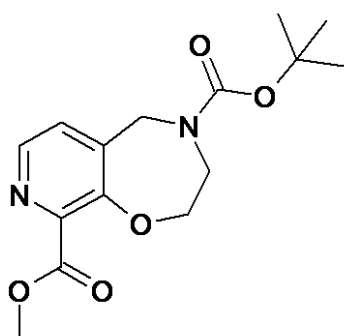
MS (ESI+): m/z = 329 (M+H)⁺

【0099】

例3a

【0100】

【化37】



【0101】

TEA(2,231g;21,872mmol及び)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0,794g;1,094mmol)を例2a(4.0g,90%含有量,10,936mmol)のMeOH(60mL)中の溶液に加え、反応混合物を105℃で40時間28バールのCO₂下で攪拌する。不溶解物質を濾過して除き、揮発性物質を減圧下で濃縮して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~2%のMeOH/DCM)で精製して表題化合物(2.5g,88%含有量,65%)を得る。

HPLC-MS (方法12b): R_t = 0.76分

MS (ESI+): m/z = 309 (M+H)⁺

例3aの製法に類似して下記例を合成する。

【0102】

【化38】

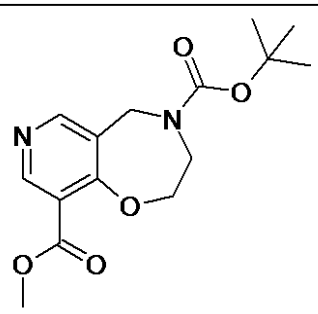
例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法, MS (ESI+又はAPCI+, m/z) (M+H) ⁺
3b		2b (2.3g, 90%含有量, 6,29mmol)	1.29 12c 309

【0103】

例3aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 0 4 】

【 化 3 9 】

例	構造	反応物質	TLC (溶出剤25% EtOAc/石油エーテル), R _f
3c		2c (0.8g, 90%含有量, 2, 187mmol)	0.5

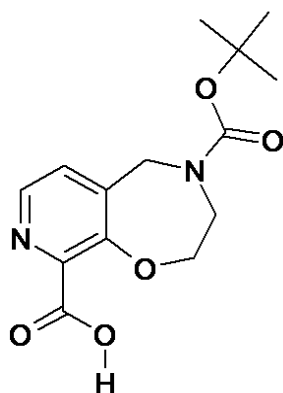
10

【 0 1 0 5 】

例4a

【 0 1 0 6 】

【 化 4 0 】



20

【 0 1 0 7 】

水(20mL)中の水酸化リチウム一水和物(1,189g;28,022mmol)をTHF(40mL)中の例3aに加える。4時間後、pH=5~6になるまでHClを加える。揮発性物質を減圧下で蒸発させて得られる残渣を分取HPLC(固定相: Gemini C18 250*50mm 内径10μm。移動相: H₂O+0.09%TFA/ACN)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせ、凍結乾燥させて表題化合物(2.0g,98%含有量,71%)を得る。

HPLC-MS (方法12d): R_t = 1.83分

MS (ESI+): m/z = 295 (M+H)⁺

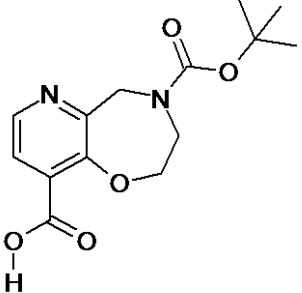
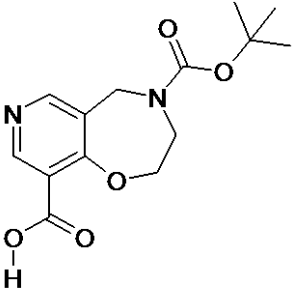
例4aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 0 8 】

30

40

【化 4 1】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法, MS (ESI+又はAPCI+, m/z) (M+H) ⁺
4b		3b (0.9g, 2.62mmol)	1.89 12d 295
4c		3c (2.3g, 90%含有量, 6.29mmol)	1.10 12e 295

10

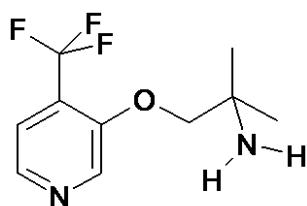
20

【 0 1 0 9 】

例5a

【 0 1 1 0 】

【化 4 2】



30

【 0 1 1 1 】

2-アミノ-2-メチル-プロパン-1-オール(19mL, 194mmol)をジオキサン(50mL)に溶かし、水素化ナトリウム(鉱油中60%の懸濁液, 8.1g, 204mmol)を0 で少しずつ加え、15分後に3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-ピリジン(8g, 48.46mmol)を加える。結果として生じる混合物を100 で1時間加熱する。反応をDCMで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣をMeOHに溶かしてn-ヘプタンで洗浄する。揮発性物質を減圧下で除去して表題化合物(9.5g, 84%)を得る。

40

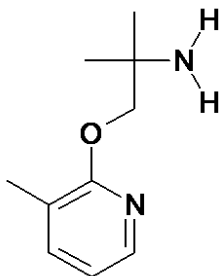
HPLC-MS (方法11): R_t = 1.97分MS (ESI+): m/z = 235 (M+H)⁺

【 0 1 1 2 】

例5b

【 0 1 1 3 】

【化 4 3】



【 0 1 1 4 】

10

2-アミノ-2-メチル-プロパン-1-オール(11mL,118.8mmol)をジオキサン(20mL)に溶かし、水素化ナトリウム(鉱油中60%の懸濁液,5.0g,124.7mmol)を0 で少しずつ加え、15分後に2-フルオロ-3-メチル-ピリジン(3mL,29.7mmol)を加える。結果として生じる混合物を100 で1時間加熱する。反応をDCMで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題化合物(5.1g,95%)を得、そのまま使用する。

HPLC-MS (方法8): $R_t = 1.78$ 分

MS (APCI+): $m/z = 181$ (M+H)⁺

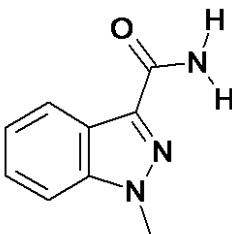
【 0 1 1 5 】

例6a

【 0 1 1 6 】

20

【化 4 4】



【 0 1 1 7 】

30

乾燥THF(15mL)中の1-メチルインダゾール-3-カルボン酸(1g,5.67mmol)の溶液にCDI(1g,6.24mmol)を加える。混合物を室温で1.5時間攪拌してから水酸化アンモニウム(水中30%の溶液,13mL)を加えて混合物をさらに15分間攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗製物をEtOAcに溶かし、0.1N塩酸、飽和NaHCO₃及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題化合物(840mg,83%)を得、さらに精製せずに次工程で使用する。

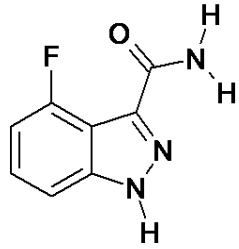
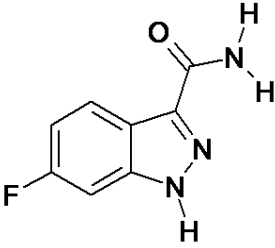
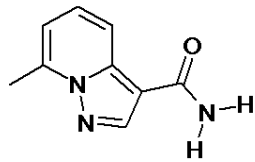
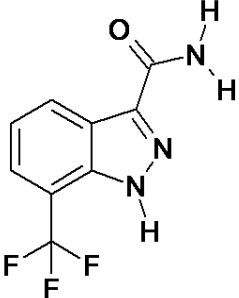
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 4.12 (s, 3H), 7.26 (ddd, J = 1.0, 6.7, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (br, s, 1H), 7.46 (ddd, J = 1.0, 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (br, s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.2 Hz, 1H)

例6aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 1 8 】

40

【化45】

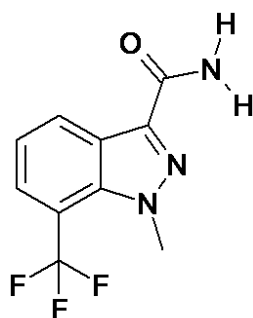
例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法, MS (ESI+又はAPCI+, m/z) (M+H) ⁺
6b		4-フルオロ-1H-イン ダゾール-3-カルボン 酸 (1.1g, 5, 80mmol)	0.62 2 180
6c		6-フルオロ-1H-イン ダゾール-3-カルボン 酸 (3.0g, 16, 65mmol)	0.69 1 180
6d		7-メチル-ピラゾロ[1 ,5-a]ピリジン-3-カ ルボン酸(J. Comb. C hem., 2005, 7, 309- 316に記載どおりに合 成した;160mg, 0.91mm ol)	0.59 2 176
6e		7-(トリフルオロメチ ル)-1H-インダゾール -3-カルボン酸 (2.0g, 6.08mmol)	0.77 2 230

【0119】

例6f

【0120】

【化46】



【0121】

炭酸セシウム(1.37g, 4, 19mmol)を6e(800mg, 3, 49mmol)のDMF(10mL)中の溶液に加える。1

10

20

30

40

50

5分後、ヨードメタン(215 μ l, 3.49mmol)を反応混合物に滴加する。5分後に反応をEtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウム及び水で洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて表題化合物(800mg, 85%含有量, 80%)を得、そのまま使用する。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.93$

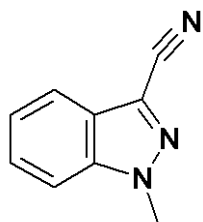
MS (ESI+): $m/z = 244$ (M+H)⁺

【0122】

例7a

【0123】

【化47】



【0124】

バージェス試薬(1.7g, 7.19mmol)を6a(840mg, 4.79mmol)のDCM(15mL)中の溶液に加えて混合物を3時間35℃で加熱する。反応をDCMで希釈し、0.2N塩酸及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて得られる粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~20%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(680mg, 90%)を得る。

GC-MS (方法13): $R_t = 9.74$ 分

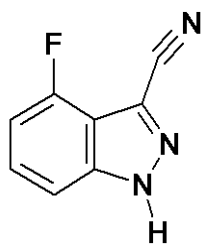
MS (ESI+): $m/z = 157$ [M]⁺

【0125】

例7b

【0126】

【化48】



【0127】

無水トリフルオロ酢酸(1.16mL, 8.37mmol)を6b(600mg, 3.35mmol)のピリジン(6mL)とDCM(15mL)中の溶液に加える。30分後に反応をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、飽和NH₄Cl、水及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて表題化合物(500mg, 93%)を得、そのまま使用する。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.91$

MS (ESI+): $m/z = 162$ (M+H)⁺

例7bの製法に類似して下記例を合成する。

【0128】

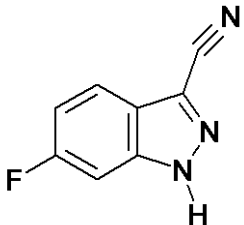
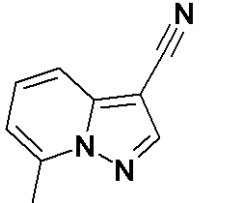
10

20

30

40

【化 4 9】

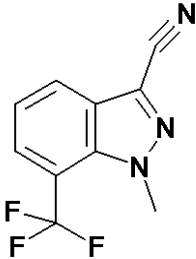
例	構造	反応物質	HPLC-MS又は UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
7c		例6c (1.20g, 6, 70mmol)	0.85 2	162
7d		例6d (109mg, 0.62mmol)	0.89 2	158

10

【 0 1 2 9】

【化 5 0】

20

例	構造	反応物質	¹ H NMR
7e		例6f (800mg, 90%含有量, 2 , 96mmol)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.26-4.28 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.28 (1H, d, J =8.2 Hz)

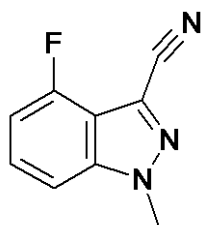
30

【 0 1 3 0】

例7f

【 0 1 3 1】

【化 5 1】



40

【 0 1 3 2】

炭酸セシウム(1.31g, 4.03mmol)を7b(500mg, 3.10mmol)のDMF(10mL)中の溶液に加える。15分後、ヨードメタン(192μl, 3.10mmol)を反応混合物に滴加する。一晩の攪拌後に反応をEtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウム及び水で洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて得られる粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~20%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(340mg, 63%)を得る。

UPLC-MS (方法2): R_t = 0.99

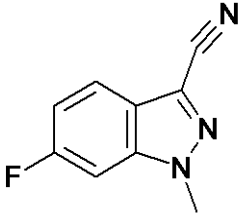
MS (ESI⁺): m/z = 176 (M+H)⁺

例7fの製法に類似して下記例を合成する。

50

【 0 1 3 3 】

【 化 5 2 】

例	構造	反応物質	HPLC-MS又は UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
7g		例7c (600mg, 3.72mmol)	1.09 1	176

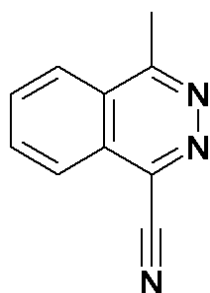
10

【 0 1 3 4 】

例7h

【 0 1 3 5 】

【 化 5 3 】



20

【 0 1 3 6 】

1-クロロ-4-メチルフタラジン(5.00g, 28.00mmol)、シアン化亜鉛(3.62g, 30.79mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(1.40g, 2.52mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.03g, 1.12mmol)をDMF(50mL)中で100℃にて3時間加熱した。反応をEtOAc/水で希釈する。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~60%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(4.17g, 88%)を得る。

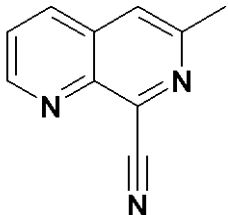
30

GC-MS (方法13): R_t = 10.85分MS (EI+): m/z = 169 [M]⁺

例7hの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 3 7 】

【 化 5 4 】

例	構造	反応物質	HPLC-MS又は UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
7i		8-クロロ-6-メチル-1,7-ナフチリジン(700mg, 3.92mmol)	3.26 10	170

40

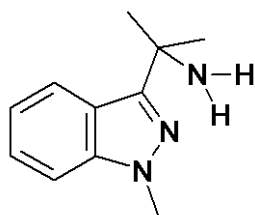
【 0 1 3 8 】

例8a

50

【 0 1 3 9 】

【 化 5 5 】



【 0 1 4 0 】

10

窒素雰囲気下、乾燥THF(22mL)を無水塩化セシウム(III)(3.2g, 13mmol)に0 で加える。反応を室温になるまで放置し、2時間撹拌する。 -78 で、ヨウ化リチウムとの錯体としてメチルリチウム(エチルエーテル中1.6M, 8, 1mL, 13.1mmol)を加え、 -78 で30分間撹拌を続ける。7a(680mg, 4.32mmol)の乾燥THF(3mL)中の溶液を混合物に加えて撹拌を -78 で30分間、次に室温で一晩続ける。沈殿が生じるまで飽和NH₄Cl及びNaOH(水中50%)を混合物に加える。不溶解物質をセライトパッドで濾過により除く。濾液を水で洗浄し、分離し、相分離器カートリッジで乾燥させる。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製物(350mg, 30%)を得、さらに精製せずに次工程で使用する。

GC-MS (方法13): R_t = 9,85分

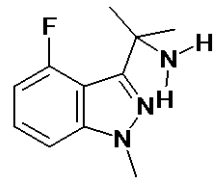
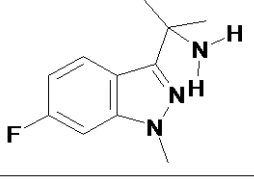
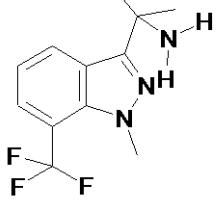
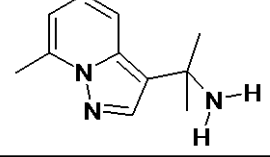
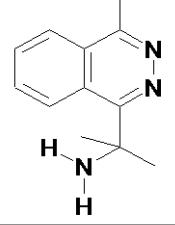
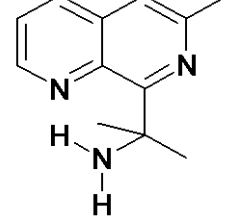
MS (ESI+): m/z = 189 [M]⁺

20

例8aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 4 1 】

【化 5 6】

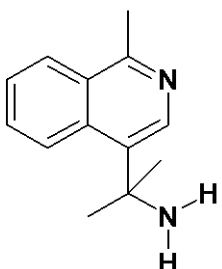
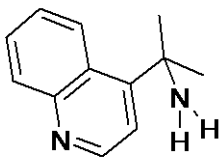
例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
8b		例7f (300mg, 1.71mmol)	0.64 2	191 (M-NH ₂) ⁺
8c		例7g (300mg, 1.71mmol)	0.68 1	191 (M-NH ₂) ⁺
8d		例7e (400mg, 1.78mmol)	0.77 2	241 (M-NH ₂) ⁺
8e		例7d (97mg, 0.62mmol)	0.61 2	173 (M-NH ₂) ⁺
8f		例7h (2.80g, 16.6mmol)	0.57 2	202
8g		例7i (300mg, 1.77mmol)	0.62 2	202

10

20

30

40

8h		1-メチル-4-イソ キノリンカルボニ トリル (500mg, 2.97mmol)	0.60 2	201
8i		4-シアノキノリン (400mg, 2.595mmol)	0.62 2	187

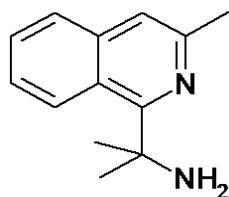
10

【 0 1 4 2 】

例8j

【 0 1 4 3 】

【 化 5 7 】



20

【 0 1 4 4 】

出発物質として3-メチルイソキノリン-1-カルボニトリル(350mg, 2.08mmol)を用いて、例8aについて述べたように例8jを調製する。仕上げ後、結果として生じる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤100%のDCM 95:5:0.5のDCM/MeOH/NH₄OH)で精製して表題化合物(162mg, 39%)を得る。

GC-MS (方法13): R_t = 10.28MS (EI+): m/z = 200 [M]⁺

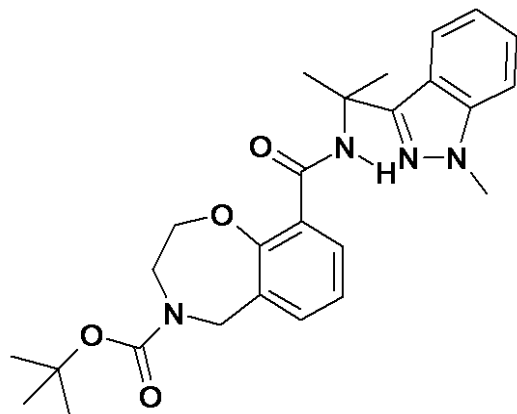
30

【 0 1 4 5 】

例9a

【 0 1 4 6 】

【 化 5 8 】



40

【 0 1 4 7 】

HATU(133mg, 0.350mmol)を乾燥DMF(2mL)中の2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(製法についてはW02008108445参照)(79mg,

50

0,269mmol)、例8a(170mg,30%含有量,0,269mmol)及びDIPEA(141 μ l,0,808mmol)に加えて一晩撹拌を続ける。揮発性物質を減圧下で蒸発させて得られる残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジ上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣を分取HPLC(固定相:XTerra C18 OBD 5 μ m 30 \times 100 mm。移動相:ACN/ H_2O + NH_4COOH 5mM)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせ、ACNを減圧下で蒸発させる。水層をDCMで抽出し、分離し、有機層を相分離器カートリッジで乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題化合物(113mg,98%含有量,89%)を得る。

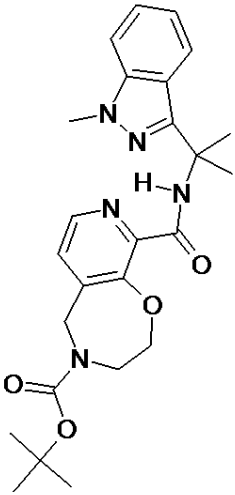
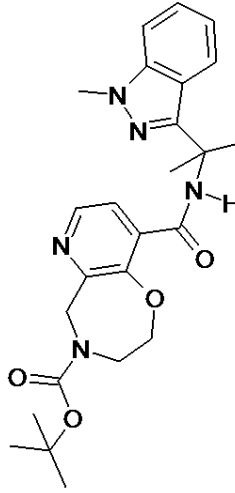
UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.30$

MS (ESI+): $m/z = 465$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

例9aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 4 8 】

【 化 5 9 】

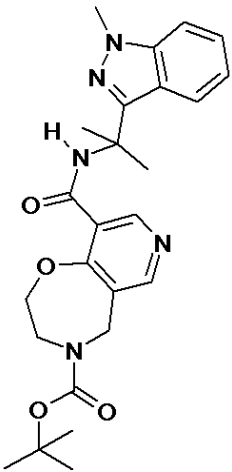
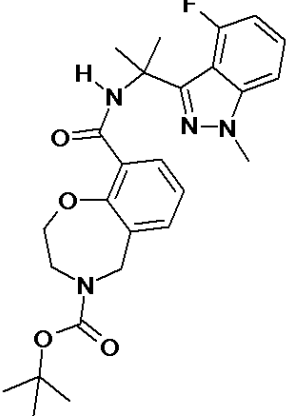
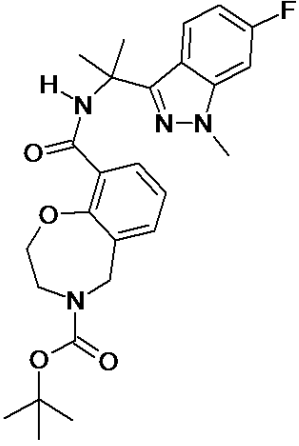
例	構造	反応物質	HPLC-MS又は UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+ 又はAPCI+, m/z) ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
9b		例8a (177mg, 80%含有 量, 0,748mmol), 例4a (200mg, 0,680mmol)	1.13 2	466
9c		例8a (150mg, 60%含有 量, 0,476mmol), 例4b (140mg, 0,476mmol)	1.13 2	466

10

20

30

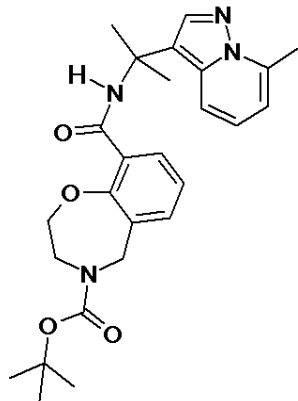
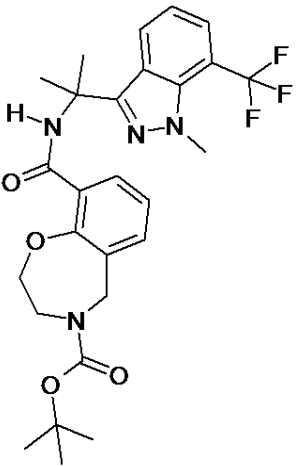
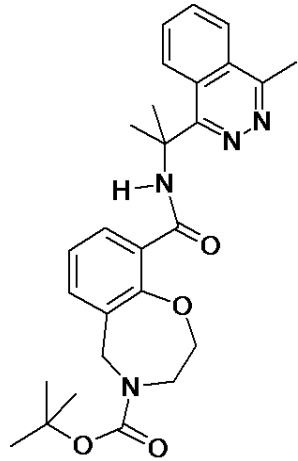
40

9d		<p>例8a (150mg, 60%含有量, 0.476mmol), 例4c (140mg, 0.476mmol)</p>	1.11 2	466
9e		<p>例8b (70mg, 40%含有量, 0.135mmol)</p>	1.33 2	483
9f		<p>例8c (90mg, 40%含有量, 0.174mmol)</p>	2.05 4	483

10

20

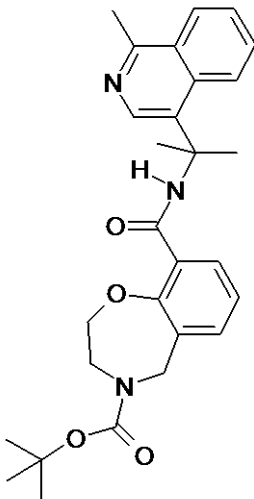
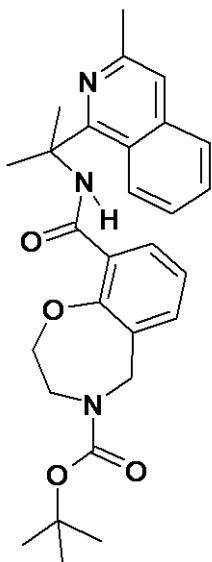
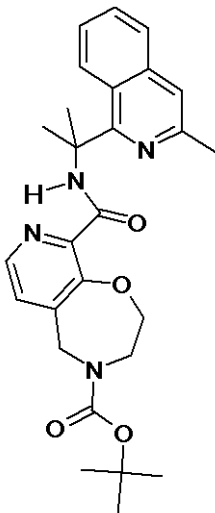
30

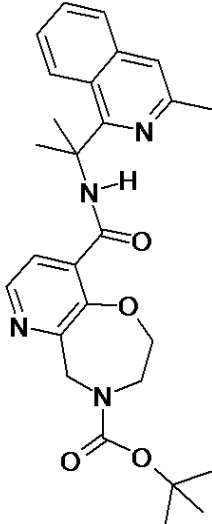
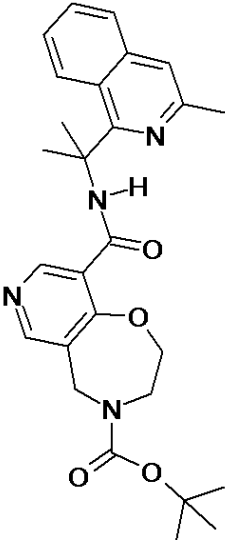
9g		例8e (90mg, 40%含有量 , 0.174mmol)	1.27 2	465
9h		例8d (100mg, 72%含有量 , 0.280mmol)	1.48 2	533
9i		例8f (1.4g, 26%含有量 , 1.809mmol)	1.13 2	477

10

20

30

9j		例8h (30mg, 60%含有量 , 0.090mmol)	$\frac{1.21}{2}$	476
9k		例8j (113mg, 40%含有 量, 0.226mmol)	$\frac{1.49}{2}$	476
9l		例8j (110mg, 76%含有 量, 0.379mmol), 例4a (117mg, 0.379mmol)	$\frac{1.35}{2}$	477

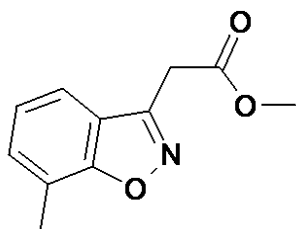
9m		例8j (65mg, 76%含有量, 0,245mmol), 例4b (60mg, 0,204mmol)	1.33 2	477
9n		例8j (150mg, 76%含有量, 0,569mmol), 例4c (223mg, 0,569mmol)	1.30 2	477

【 0 1 4 9 】

例10a

【 0 1 5 0 】

【 化 6 0 】



【 0 1 5 1 】

ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.4g, 62,582mmol)を4-ヒドロキシ-8-メチル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(3.15g, 17,88mmol)のMeOH(30mL)中の溶液に室温で加える。酢酸ナトリウム(5.1g, 62,582mmol)を1.5時間で少しずつ加える、反応を室温で1.5時間攪拌してから一晩加熱して還流させる。ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.9g, 26,821mmol)及び酢酸ナトリウム(2.2g, 26,821mmol)を加える。反応を3時間攪拌して還流させる。揮発性物質を蒸発させ、水を加えて混合物を氷水浴で冷却する。水層を4N HClで酸性にしてpH=3とする。沈殿物を濾過して取り出し、水で数回洗浄する。沈殿物を減圧下で50℃にて乾燥させて(7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-酢酸(1.4g, 42%)を得る。

HPLC-MS (方法11): $R_t = 3.49$ 分

MS (ESI+): $m/z = 146$ ($M - CO_2H$)⁺

トリメチルシリルジアゾメタン(3.8mL, 7.517mmol)を10:1のDCM/MeOH(8.5mL/0.85mL)中の(7-メチル-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-酢酸(1.42g, 6.833mmol)に0 で滴加して0 で1時間撹拌を続ける。揮発性物質を蒸発させて表題化合物(1.39g, 95%含有量, 94%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.02$ 分

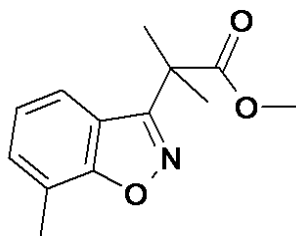
MS (ESI+): $m/z = 206$ ($M+H$)⁺

【0152】

例11a

【0153】

【化61】



【0154】

水素化ナトリウム(鉱油中60%の懸濁液, 973mg, 24.32mmol)をDMF(12mL)中の例10a(1.42g, 95%含有量, 6.57mmol)に0 で少しずつ加える。反応を室温になるまで放置し、30分間撹拌する。0 で冷却した反応混合物にヨードメタン(2.1mL, 33.20mmol)を滴加し、反応を室温で一晩撹拌する。水を加えて反応をEtOAcで抽出する。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~40%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(1.47g, 96%)を得る。

GC-MS (方法13): $R_t = 10.32$ 分

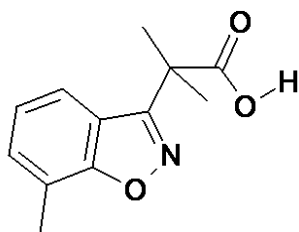
MS (EI+): $m/z = 233$ [M]⁺

【0155】

例12a

【0156】

【化62】



【0157】

水酸化リチウム一水和物(793mg, 18.91mmol)を1:1の水/THF(28mL)中の例11a(1.47g, 6.30mmol)に加えて反応を室温で一晩撹拌する。THFを蒸発させ、混合物を氷水浴で冷却する。水層を1N HClで酸性にしてpH=4~5とし、DCMで抽出する。有機層を相分離器カートリッジ上で乾燥させ、蒸発させて表題化合物(1.28g, 93%)を得る。

HPLC-MS (方法7a): $R_t = 2.22$ 分

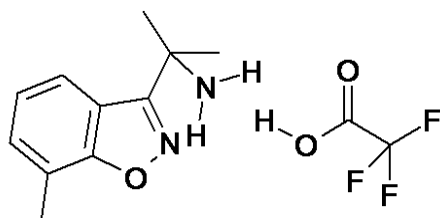
MS (APCI+): $m/z = 220$ ($M+H$)⁺

【0158】

例13a

【0159】

【化 6 3】



【 0 1 6 0 】

ジフェニルホスホリルアジド(0.596mL, 2,773mmol)をトルエン(5.4mL)中の例12a(640mg, 2,919mmol)及びTEA(0.386mL, 2,773mmol)に加えて混合物を室温で1時間及び80℃で2時間撹拌する。4-メトキシベンジルアルコール(0.364mL, 2,919mmol)及びTEA(0.386mL, 2,773mmol)を加え、80℃で一晩撹拌を続ける。混合物をEtOAcで希釈し、10%クエン酸で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~20%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して[1-メチル-1-(7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-エチル]-カルバミン酸4-メトキシ-ベンジルエステル(794mg, 77%)を得る。

HPLC-MS (方法12): $R_t = 3.73$ 分

MS (ESI+): $m/z = 377$ (M+Na)⁺

TFA(4.3mL)をDCM(4.4mL)中の[1-メチル-1-(7-メチル-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-エチル]-カルバミン酸4-メトキシ-ベンジルエステル(350mg, 0,988mmol)に0℃で加える。室温での30分の撹拌後、揮発性物質を減圧下で蒸発させて表題化合物(300mg, 98%含有量, 98%)を得、そのまま使用する。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.66$ 分

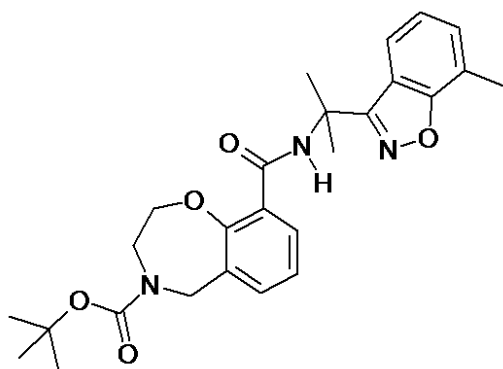
MS (ESI+): $m/z = 191$ (M+H)⁺

【 0 1 6 1 】

例14a

【 0 1 6 2 】

【化 6 4】



【 0 1 6 3 】

HATU(133mg, 0,350mmol)を乾燥DMF(2mL)中で2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(製法についてはW02008108445参照)(79mg, 0,269mmol)、例13a(82mg, 90%含有量, 0,243mmol)及びDIPEA(140μl, 0,804mmol)に加え、一晩撹拌を続ける。反応混合物をDCM及び水で希釈する。有機層を分離し、相分離器カートリッジ上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤10~40%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(131mg, 85%含有量, 99%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.40$ 分

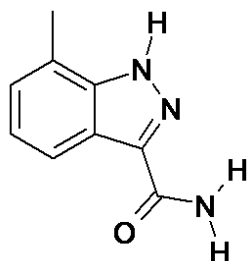
MS (ESI+): $m/z = 466$ (M+H)⁺

【 0 1 6 4 】

例 15a

【 0 1 6 5 】

【 化 6 5 】



10

【 0 1 6 6 】

例 8a に類似して 7-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (13, 1mmol) から例 15a を調製して表題化合物 (730mg, 77% 含有量, 25%) を得る。

UPLC-MS (方法 2): $R_t = 0.69$ 分

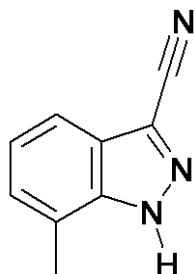
MS (ESI+): $m/z = 176$ ($M+H$)⁺

【 0 1 6 7 】

例 16a

【 0 1 6 8 】

【 化 6 6 】



20

例 7b に類似して例 15a (650mg, 77% 含有量, 2, 86mmol) から例 16a を調製して表題化合物 (109mg, 91% 含有量, 22%) を得る。

30

UPLC-MS (方法 2): $R_t = 0.96$ 分

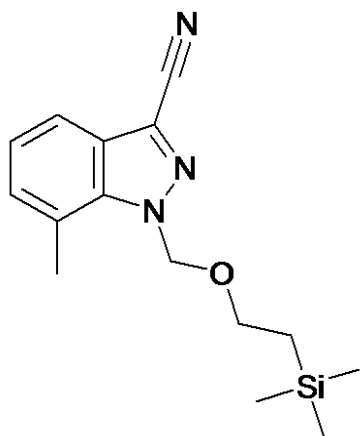
MS (ESI+): $m/z = 158$ ($M+H$)⁺

【 0 1 6 9 】

例 17a

【 0 1 7 0 】

【 化 6 7 】



40

【 0 1 7 1 】

水素化ナトリウム (鉱油中 60% の懸濁液, 31mg, 0, 76mmol) を DMF (1mL) 中の 16a (109mg, 91% 含

50

有量, 0.63mmol) の溶液に0 で加える。20分後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(157 μ l, 0.88mmol)を反応混合物に滴加する。室温での1時間の攪拌後、EtOAcで反応を希釈し、NaHCO₃飽和溶液及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~10%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(182mg)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.61$

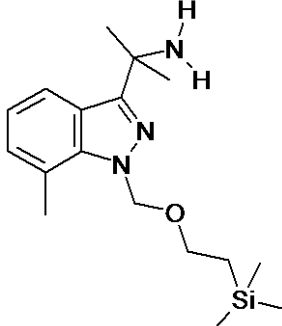
MS (ESI+): $m/z = 288$ (M+H)⁺

【 0 1 7 2 】

例8aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 7 3 】

【 化 6 8 】

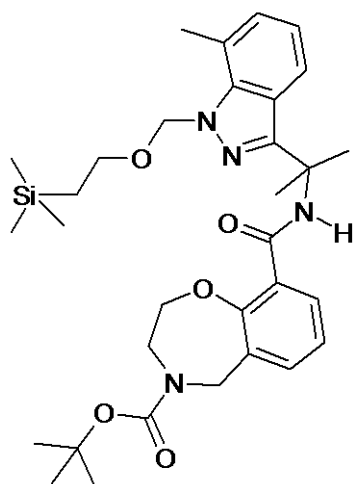
例	構造	反応物質	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
18a		例17a (500mg, 80%含有量, 1,392mmol)	1.13 2	303 (M-NH ₂) ⁺

【 0 1 7 4 】

例9aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 7 5 】

【 化 6 9 】

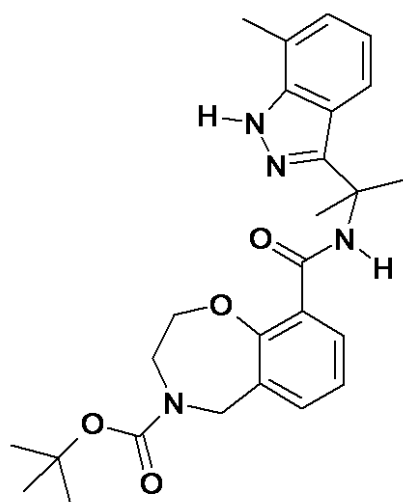
例	構造	反応物質	HPLC-MS又はUPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) (M+H) ⁺
19a		例18a (177mg, 80%含有量, 0 ,748mmol)	1.13 2	466

【 0 1 7 6 】

例19b

【 0 1 7 7 】

【 化 7 0 】



10

【 0 1 7 8 】

例19a(100mg,80%含有量,0.134mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1.0M,2.0mL,2.0mmol)及びエチレンジアミン(55 μ l,0.823mmol)を65 で一晩撹拌する。テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1.0M,0.5mL,0.5mmol)を加えて反応混合物を65 で一晩加熱する。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残渣をDCMと水に分配する。有機層を分離し、相分離器カートリッジ上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤100%のDCM 95:5:0.5のDCM/MeOH/NH₄OH)で精製して表題化合物(77mg,80%含有量,98%)を得る。

20

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.28$ 分

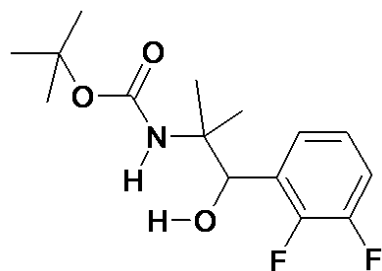
MS (ESI+): $m/z = 465$ (M+H)⁺

【 0 1 7 9 】

例20a(ラセミ混合物)

【 0 1 8 0 】

【 化 7 1 】



30

【 0 1 8 1 】

n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M,150mL,374mmol)をTHF(301mL)中の1,2-ジフルオロベンゼン(32mL,321mmol)に-78 で加える。撹拌を2時間続ける。THF(50mL)中の2-ホルミルプロパン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(20.0g,107mmol)を反応混合物に-78 で加え、その温度で1時間撹拌を続ける。飽和NH₄Clを反応混合物に-78 で加える。反応混合物を室温まで温める。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて得られる残渣を数回ペンタンで洗浄して表題化合物(16.2g,50%)を得る。

40

HPLC-MS (方法11): $R_t = 2.92$ 分

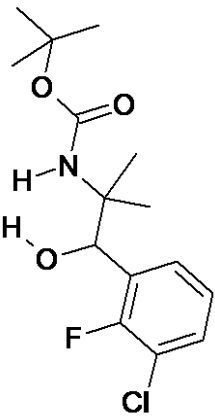
MS (ESI+): $m/z = 302$ (M+H)⁺

例20aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 8 2 】

50

【化 7 2】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
20b (ラセミ混合物)		2-ホルミルプロパン- 2-イルカルバミン酸tert- ert-ブチル(12.0g, 64 .1mmol); 1-クロロ-2- フルオロベンゼン(20 mL, 190mmol)	1.31 2	318

10

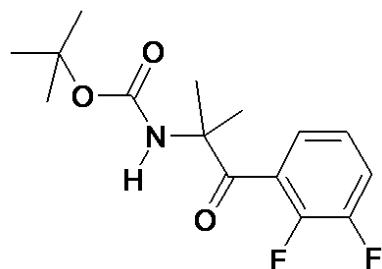
【 0 1 8 3 】

例21a

【 0 1 8 4 】

20

【化 7 3】



【 0 1 8 5 】

30

0 に冷却したDCM(159mL)中の例20a(16.2g, 53, 8mmol)にデス・マーチン・ペルヨージナン(25.0g, 59, 1mmol)を加えて室温で一晩撹拌を続ける。10%のチオ硫酸ナトリウム溶液を加えて撹拌を30分間続ける。有機層を分離し、NaHCO₃飽和溶液で洗浄し、相分離器カートリッジ上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題化合物(16.0g, 99%)を得、そのまま使用する。

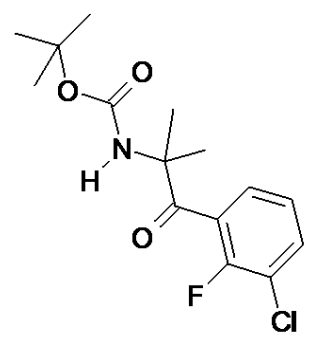
HPLC-MS (方法7a): R_t = 4.82分

MS (APCI⁺): m/z = 200 (M+H-Boc)⁺

例21aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 8 6 】

【化 7 4】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
21b		例20b (12.6g, 39.6mmol)	1.31 2	316

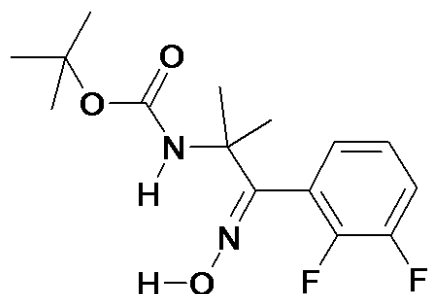
10

【 0 1 8 7】

例22a

【 0 1 8 8】

【化 7 5】



20

【 0 1 8 9】

ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.64g,66,8mmol)をピリジン(35mL)中の例21a(8.00g,26,7mmol)に加え、50℃で一晩撹拌を続ける。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、DCM及び水を加える。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、相分離器カートリッジ上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題化合物(8.20g,98%)を得、そのまま使用する。

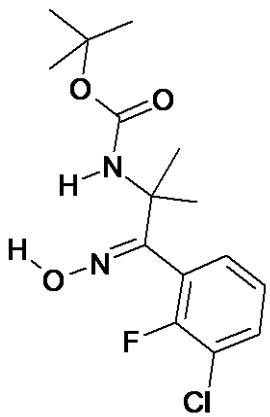
30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.27 ppm (s, br, 3H), 1.37 ppm (s, 9H), 1.53 ppm (s, br, 3H), 6.87 (s, br, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)。

例22aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 9 0】

【化 7 6】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
22b		例21b (5.00g, 15.8mmol)	1.21 2	331

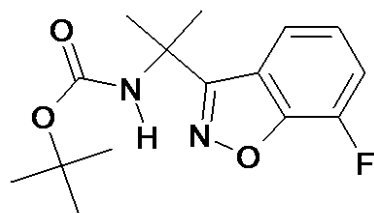
10

【 0 1 9 1】

例23a

【 0 1 9 2】

【化 7 7】



20

【 0 1 9 3】

カリウム tert-ブトキシド (3.51g, 31.3mmol) を THF (80mL) 中の例22a (8.20g, 26.1mmol) に加えて反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて表題化合物 (340mg, 60%) を得、そのまま使用する。

UPLC-MS (方法2): R_t = 1.23分

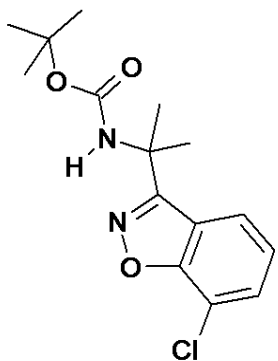
MS (ESI⁺): m/z = 295 (M+H)⁺

例23aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 1 9 4】

30

【化 7 8】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
23b		例22b (5.79g, 80%含有量, 14.0mmol)	1.30 2	311

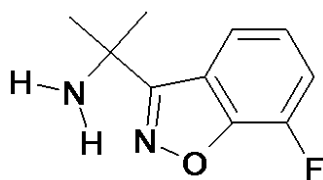
10

【 0 1 9 5】

例23a

【 0 1 9 6】

【化 7 9】



20

【 0 1 9 7】

例23a(1.00g, 3.40mmol)をMeOH(3mL)に溶かしてからジオキサン中4Mの塩化水素(6.0mL, 2.4mmol)を滴加する。室温で一晩撹拌を続ける。反応混合物をメタノールアンモニアで塩基性にして水及びDCMを加える。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて表題化合物(0.58g, 88%)を得、そのまま使用する。

30

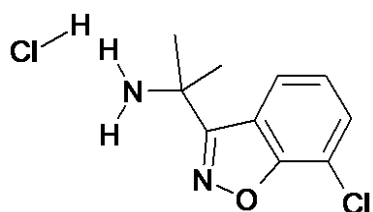
UPLC-MS (方法2): R_t = 0.67分MS (ESI⁺): m/z = 195 (M+H)⁺

【 0 1 9 8】

例23b

【 0 1 9 9】

【化 8 0】



40

【 0 2 0 0】

例23b(500mg, 1.609mmol)をジオキサンに溶かしてからジオキサン中4Mの塩化水素(4.0mL, 16mmol)を滴加する。室温で一晩撹拌を続ける。揮発性物質を減圧下で蒸発させて得られる残渣をエチルエーテルで数回洗浄して表題化合物(374mg, 94%)を得、そのまま用いる。

UPLC-MS (方法2): R_t = 0.70分MS (ESI⁺): m/z = 211 (M+H)⁺

例9aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 0 1】

50

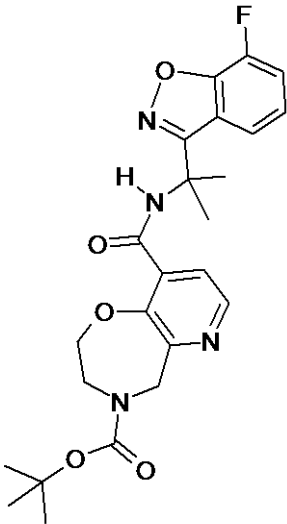
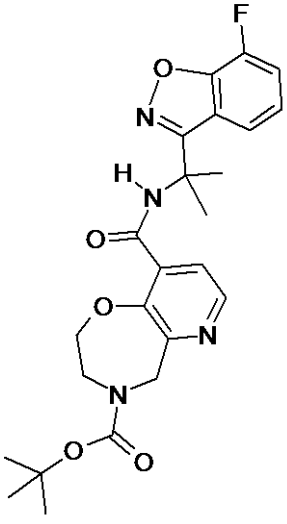
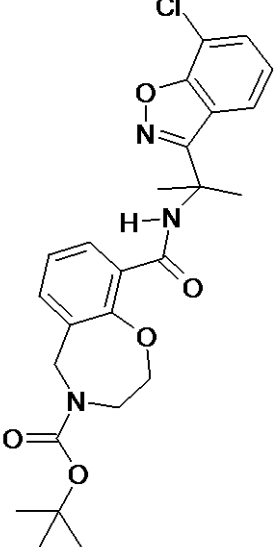
【化 8 1】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
24a		例23a (160mg, 80%含有量, 0,659mmol)	1.36 2	470
24b		例23a (48mg, 0,245mmol), 例 4a (60mg, 0,204mmol)	1.19 2	471

10

20

30

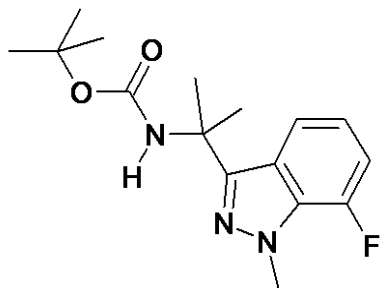
24c		例23a (79mg, 0,408mmol), 例 4b (100mg, 0,340mmol)	1.18 2	471	10
24d		例23a (48mg, 0,245mmol), 例 4c (80mg, 0,272mmol)	1.18 2	471	20
24e		例23b (80mg, 0,324mmol)	1.41 2	486	30 40

【 0 2 0 2 】

例25a

【 0 2 0 3 】

【化 8 2】



【 0 2 0 4】

10

EtOH(14mL)中で例21a(3.50g, 11, 7mmol)及びメチルヒドラジン(7.4mL, 140mmol)を80℃にて6時間及び室温で週末にかけて加熱する。揮発性物質を減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤5%EtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(2.60g, 72%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 0.86 (s, br, 2H), 1.25 (s, br, 7H), 1.59 (s, 6H), 4.09 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 7.00 (ddd, J = 4.3, 7.9, 12.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 12.4 Hz, 1H), 7.44 (s, br, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

例25aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 0 5】

【化 8 3】

20

例	構造	反応物質	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) ($M+H$) $^+$
25b		例21b (1.86g, 6, 18mmol)	1.37 2	324

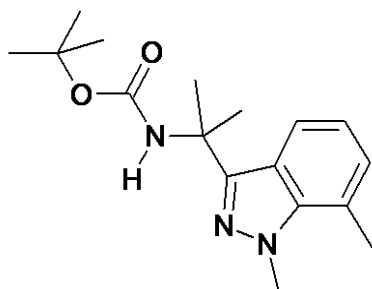
30

【 0 2 0 6】

例25c

【 0 2 0 7】

【化 8 4】



40

【 0 2 0 8】

トリメチルボロキシシン(1.2mL, 8, 5mmol)をDMF(14mL)中の例25b(1.00g, 92%含有量, 2, 841mmol)、炭酸カリウム(1.96g, 14, 206mmol)及び1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセ

50

ン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(232mg,0.284mmol)に加えて反応混合物を100 で一晩加熱する。室温に冷ました反応混合物にトリメチルボロキシ(542 μ l,3.87mmol)、炭酸カリウム(892mg,6.46mmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(105mg,0.129mmol)を加えて反応混合物を100 で一晩加熱する。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣をEtOAc/水に溶かす。有機層を分離し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~20%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(700mg,81%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.23$ 分

MS (ESI+): $m/z = 304$ (M+H)⁺

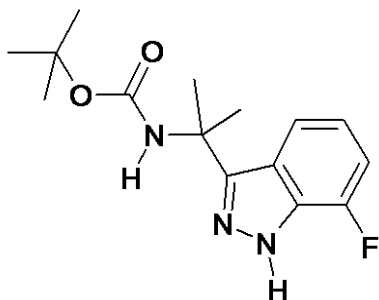
【0209】

10

例25d

【0210】

【化85】



20

【0211】

EtOH(20mL)中の例21a(1.86g,6.18mmol)及びヒドラジン水和物(65%含有量,1.6mL,21.633mmol)を2つの同等バッチに分割し、マイクロ波照射下(140)で35分間加熱する。EtOAc及び水を反応混合物に加える。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤0~10%のEtOAc/DCM)で精製して表題化合物(1.72g,95%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.06$ 分

MS (ESI+): $m/z = 294$ (M+H)⁺

30

例25dの製法に類似して下記例を合成する。

【0212】

【化86】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) (M+H) ⁺
25e		例25a (1.00g, 3.17mmol)	1.13 2	310

40

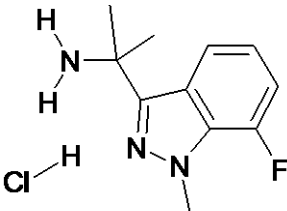
50

【 0 2 1 3 】

例23bの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 1 4 】

【 化 8 7 】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+ 又はAPCI+, m/z) ($M+H$) ⁺
26a		例25a (600mg, 1,952mmol)	0.67 2	191 ($M-NH_2$) ⁺

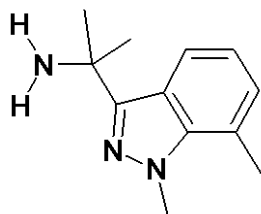
10

【 0 2 1 5 】

例26b

【 0 2 1 6 】

【 化 8 8 】



20

【 0 2 1 7 】

例25c(150mg,0,494mmol)を1:1のMeOH/水(1mL/1mL)に懸濁させ、マイクロ波照射下(150℃)で35分間加熱する。反応混合物をSCXカートリッジで精製し、MeOH及びDCMで洗浄してからMeOH中のNH₃で溶出して表題化合物(50mg,48%)を得る。

UPLC-MS (方法2): R_t = 0.70分

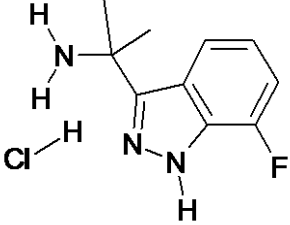
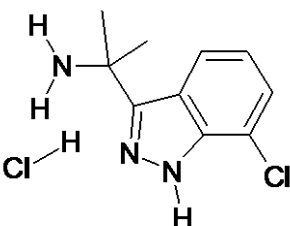
MS (ESI+): m/z = 187 ($M-NH_2$)⁺

例26bの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 1 8 】

30

【化 8 9】

例	構造	反応物質	HPLC-MS 又はUPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+ 又はAPCI+, m/z) (M+H) ⁺
26c		例25d (608mg, 2, 073mmol)	0.63 2	177 (M-NH ₂) ⁺
26d		例25e (555mg, 1, 792mmol)	0.66 2	193 (M-NH ₂) ⁺

10

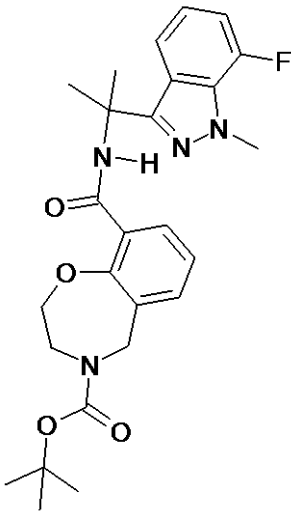
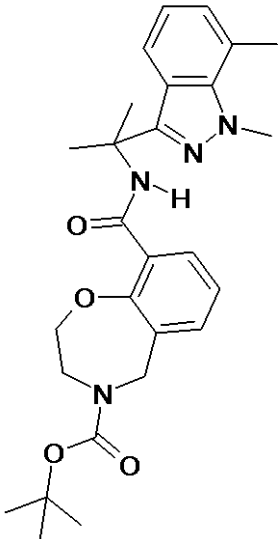
20

【 0 2 1 9】

例9aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 2 0】

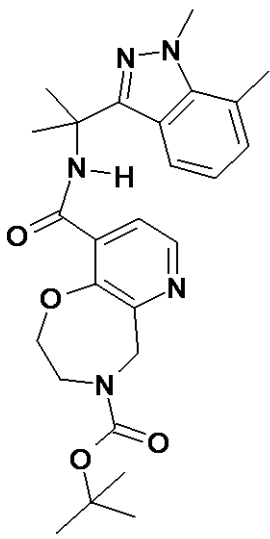
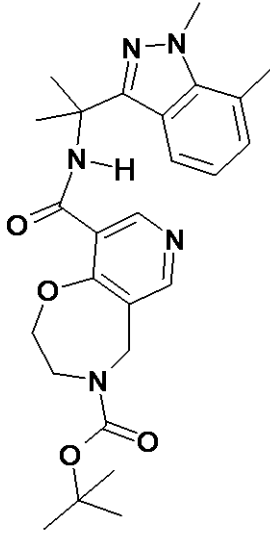
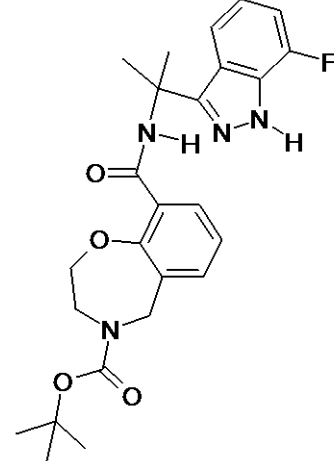
【化 9 0】

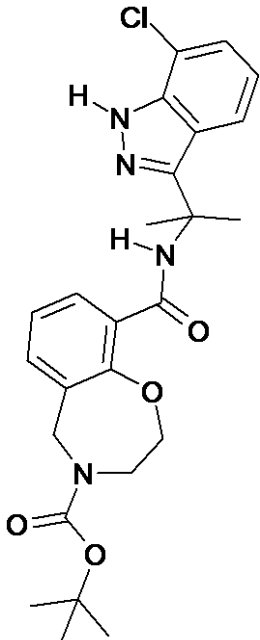
例	構造	反応物質	HPLC-MS 又はUPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+ 又はAPCI+, m/z) ($M+H$) ⁺
27a		例26a (92mg, 0, 375mmol)	1. 41 2	483
27b		例26b (40mg, 75%含有量, 0, 148mmol)	1. 38 2	479

10

20

30

27c		<p>例26b (40mg, 0, 197mmol) , 例4b (58mg, 0, 197mmol)</p>	1. 21 2	480	10
27d		<p>例26b (40mg, 100% 含有量, 0, 197mmol), 例4c (58mg, 0, 197mmol)</p>	1. 19 2	480	20
27e		<p>例26c (80mg, 0, 348mmol)</p>	1. 26 2	469	30 40

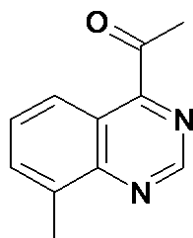
27f		例26d (50mg, 0, 203mmol)	1. 32 2	485	10
-----	---	-------------------------------	------------	-----	----

【 0 2 2 1 】

例28a

【 0 2 2 2 】

【 化 9 1 】



【 0 2 2 3 】

4-クロロ-8-メチルキナゾリン(5.10g, 25, 13mmol)をトルエン(50mL)に溶かし、この溶液にトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(9.98g, 27, 64mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.45g, 1, 26mmol)を加え、反応を3時間還流させる。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、結果として生じる混合物をブライン及び酢酸エチルで希釈する。相を分け、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、揮発性物質を減圧下で蒸発させる。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0~30%のEtOAc)で精製して4-(1-エトキシ-ビニル)-8-メチル-キナゾリン(4.80g, 89%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.15$ 分MS (ESI+): $m/z = 215$ (M+H)⁺

4-(1-エトキシ-ビニル)-8-メチル-キナゾリン(4.80g, 22, 40mmol)を1M HCl水溶液(100mL)に懸濁させ、攪拌を3時間続ける。反応混合物をNa₂CO₃飽和溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥させ、蒸発させて表題化合物(4.02g, 96%)を得、そのまま使用する。

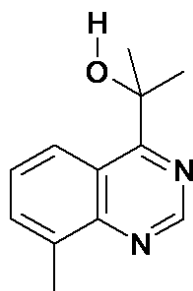
UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.07$ 分MS (ESI+): $m/z = 187$ (M+H)⁺

【 0 2 2 4 】

例29a

【 0 2 2 5 】

【化 9 2】



【 0 2 2 6】

メチルマグネシウムブロミド (THF中1.4M, 23mL, 32mmol) をTHF (80mL) 中の例28a (4.02g, 21.59mmol) に0 で加える。混合物を0 で30分及び室温で一晩撹拌する。メチルマグネシウムブロミド (THF中1.4M, 11mL, 15mmol) を反応混合物に加える。4時間後、0 に冷却した反応混合物に飽和NH₄Clを添加した後にEtOAcを加える。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン中0 ~ 50%のEtOAc) で精製して表題化合物 (1.6g, 80%含有量, 29%) を得る。

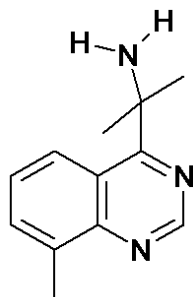
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.66 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 6.9, 8.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.1, 2.2, 7.1 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 1.1, 8.7 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H)

【 0 2 2 7】

例30a

【 0 2 2 8】

【化 9 3】



【 0 2 2 9】

メタンスルホニルクロリド (0.61mL, 7.91mmol) をTHF (20mL) 中の29a (500mg, 80%含有量, 1.98mmol) 及びトリエチルアミン (1.4mL, 7.9mmol) に-78 で加える。撹拌を室温で1.5時間続ける。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈する。相を分け、有機相を乾燥させ、揮発性物質を蒸発させてメタンスルホン酸1-メチル-1-(8-メチル-キナゾリン-4-イル)-エチルエステル (680mg, 78%含有量, 96%) を得、そのまま使用する。

UPLC-MS (方法2): R_t = 1.08分

MS (ESI+): m/z = 281 (M+H)⁺

アジ化ナトリウム (492mg, 7.57mmol) をDMF (1.5mL, 19.56mmol) 中のメタンスルホン酸1-メチル-1-(8-メチル-キナゾリン-4-イル)-エチルエステル (680mg, 78%含有量, 1.89mmol) に加えて撹拌を4日間続ける。反応混合物を飽和Na₂CO₃及びEtOAcで希釈する。有機層をラインで洗浄し、乾燥させ、濾過して4-(1-アジド-1-メチル-エチル)-8-メチル-キナゾリンを得る (EtOAc中の溶液として)。

UPLC-MS (方法2): R_t = 1.39分

MS (ESI+): m/z = 228 (M+H)⁺

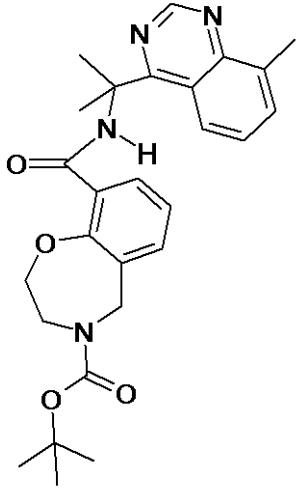
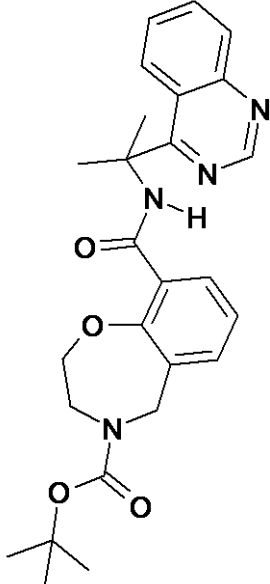
4-(1-アジド-1-メチル-エチル)-8-メチル-キナゾリン (酢酸エチル中の溶液) をパラジウム (炭素上10%, 14mg, 0.013mmol) の存在下で2時間水素化 (1.5バール) する。セライトパッドを通して濾過により固体を除去し、結果として生じる溶液を蒸発させて表題化合物 (250mg, 80%含有量) を得、そのまま使用する。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.87$ 分MS (ESI+): $m/z = 202$ ($M+H$)⁺

例9aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 3 0 】

【 化 9 4 】

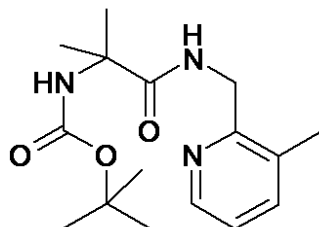
例	構造	反応物質	HPLC-MS 又はUPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) ($M+H$) ⁺
31a		例30a (100mg, 80%含有量, 0,397mmol)	1.34 2	477
31b		2-キナゾリン-4- イルプロパン- 2-アミン (64mg, 82%含有量, 0,280mmol)	2.97 11	463

【 0 2 3 1 】

例32a

【 0 2 3 2 】

【化 9 5】



【 0 2 3 3】

3-メチル-2-(アミノメチル)ピリジン(13.5g, 110mmol)を乾燥THFに懸濁させ、2-tert-ブ
トキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(22.4g, 110mmol)を添加した後にTEA(46.1
mL, 331mmol)及びTBTU(35.4g, 110mmol)を加える。混合物を室温で一晩攪拌してから溶媒を
蒸発させ、残渣をジクロロメタンで希釈し、1N NaOH溶液及びブラインで洗浄する。有機
層を乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー
(溶出剤50～100%のEtOAc/シクロヘキサン)で精製して表題化合物(28.5g, 84%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.98$ 分

MS (ESI+): $m/z = 308$ (M+H)⁺

例32aの製法に類似して(明記してある場合はカップリング剤としてHATUを用いて)下記
例を合成する。必要に応じて生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤: シクロヘ
キサン中のEtOAcの勾配)で精製する。

【 0 2 3 4】

10

20

【化 9 6】

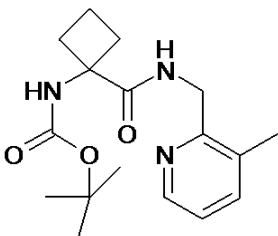
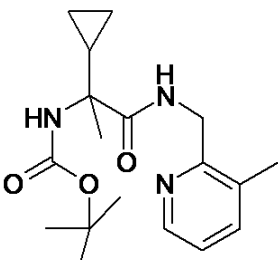
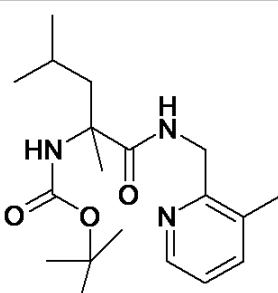
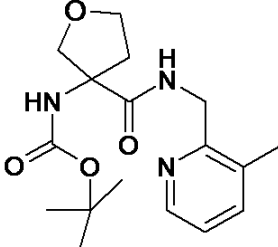
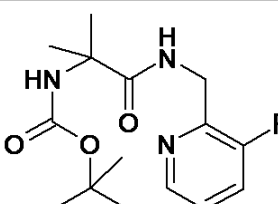
例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R _t [分], 方 法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
32b		(3-クロロピリジン-2- イル)メタンアミン (1g) HATU	0.91 1	328
32c		C-(3-メチル-ピリジン- 2-イル)-メチルアミン (500mg) Boc-1-アミノ-1-シクロ プロパンカルボン酸 (823mg)	0.66 1	306
32d		1-(3-フルオロ-ピリジ ン-2-イル)-エチルアミ ン塩酸塩 (5.8g) HATU	0.94 2	326
32e		C-(3-メトキシ-ピリジ ン-2-イル)-メチルアミ ン二塩酸塩 (1g) HATU	0.68 1	324
32f		C-(5-フルオロ-3-メチ ル-ピリジン-2-イル)- メチルアミン (202mg) HATU	1.04 2	326
32g		1-(3-メチル-2-ピリジ ニル)エタンアミン (1g) HATU 4日の反応	0.98 2	322

10

20

30

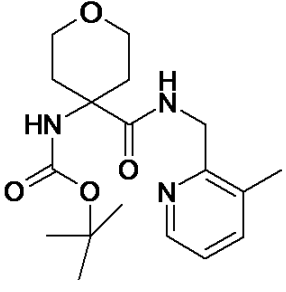
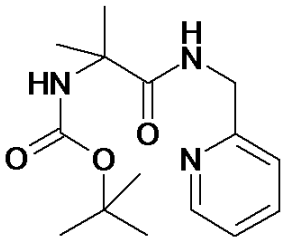
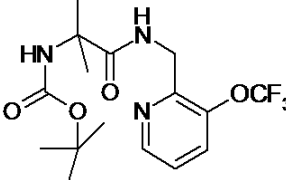
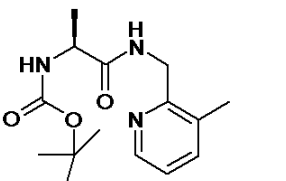
40

32h		C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (500mg) Boc-1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸 (880mg) 一晩の反応	0.90 2	320
32i		C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (530mg) 2-([(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ)-2-シクロプロピルプロパン酸 (1.0g)	1.02 2	334
32j		C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (483mg) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,4-ジメチルペンタン酸 (968mg)	1.20 2	350
32k		C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (520mg) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (990mg)	0.85 2	336
32l		1-(3-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン (1g)	0.82 2	312

10

20

30

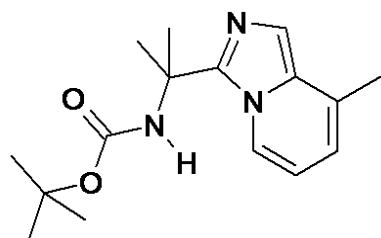
32m		C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (470mg) 4-N-Boc-アミノ-4-カルボキシテトラヒドロピラン (945mg) 3日の反応	0.86 2	350
32n		2-(アミノメチル)ピリジン (532mg)	0.79 2	294
32o		C-(3-トリフルオロメトキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (860mg)	1.09 2	378
32p		C-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (1.94g) Boc-Ala-OH (3.0g)	0.93 2	294

【 0 2 3 5 】

例33a

【 0 2 3 6 】

【 化 9 7 】



【 0 2 3 7 】

例32a (28.5g, 92.8mmol) をDCM (360mL) に溶かして0 に冷却してからバージェス試薬 (20.1g, 84.5mmol) を加える。混合物を室温になるまで放置し、3日間攪拌する。反応混合物を水及びブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出剤EtOAc/シクロヘキサン30:70) で精製して表題化合物 (13.8g, 51%) を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.01$ 分

MS (ESI+): $m/z = 290$ (M+H)⁺

例33aの製法に類似して下記例を合成する。必要に応じて生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶出剤: シクロヘキサン中のEtOAcの勾配) で精製する。

【 0 2 3 8 】

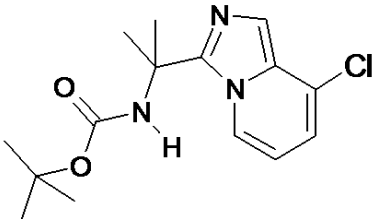
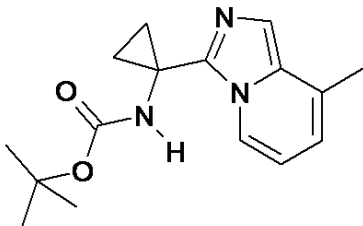
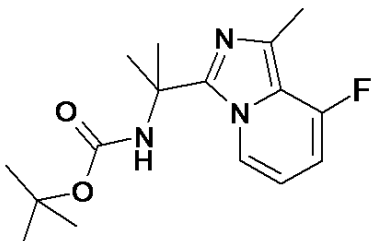
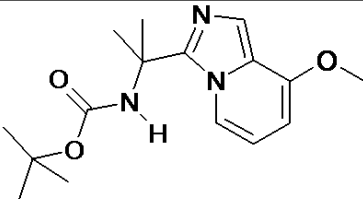
10

20

30

40

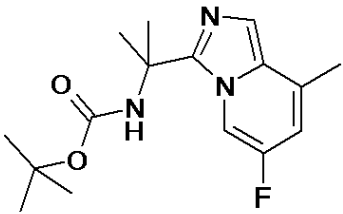
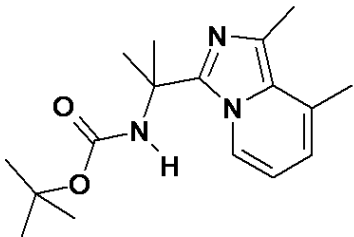
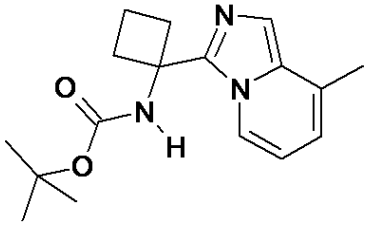
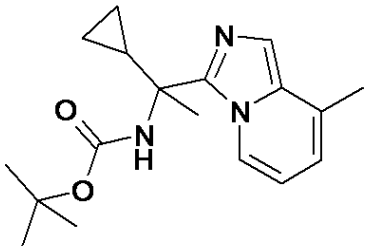
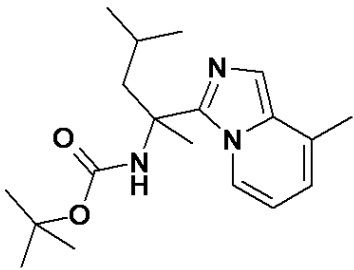
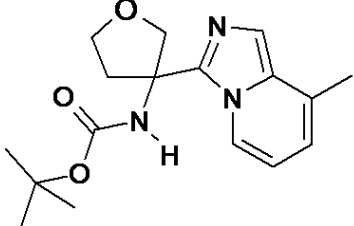
【化 9 8】

例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
33b		例32b (2.30g, 7.02mmol) 一晩の反応	0.84 1	310
33c		例32c (0.77g, 2.52mmol) 一晩の反応	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) : (回転異性体) δ 1.18 (br, m, 2H), 1.23 (br, m, 2H), 1.30 (br, s, 9H), 2.34 (s, 3H), 6.56 (ddd, J = 1.1, 2.0, 6.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 6.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.90 (br, s, 1H), 8.48 (br, d, J = 4.7 Hz, 1H)	
33d		例32d (10g, 30.73mmol) 一晩の反応	1.54 2	308
33e		例32e (1.51g, 4.67mmol) 一晩の反応	0.77 1	306

10

20

30

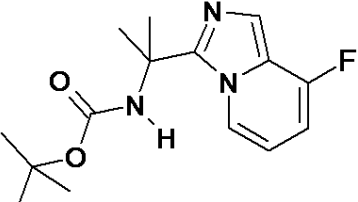
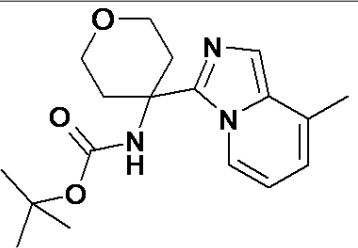
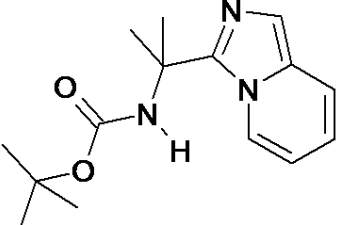
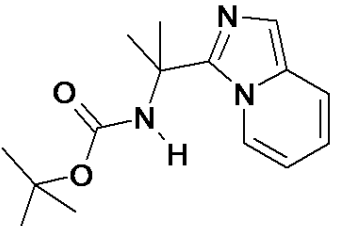
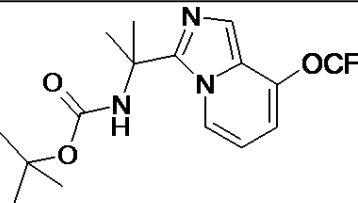
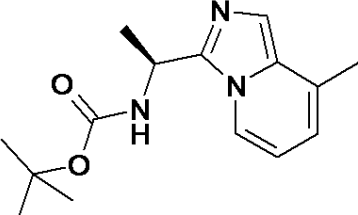
33f		例32f (102mg, 0.31mmol) 一晩の反応	1.11 2	308
33g		例32g (2.04g, 6.33mmol) 一晩の反応	1.05 2	304
33h		例32h (1.16g, 3.63mmol) 一晩の反応	1.12 2	302
33i		例32i (1.40g, 3.95mmol) 一晩の反応	1.09 2	316
33j		例32j (0.98g, 2.80mmol) 一晩の反応	1.25 2	332
33k		例32k (0.92g, 0.38mmol) 一晩の反応	0.94 2	318

10

20

30

40

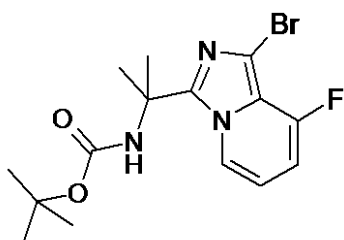
33l		例32l (1.0g, 3.21mmol)	0.97 2	294
33m		例32m (1.29g, 3.69mmol)	0.94 2	332
33n		例32n (685mg, 2.33mmol)	0.91 2	276
33n		例32n (685mg, 2.33mmol)	0.91 2	276
33o		例32o (130mg, 0.61mmol)	1.19 2	360
33p		例32p (3.60g, 12.3mmol)	1.11 2	276

【 0 2 3 9 】

例33q

【 0 2 4 0 】

【 化 9 9 】



10

20

30

40

50

【 0 2 4 1 】

例33l(1.3g,4.43mmol)をDCM(12mL)に懸濁させて0℃に冷却する。N-ブロモスクシンイミド(bromosuccinimide)(0.83g,4.65mmol)を加えて混合物を0℃で60分間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、混合物を30分間攪拌し、相を分ける。有機層を減圧下で蒸発させて得られる残渣フラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0～50%の酢酸エチル)で精製して表題化合物(600mg,36%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.22$ 分

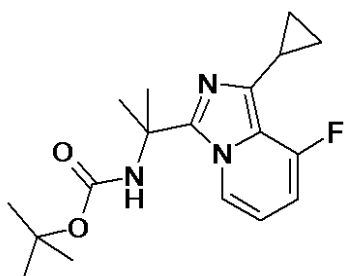
MS (ESI+): $m/z = 372/374$ (M+H)⁺

【 0 2 4 2 】

例33r

【 0 2 4 3 】

【 化 1 0 0 】



【 0 2 4 4 】

例33q(600mg,1.61mmol)、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレート(477mg,3.22mmol)、三リン酸カリウム(1.20gmg,5.64mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(90mg,0.32mmol)及び酢酸パラジウム(II)(36mg,0.16mmol)をマイクロ波バイアル内でトルエン(17mL)と水(0.2mL)の混合物に懸濁させ、5分間窒素ガスを流して脱気する。混合物をマイクロ波照射下で120℃にて2×5時間加熱してから冷まして酢酸エチル及び水で希釈する。相を分け、ダイカライト(decelite)を通して有機相を濾過し、真空下で溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中0～20%の酢酸エチル)で精製して表題化合物(170mg,30%)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.34$ 分

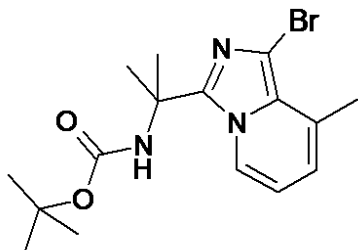
MS (ESI+): $m/z = 334$ (M+H)⁺

【 0 2 4 5 】

例33s

【 0 2 4 6 】

【 化 1 0 1 】



【 0 2 4 7 】

出発物質として例33a(5.0g,17.3mmol)を用い、例33qについて記載した方法に類似して調製した。

UPLC-MS (方法7a): $R_t = 4.73$ 分

MS (ESI+): $m/z = 368/370$ (M+H)⁺

【 0 2 4 8 】

例33t

【 0 2 4 9 】

10

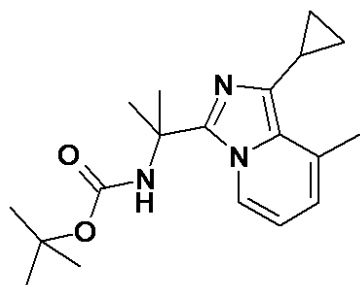
20

30

40

50

【化 1 0 2】



【 0 2 5 0】

10

出発物質として例33s(250mg, 0.68mmol)を用い、例33rについて記載した方法に類似して調製した。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.47$ 分

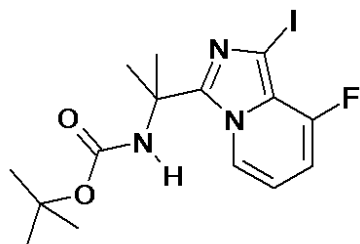
MS (ESI+): $m/z = 330$ (M+H)⁺

【 0 2 5 1】

例33u

【 0 2 5 2】

【化 1 0 3】



20

【 0 2 5 3】

例33l(200mg, 0.68mmol)をDCM(4mL)に懸濁させて0℃に冷却する。N-ヨードスクシンイミド(iodosuccinimide)(153mg, 0.68mmol)を加えて混合物を0℃で30分間攪拌する。10%のチロ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を振盪させて相を分ける。有機層を減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0~50%の酢酸エチル)で精製して表題化合物(200mg, 70%)を得る。

30

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.17$ 分

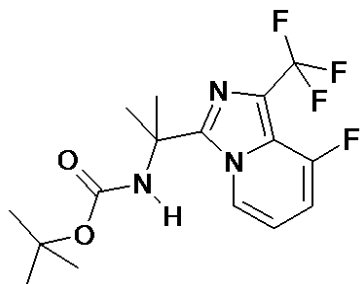
MS (ESI+): $m/z = 420$ (M+H)⁺

【 0 2 5 4】

例33v

【 0 2 5 5】

【化 1 0 4】



40

【 0 2 5 6】

例33u(200mg, 0.48mmol)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル(182 μ L, 1.43mmol)及びヨウ化銅(I)(136mg, 0.72mmol)をN-メチルピロリジノン(4mL)に懸濁させて10℃で50分間加熱する。混合物を氷中で冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロ

50

ヘキサン中0~50%の酢酸エチル)で精製して表題化合物(150mg,78%)を得る。

UPLC-MS (方法12): $R_t = 3.68$ 分

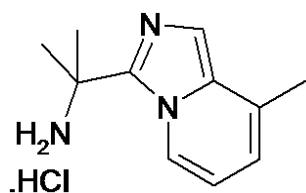
MS (ESI+): $m/z = 462$ ($M+H$)⁺

【 0 2 5 7 】

例34a

【 0 2 5 8 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 2 5 9 】

例33a(13.8g,47.7mmol)を乾燥メタノール(71mL)に懸濁させて0 に冷却する。ジエチルエーテル中2Mの塩化水素(236mL,472mmol)を加えて混合物を一晩攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を精製せずに使用する(10.7g,99%)。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.81$ 分

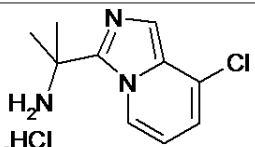
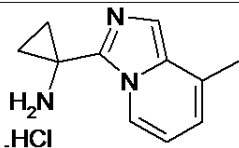
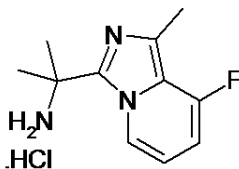
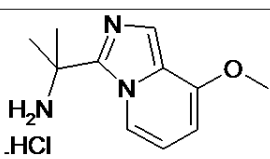
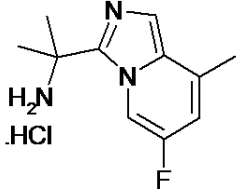
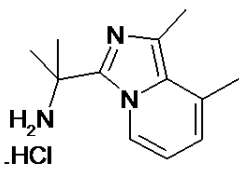
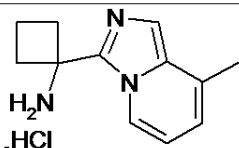
MS (ESI+): $m/z = 174$ ($M-NH_2$)⁺

例34aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 6 0 】

20

【化 1 0 6】

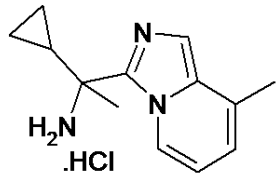
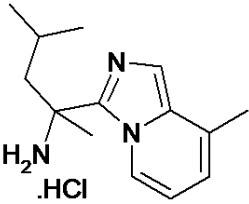
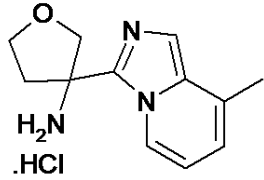
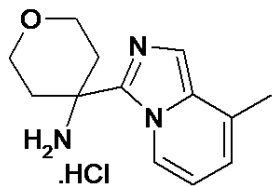
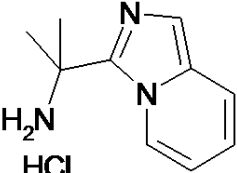
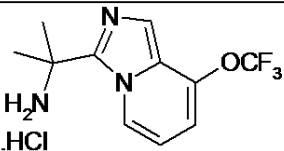
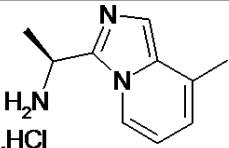
例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) ($M+H$) ⁺
34b		例33b (448mg, 1.45mmol) 1, 4-ジオキサン中4MのHCl, 1時間	0.67 1	210
34c		例33c (570mg, 1.98mmol) ジエチルエーテル中2MのHCl (9.75mL), メタノール (3mL) 一晩の反応	0.49 1	188
34d		例33d (110mg, 0.30mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (10mL), 1時間	0.93 2	192 ($M-NH_2$) ⁺
34e		例33e (150mg, 0.49mmol) 1, 4-ジオキサン中4MのHCl, 1時間	0.62 1	189 ($M-NH_2$) ⁺
34f		例33f (24mg, 0.08mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (2mL), 4時間の反応	0.94 2	191 ($M-NH_2$) ⁺
34g		例33g (300mg, 0.99mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (5mL), メタノール (2mL) 一晩の反応	0.73 2	187 ($M-NH_2$) ⁺
34h		例33h (588mg, 1.95mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (9.75mL), メタノール (3mL) 一晩の反応	0.89 2	185 ($M-NH_2$) ⁺

10

20

30

40

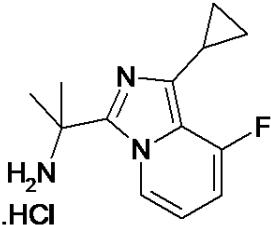
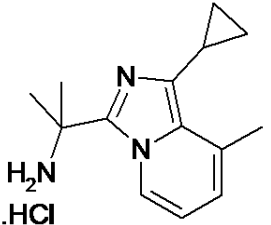
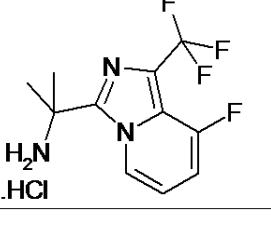
34i		例33i (1.0g, 3.17mmol) 1, 4-ジオキサン中4MのHCl, 1時間	0.68 2	199 (M-NH2) ⁺
34j		例33j (469mg, 1.41mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (7mL), メタノール (2mL) 一晩の反応	1.04 2	216 (M-NH2) ⁺
34k		例33k (233mg, 0.73mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (3.6mL), メタノール (3mL) 一晩の反応	0.73 2	201 (M-NH2) ⁺
34l		例33m (300mg, 0.91mmol) 1, 4-ジオキサン中 4MのHCl, 1時間	0.76 1	215 (M-NH2) ⁺
34m		例33n (258mg, 0.94mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (3mL), ジエチルエーテル (7mL), 5時間	0.57 2	176
34n		例33o (30mg, 0.08mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (2mL)	1.03 2	243 (M-NH2) ⁺
34o		例33p (2.4g, 8.7mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (44mL), メタノール 一晩の反応	0.77 2	159 (M-NH2) ⁺

10

20

30

40

34p		例33r (170mg, 0.51mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (10mL), 1時間	1.14 2	218 (M-NH2) ⁺
34q		例33t (340mg, 1.03mmol) ジエチルエーテル中 2MのHCl (5mL), メタノール (5mL) 一晩の反応	1.07 2	230
34r		例33v (150mg, 0.42mmol) 1,4-ジオキサン中 4MのHCl, 一晩の反応	0.97 2	245 (M-NH2) ⁺

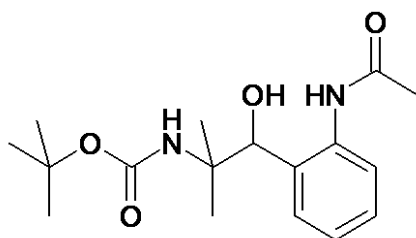
10

【 0 2 6 1 】

例35a

【 0 2 6 2 】

【 化 1 0 7 】



20

30

【 0 2 6 3 】

2-プロモアセトアニリド (1.68g, 90%含有量, 7.06mmol) を乾燥THF (15mL) に溶かし、アルゴン雰囲気下で -78℃ に冷却する。n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5Mの溶液, 5.93mL, 14.8mmol) を滴加して混合物を -78℃ で30分間攪拌する。乾燥THF (10mL) 中の2-ホルミルプロパン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.39g, 7.42mmol) を滴加して混合物を -78℃ で30分間攪拌してから1時間かけて -50℃ まで温める。塩化アンモニウム飽和水溶液 (20mL) を加え、混合物を室温まで温めて相を分ける。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出剤 DCM中0~2%のMeOH) で精製して表題生成物 (370mg, 16%) を得る。

UPLC-MS (方法1): $R_t = 1.02$ 分

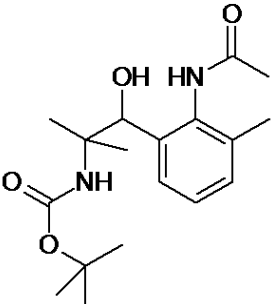
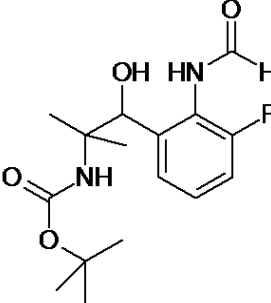
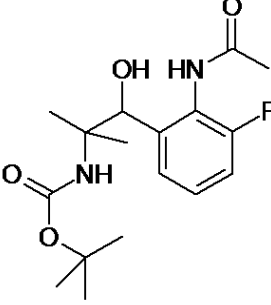
MS (ESI+): $m/z = 323$ (M+H)⁺

例35aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 6 4 】

40

【化 1 0 8】

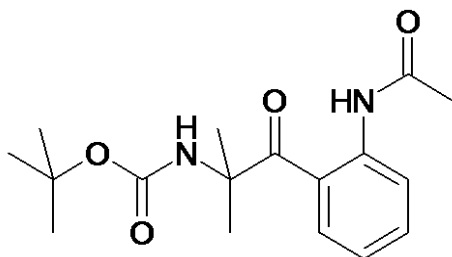
例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) ($M+H$) ⁺
35b		N-(2-プロモ-6-メチル フェニル)-アセトアミ ド (3.70g, 50%含有量, 8 .11mmol) 精製用溶出剤 シクロヘキサン中 0~100%のEtOAc	0.96 方法1	337
35c		N-(2-プロモ-6-フルオ ロフェニル)-ホルムア ミド (1.81g, 8.30mmol) 精製用溶出剤 シクロヘキサン中 0~40%のEtOAc	1.01 方法2	327
35d		N-(2-プロモ-6-フルオ ロフェニル)-アセトア ミド (6.0g, 20.7mmol) 精製用溶出剤 シクロヘキサン中 0~40%のEtOAc	0.96 方法2	341

【 0 2 6 5】

例36a

【 0 2 6 6】

【化 1 0 9】



【 0 2 6 7】

例35a (210mg, 0.65mmol) をDCMに懸濁させてデス・マーチン・ベルヨージナン (304mg, 0.72mmol) を加える。混合物を10分間攪拌してから10%のチオ硫酸ナトリウム水溶液と共に振盪させ、相を分ける。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去して表題生成物 (208mg, 100%) を得る。

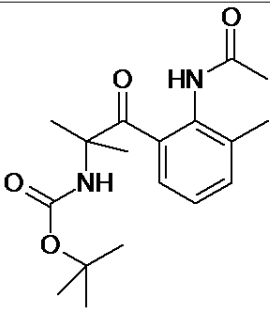
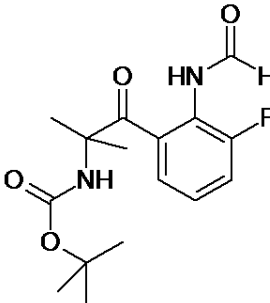
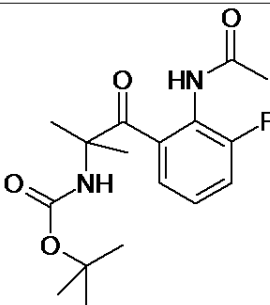
UPLC-MS (方法1): R_t = 1.13分

MS (ESI+): m/z = 321 ($M+H$)⁺

例36aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 6 8 】

【 化 1 1 0 】

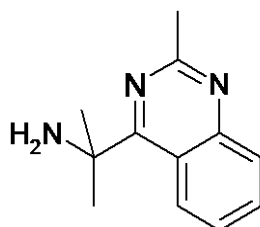
例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/ z) (M+H) ⁺
36b		例35b (356mg, 85%含有量, 0.90mmol), 4時間の反応 フラッシュクロマトグラ フィー(溶出剤 シクロヘ キサン中 0~50%のEtOAc)で精製	1.05 1	335
36c		例35c (724mg), 4時間の反応 フラッシュクロマトグラ フィー(溶出剤 シクロヘ キサン中 0~50%のEtOAc)で精製	1.06 2	325
36d		例35d (350mg), 4時間の反応 フラッシュクロマトグラ フィー(溶出剤 シクロヘ キサン中 0~50%のEtOAc)で精製	1.17 2	339

【 0 2 6 9 】

例37a

【 0 2 7 0 】

【 化 1 1 1 】



【 0 2 7 1 】

例36a(205mg, 0.64mmol)及び塩化アンモニウム(300mg, 5.58mmol)をメタノール中7Mのアンモニア(4mL)に懸濁させてマイクロ波照射下で140℃にて16時間加熱する。溶媒を除去し、残渣をメタノールに懸濁させ、濾過して過剰の塩化アンモニウムを除去してから予洗SCXカートリッジに装填し、水及びメタノールで洗浄し、メタノール中7Mのアンモニアで溶出する。溶媒を真空下で除去して粗製表題生成物(106mg)を得る。

UPLC-MS (方法1): R_t = 0.58分

MS (ESI+): m/z = 202 (M+H)⁺

10

20

30

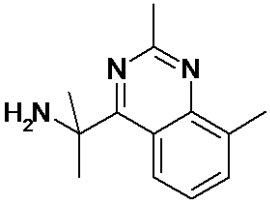
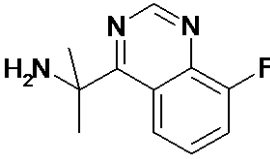
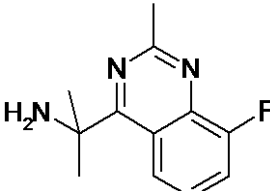
40

50

例37aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 2 7 2 】

【 化 1 1 2 】

例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
37b		例36b (265mg, 0.79mmol),	0.70 1	216
37c		例36c (580mg, 1.79mmol),	0.75 2	206
37d		例36d (230mg)	0.55 2	220

10

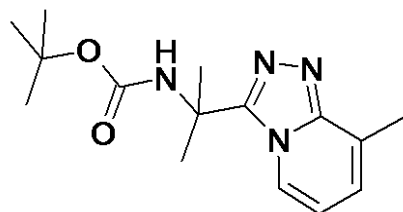
20

【 0 2 7 3 】

例38a

【 0 2 7 4 】

【 化 1 1 3 】



30

【 0 2 7 5 】

工程1:

Boc-AIB-OH(0.50g, 2.44mmol)、2-ヒドラジノ-3-メチルピリジン(1.0g, 8.24mmol)、HATU(3.70g, 9.73mmol)及びトリエチルアミン(2.48mL, 17.8mmol)をDCMに懸濁させて混合物を一晩攪拌する。混合物を濾過し、溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0~100%の酢酸エチル)で精製して不純ヒドラジド中間体(800mg)を得、次の工程でそのまま使用する。

40

工程2:

工程1からの物質を乾燥DCM(20ML)に懸濁させ、ポリマー担持トリフェニルホスフィン(3mmol/g, 1.3g, 3.9mmol)、トリメチルシリルアジド(520 μ L, 3.9mmol)及びジエチルアゾジカルボキシレート(2.03mL, 4.7mmol)を加える。混合物を一晩攪拌し、濾過し、溶媒を除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0~100%の酢酸エチル)で精製して表題生成物(収量180mg)を得る。

UPLC-MS (方法2): R_t = 0.76分

MS (ESI⁺): m/z = 291 (M+H)⁺

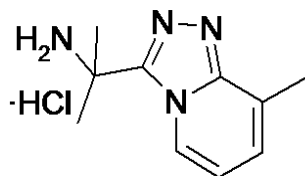
50

【 0 2 7 6 】

例39a

【 0 2 7 7 】

【 化 1 1 4 】



【 0 2 7 8 】

10

例38a(180mg,0.62mmol)をジオキサン中4MのHCl(4ML)に懸濁させ、3時間攪拌する。溶媒を真空下で除去して表題生成物(150mg,90%含有量)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.49$ 分

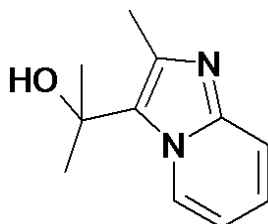
MS (ESI+): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺

【 0 2 7 9 】

例40a

【 0 2 8 0 】

【 化 1 1 5 】



20

【 0 2 8 1 】

2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(3.30g,16.1mmol)を乾燥THFに懸濁させ、窒素雰囲気下で-20℃に冷却する。メチルマグネシウムブロミド(THF/トルエン中1.4M,35mL,48.5mmol)を滴加し、混合物を室温まで温めて一晩攪拌する。塩化アンモニウム飽和水溶液を加えて混合物を酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を乾燥させ、溶媒を除去する。フラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0~100%のEtOAc)で残渣を精製して表題生成物(収量1.20g,39%)を得る。

30

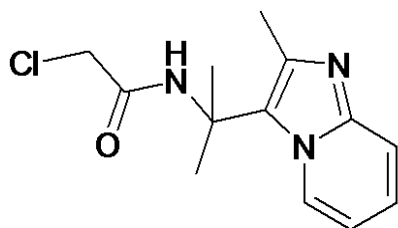
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.64 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.84 (dd, 1H)。

【 0 2 8 2 】

例41a

【 0 2 8 3 】

【 化 1 1 6 】



40

【 0 2 8 4 】

例40a(1.2g,6.31mmol)をクロロアセトニトリル(15mL)とTFA(15mL)に懸濁させて混合物を一晩攪拌し、溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 DCM中0~10%のMeOH)で精製して表題生成物(収量0.5g,30%)を得る。

UPLC-MS (方法1): $R_t = 0.60$ 分

50

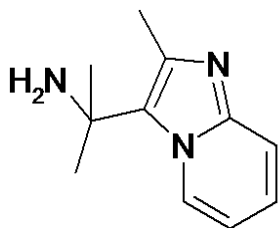
MS (ESI+): $m/z = 266$ (M+H)⁺

【 0 2 8 5 】

例42a

【 0 2 8 6 】

【 化 1 1 7 】



10

【 0 2 8 7 】

例41a(100mg, 0.38mmol)を6MのHCl水溶液(2mL)に懸濁させ、80℃で一晩加熱する。混合物を予洗SCXカートリッジに装填し、水及びメタノールで洗浄し、メタノール中7MのNH₃で溶出する。溶媒を除去して表題生成物(収量70g, 98%)を得る。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.57 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 9.15 (dd, 1H)。NH₂は観測されず。

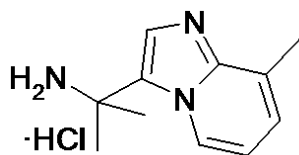
【 0 2 8 8 】

例43a

20

【 0 2 8 9 】

【 化 1 1 8 】



【 0 2 9 0 】

例40aから例42aまでの合成について記載した手順に類似して、8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(1.0g, Bioorg. Med. Chem. Lett, 2012, 1870-1873に記載の手順に類似して調製)から表題生成物を合成する。生成物を精製せずに塩酸塩として単離した(収量110mg)。

30

UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.78$ 分

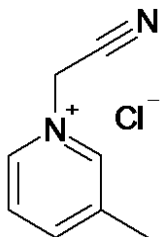
MS (ESI+): $m/z = 190$ (M+H)⁺

【 0 2 9 1 】

例44a

【 0 2 9 2 】

【 化 1 1 9 】



40

【 0 2 9 3 】

3-ピコリン(5.0g, 53.7mmol)をアセトニトリルに懸濁させてクロロアセトニトリル(acetonitrile)(6.76mL, 107.4mmol)を加える。混合物を室温で4時間攪拌し、沈殿物を濾過で収集し、真空下で乾燥させて表題化合物(7.0g)を得る。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.53 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 8.16 (dd, J = 6.0

50

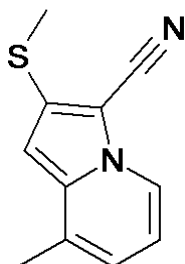
, 8.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.0, 1H), 9.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。

【 0 2 9 4 】

例45a

【 0 2 9 5 】

【 化 1 2 0 】



10

【 0 2 9 6 】

例44a(3.22g, 19.1mmol)、1-ニトロ-2,2-ビス-メチル-メルカプト-エチレン(3.16g, 19.1mmol)及びトリエチルアミン(3.30mL, 38.2)をエタノール(40mL)に懸濁させ、一晚還流させる。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0～10%の酢酸エチル)で精製して表題化合物(0.8g)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.25$ 分

MS (ESI+): $m/z = 203$ (M+H)⁺

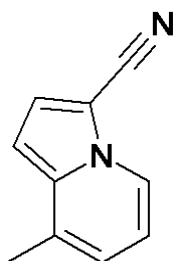
20

【 0 2 9 7 】

例46a

【 0 2 9 8 】

【 化 1 2 1 】



30

【 0 2 9 9 】

例45a(4.8g, 混ぜ合わせたバッチ, 23.7mmol)及び過剰のラネーニッケル(約20g)をエタノールに懸濁させ、6時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 シクロヘキサン中0～10%の酢酸エチル)で精製して表題化合物(900mg)を得る。

LC-MS (方法7a): $R_t = 4.42$ 分

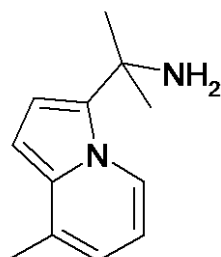
MS (ESI+): $m/z = 157$ (M+H)⁺

【 0 3 0 0 】

例47a

【 0 3 0 1 】

【 化 1 2 2 】



40

50

【 0 3 0 2 】

塩化セリウム(III)(7.89g, 32mmol)を真空下で140℃にて3時間加熱してから窒素雰囲気下で室温に冷まして乾燥THF(90mL)を加える。混合物を室温で一晩攪拌してから-78℃に冷却する。メチルリチウムLiCl錯体(ジエチルエーテル中2M, 20mL, 32mmol)を加えて混合物を-78℃で2時間攪拌する。乾燥THF(5mL)中の例46a(500mg, 3.2mmol)を滴加し、混合物を-78℃で2時間攪拌してから塩化アンモニウム飽和溶液を添加後に32%のアンモニア水を加える。混合物を室温まで温め、大量のDCMで洗い流しながらセライトを通して濾過する。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、溶媒を除去して粗製表題化合物(600mg)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.12$ 分

MS (ESI+): $m/z = 172$ ($M-NH_2$)⁺

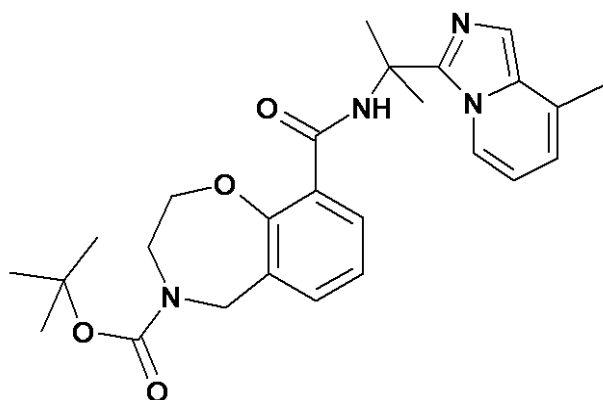
10

【 0 3 0 3 】

例48a

【 0 3 0 4 】

【 化 1 2 3 】



20

【 0 3 0 5 】

例34a(200mg, 0.897mmol)、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(263mg, 0.90mmol, W02008108445)、HATU(337mg, 0.89mmol)及びトリエチルアミン(742μL, 5.34mmol)をジクロロメタン(16mL)に懸濁させ、UPLC-MSが反応の完了を示すまで室温で攪拌する。混合物を水及び希水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン中50%のEtOAc)で精製して表題化合物(332mg)を得る。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.22$ 分

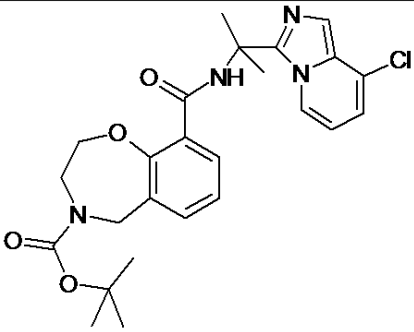
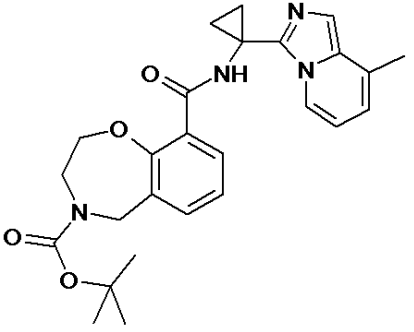
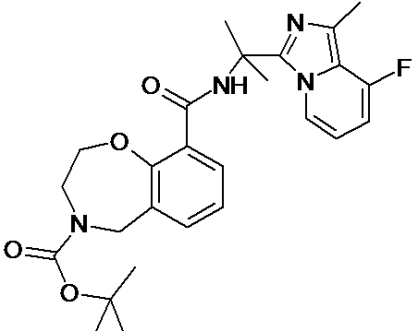
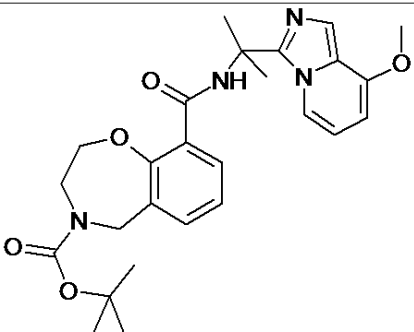
MS (ESI+): $m/z = 465$ ($M+H$)⁺

30

例48aの製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 0 6 】

【化 1 2 4】

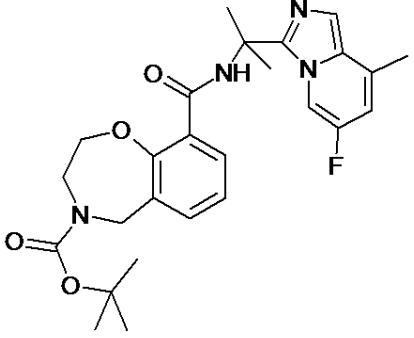
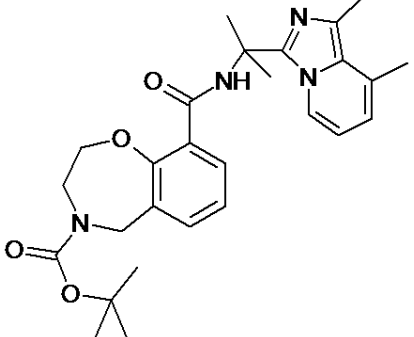
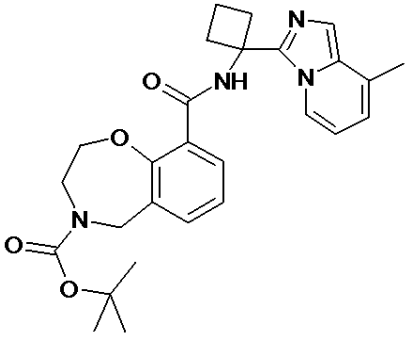
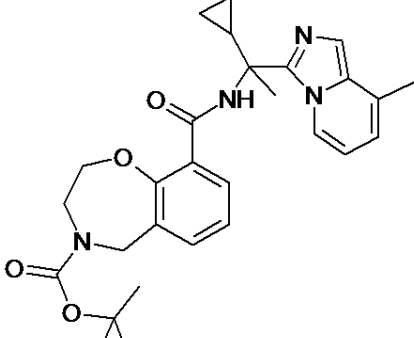
例	構造	反応物質 条件	HPLC-MS又は UPLC-MS R _t [分], 方 法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
48b		例34b (80mg, 0.31mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc)で 精製	1.06 1	485
48c		例34c (100mg, 0.45mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc)で 精製	0.96 1	463
48d		例34d (24mg, 0.08mmol) 精製せず	1.81 4a	483
48e		例34e (45mg) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc)で 精製	0.99 1	481

10

20

30

40

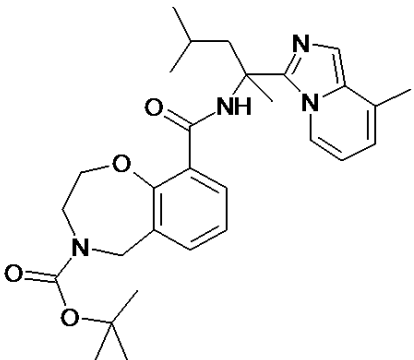
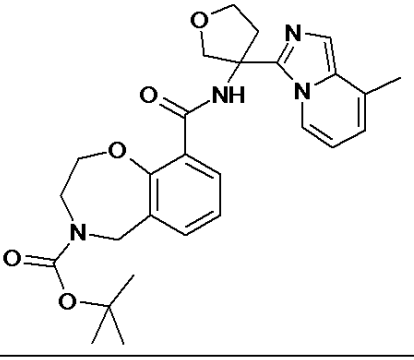
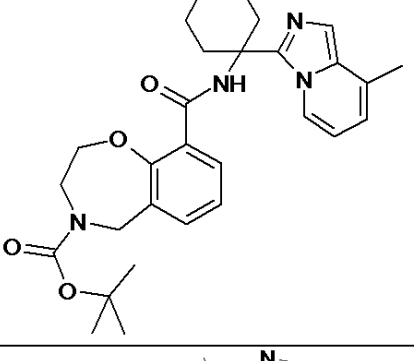
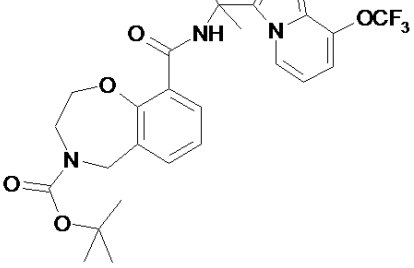
48f		例34f (70mg, 0.29mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc)で精 製	1.21 2	483
48g		例34g (117mg, 0.49mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 60%のEtOAc) で精製	1.22 2	479
48h		例34h (100mg, 0.42mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 50%のEtOAc)で 精製	1.25 2	477
48i		例34i (116mg, 0.40mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc)で精 製	1.26 2	491

10

20

30

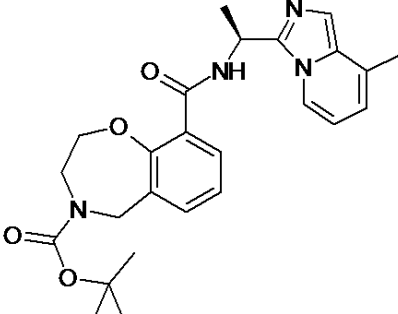
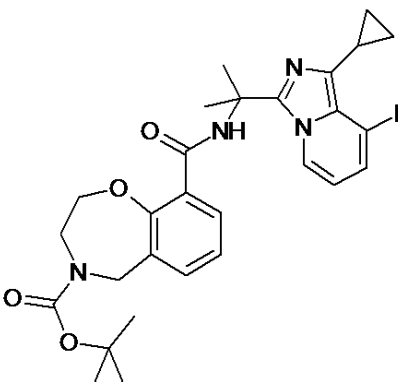
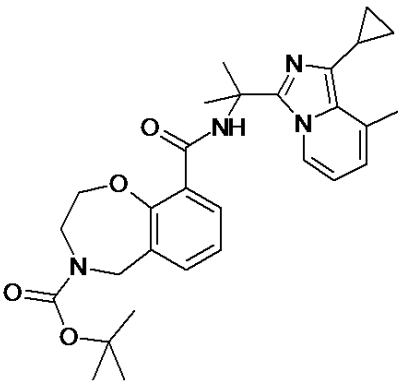
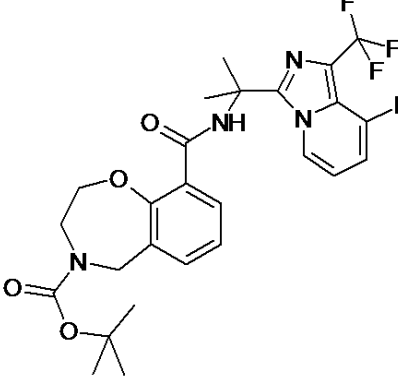
40

48j		例34j (100mg, 0.37mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 20%のEtOAc)で 精製	1.43 2	507
48k		例34k (60mg, 0.24mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 80%のEtOAc)で 精製	1.12 2	493
48l		例34l (100mg, 0.37mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 80%のEtOAc)で 精製	1.12 2	507
48m		例34n (25mg, 0.08mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc)で精 製	1.31 2	535

10

20

30

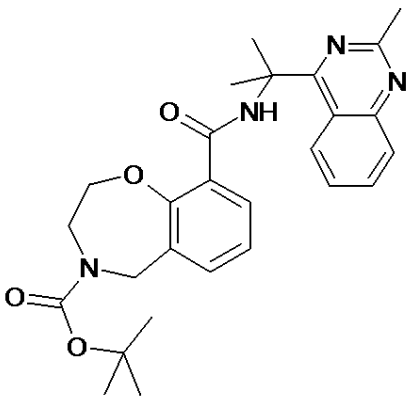
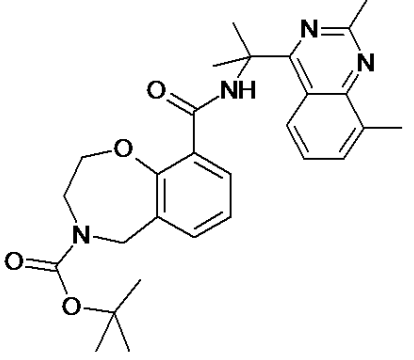
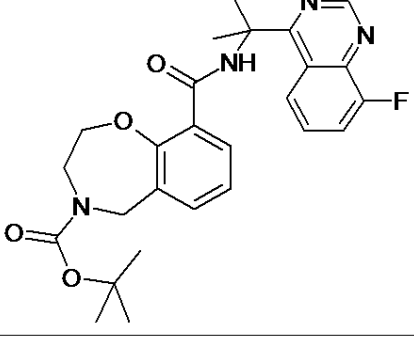
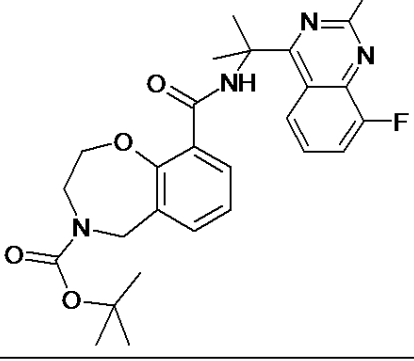
48n		例34o (100mg, 0.47mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc)で 精製	4.21 12a	451
48o		例34p (30mg, 0.13mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~30%のEtOAc)で精 製	1.44 2	507 ESI neg [M-H] ⁻
48p		例34q (66mg, 0.22mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 15%のEtOAc)で 精製	1.48 2	505
48q		例34r (30mg, 0.10mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc)で精 製	1.32 2	537

10

20

30

40

48r		例37a (25mg, 0.12mmol) フラッシュクロマト グラフィー (DCM中0 ~3%のMeOH) で 精製	1.15 1	477
48s		例37b (50mg, 0.22mmol) フラッシュクロマト グラフィー (シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc) で精 製	1.36 1	491
48t		例37c (40mg) 非精製、 粗生成物をそのまま 次工程で使用	1.25 2	481
48u		例37d (25mg) 非精製、 粗生成物をそのまま 次工程で使用	1.29 2	495

10

20

30

40

48v		例39a (50mg, 0.22mmol) フラッシュクロマト グラフィー (DCM中0 ~5%のMeOH) で精製	0.97 2	466
48w		例42a (55mg, 0.29mmol) フラッシュクロマト グラフィー (シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc) で 精製	0.91 1	465
48x		例43a (55mg, 0.24mmol) フラッシュクロマト グラフィー (DCM中0 ~5%のMeOH) で精製	1.15 2	465
48y		例47a (70mg, 0.37mmol) フラッシュクロマト グラフィー (シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc) で精 製	1.46 2	464

【 0 3 0 7 】

例48aの製法に類似して、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサセピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステルの代わりに例4aを用いて下記例を合成する。

【 0 3 0 8 】

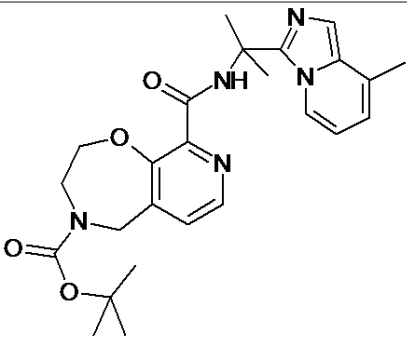
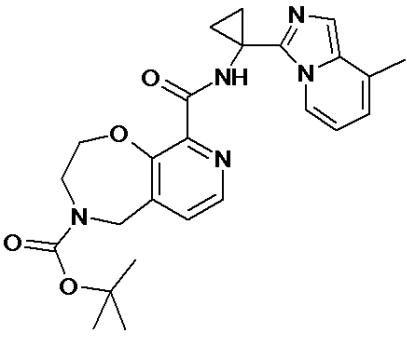
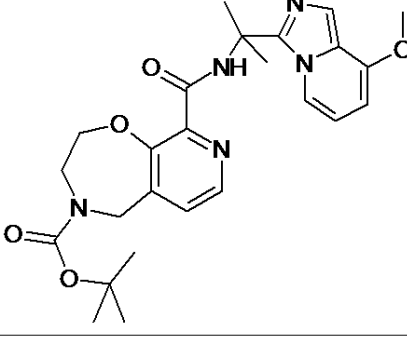
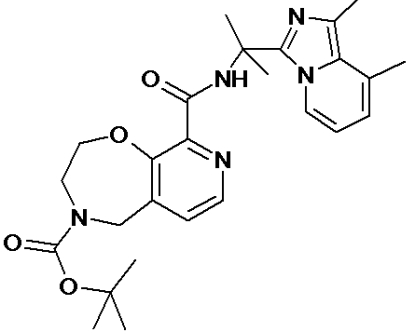
10

20

30

40

【化 1 2 5】

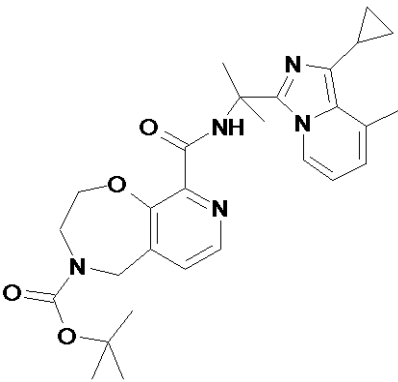
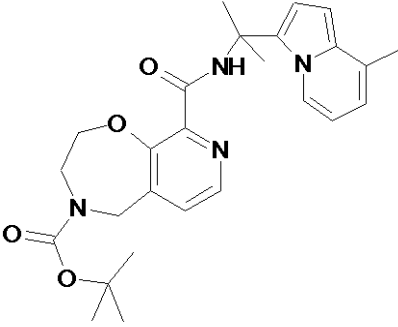
例	構造	反応物質 条件	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
49a		例34a (115mg, 0.31mmol) RP-HPLCで精製	1.01 2	466
49b		例34c (50mg, 0.22mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc)で 精製	1.04 2	464
49c		例34e (70mg, 0.29mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc)で精 製	0.98 2	482
49d		例34g (163mg, 0.68mmol) RP-HPLCで精製	1.06 2	480

10

20

30

40

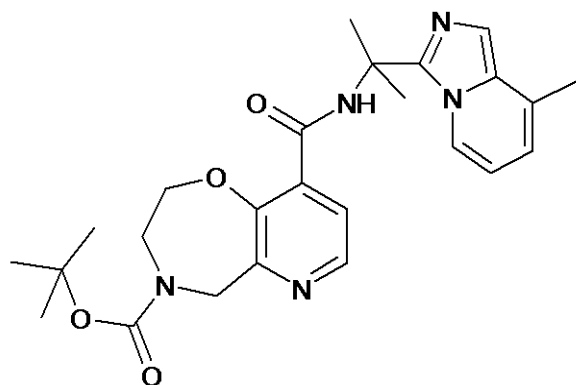
49e		例34q (70mg, 0.37mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~100%のEtOAc)で 精製	1.29 2	506
49f		例47a (70mg, 0.37mmol) フラッシュクロマト グラフィー(シクロ ヘキサン中 0~50%のEtOAc)で精 製	1.28 2	465

【 0 3 0 9 】

例50a

【 0 3 1 0 】

【 化 1 2 6 】



【 0 3 1 1 】

例48aに類似して、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステルの代わりに例4b(59mg, 0.20mmol)を用いて表題化合物を調製した。粗生成物を精製せずに次工程で用いた(32mg)。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.04$ 分

MS (ESI+): $m/z = 466$ ($M+H$)⁺

【 0 3 1 2 】

例51a

【 0 3 1 3 】

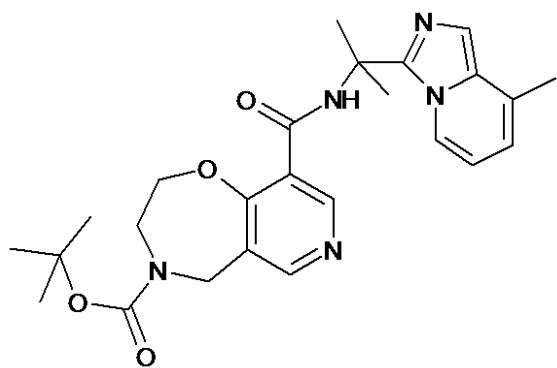
10

20

30

40

【化 1 2 7】



10

【 0 3 1 4】

例48aに類似して、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステルの代わりに例4c(65mg, 0.22mmol)を用いて表題化合物を調製した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中5%のMeOH)で精製した(69mg)。

UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.00$ 分

MS (ESI+): $m/z = 466$ (M+H)⁺

【 0 3 1 5】

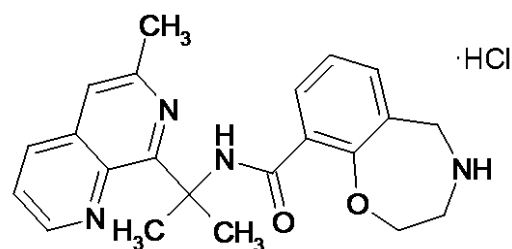
典型的実施形態

例1

20

【 0 3 1 6】

【化 1 2 8】



【 0 3 1 7】

30

2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(製法についてはWO2008108445参照)(3.2mg, 0.011mmol)をHATU(8mg, 0.022mmol)とDIPEA(6 μ l, 0.035mmol)のDMF(0.200mL)中の溶液に加え; 次にDMF(0.200mL)中の例8g(2mg, 0.010mmol)に加えて攪拌を室温で18時間続ける。反応を塩基性酸化アルミニウムパッドで濾過し、9:1のDMF/MeOH(600 μ l)で洗浄してから乾燥させる。残渣をジオキサン(0.500ml)及びジオキサン中4NのHCl溶液(0.200mL)で希釈し、攪拌を一晩続ける。溶媒を蒸発させて表題化合物(1.1mg, 27%)を得る。

UPLC-MS (方法4a): $R_t = 1.57$

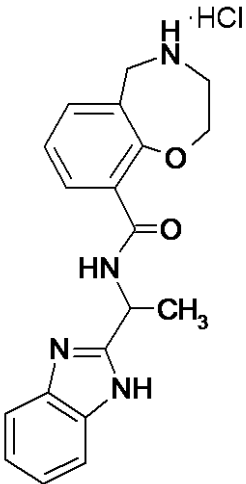
MS (ESI+): $m/z = 377$ (M+H)⁺

例1の製法に類似して下記例を合成する。

40

【 0 3 1 8】

【化 1 2 9】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
2		2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f] [1,4]オキサゼピン-4,9-ジ カルボン酸4-tert-ブチルエ ステル(3.2mg, 0.011mmol); 1-(1H-ベンゾイミダゾール- 2-イル)-エチルアミン二塩 酸塩(2.3mg, 0.010mmol)	1.01 4a	337

10

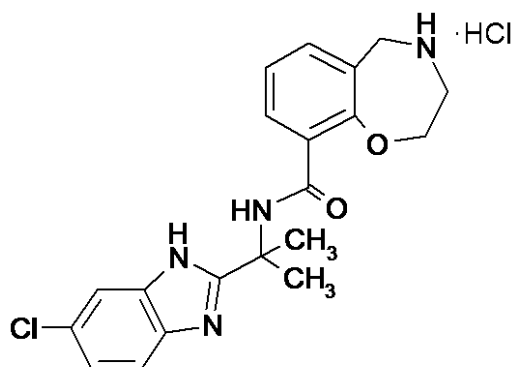
20

【 0 3 1 9】

例3

【 0 3 2 0】

【化 1 3 0】



30

【 0 3 2 1】

TEA(6mL, 44.985mmol)、次にTBTU(5.3g, 16.511mmol)をTHF(50mL)中の4-クロロ-o-フェニレンジアミン(2.1g, 15.001mmol)及び-(Boc-アミノ)イソ酪酸(3.3g, 16.247mmol)に加える。室温での3日間の攪拌後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣をEtOAcに取り、5%クエン酸、2M NaOHで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 50%EtOAc/シクロヘキサン)で精製して付加体混合物を得る(4.2g, 85%)。該混合物を酢酸(35mL)中で60 にて一晩加熱する。揮発性物質を減圧下で蒸発させて得られる残渣をEtOAcに取り、2M NaOHで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得る。該残渣をDCM(25mL)に懸濁させてTFA(10mL)で処理する。2時間攪拌を続ける。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残渣をメチルtert-ブチルエーテルに取り、0.5M HClで洗浄し、減圧下で蒸発させる。結果として生じる混合物をEtOHに取って、EtOHと共に2回蒸発させて残渣(3.4g)を得る。該残渣の2.5mg(0.010mmol)及びDMF(0.200mL)中のDIPEA(3 μl, 0.018mmol)をDMF(0.200mL)中のHATU(8mg, 0.022mmol)、2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(製法についてはWO2008108445参照)(3.2mg, 0.011mmol)及びDIPEA(3 μl, 0.018mmol)に加えて室温で一晩攪拌を続ける。反応を塩基性酸化アルミニウムパ

40

50

ッドで濾過し、9:1のDMF/MeOH(600 μ l)で洗浄してから乾燥させる。残渣をジオキサン(0.500ml)及びジオキサン中4NのHCl溶液(0.200mL)で希釈し、一晚撹拌を続ける。溶媒を蒸発させて表題化合物(4.2mg, 100%)を得る。

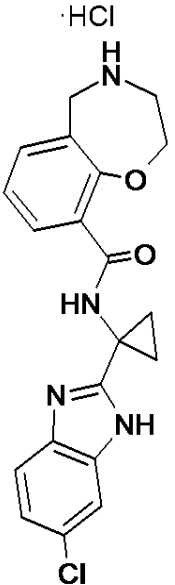
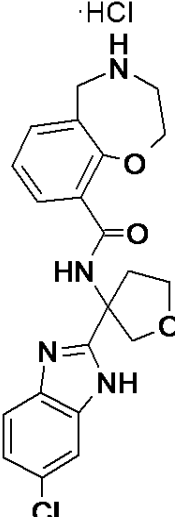
UPLC-MS (方法4a): $R_t = 1.25$

MS (ESI+): $m/z = 385$ ($M+H$)⁺

例3の製法に類似して下記例を合成する。

【0322】

【化131】

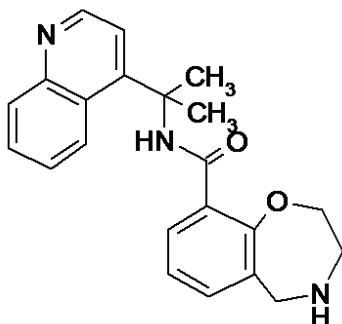
例	構造	反応物質	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) ($M+H$) ⁺	
4		1-(Boc-アミノ)シクロ プロパンカルボン酸(0 .5g, 2.49mmol); 2,3-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[f][1,4]オキサゼピ ン-4,9-ジカルボン酸4 -tert-ブチルエステル (3.2mg, 0.011mmol)	1.19 4a	383	10 20
5		3-((tert-ブトキシカ ルボニル)アミノ)テト ラヒドロフラン-3-カ ルボン酸 (1.97g, 8.5mmol); 2,3-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[f][1,4]オキサゼピ ン-4,9-ジカルボン酸4 -tert-ブチルエステル (3.2mg, 0.011mmol)	1.19 4a	413	30 40

【0323】

例6

【0324】

【化 1 3 2】



10

【 0 3 2 5】

HATU(187mg, 0.490mmol)をDMF(1mL)中の2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(製法についてはW02008108445参照)(120mg, 0.410mmol)、例8i(84mg, 0.450mmol)及びDIPEA(250 μ l, 1.430mmol)に加えて室温で一晩撹拌を続ける。反応を分取HPLC(固定相: Xbridge C18 5 μ m 19 \times 100mm。移動相: ACN/H₂O+NH₄HC O₃ 5mM)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせて凍結乾燥させる。MeOH(3mL)に溶かした残渣をエチルエーテル中のHCl(2M, 4mL, 8mmol)で処理する。一晩の撹拌後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残渣を再びMeOHに溶かしてからWaters CX 2gカートリッジで精製し、MeOHで洗浄し、MeOH中3.5NのNH₄OH溶液で溶出する。溶媒を蒸発させ、結果として生じる残渣を再び1:1のACN/H₂Oに溶かし、凍結乾燥させて表題化合物(85mg, 58%)を得る。

20

HPLC-MS (方法11): R_t = 1.98

MS (ESI+): m/z = 362 (M+H)⁺

例6の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 2 6】

【化 1 3 3】

例	構造	反応物質	UPLC-MS R_t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
7		2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(29.3mg, 0.100mmol); 2-(ナフタレン-1-イル)プロパン-2-アミン(20.4mg, 0.110mmol)	2.70 11	361

30

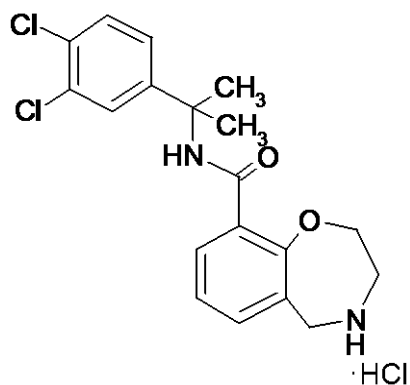
40

【 0 3 2 7】

例8

【 0 3 2 8】

【化 1 3 4】



10

【 0 3 2 9】

HATU(45.6mg,0.120mmol)をDMF(1mL)中の2,3-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4,9-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステル(製法についてはWO2008108445参照)(29.3mg,0.100mmol)、2-(3,4-ジクロロフェニル)プロパン-2-アミン(22.5mg,0.110mmol)及びDIPEA(61μl,0.350mmol)に加えて室温で一晩撹拌を続ける。反応を分取HPLC(固定相:Xbridge C18 5μm 19×100mm。移動相:ACN/H₂O+NH₄HCO₃ 5mM)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせて凍結乾燥させる。ジオキサン(2mL)に溶かした残渣をジオキサン中のHCl(4M,1mL,4mmol)で処理する。一晩の撹拌後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残渣を再び1:1のACN/H₂O(3mL)に溶かし、凍結乾燥させて表題化合物(30mg,79%)を得る。

20

HPLC-MS (方法4a): $R_t = 1.68$

MS (ESI+): $m/z = 379$ ($M+H$)⁺

例8の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 3 0】

【化 1 3 5】

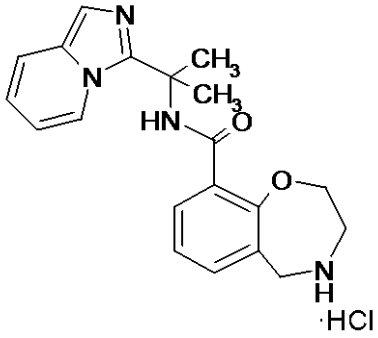
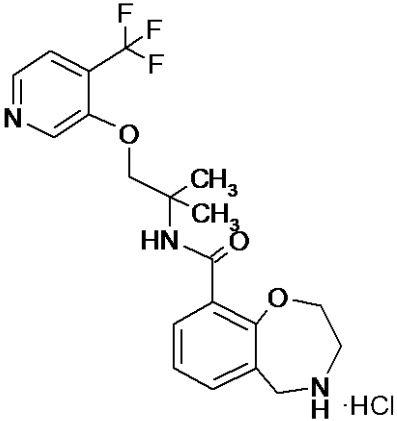
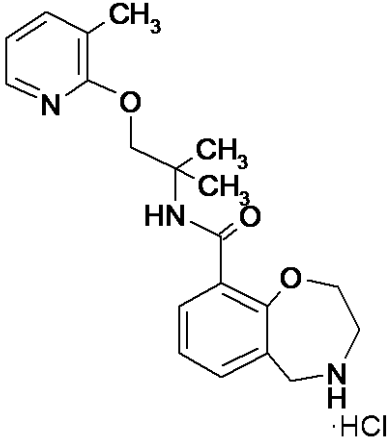
例	構造	反応物質	UPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
9		(S)-(-)-1-(1-(1-ナ フチル)エチルア ミン (18.8mg, 0.110mmol)	1.51 4a	347
10		2-(キノリン-8- イル)プロパン-2 -アミン (24.5mg, 0.110mmol)	1.49 4a	362
11		2-(イソキノリン -5-イル)プロパ ン-2-アミン (24.5mg, 0.110mmol)	1.12 4a	362
12		2-(キノリン-5- イル)プロパン-2 -アミン (24.5mg, 0.110mmol)	1.12 4a	362

10

20

30

40

13		例34m (23.3mg, 0.110mmol)	0.98 4a	351
14		例5a (25.8mg, 0.110mmol)	1.38 4a	410
15		例5b (19.8mg, 0.110mmol)	1.43 4a	356

10

20

30

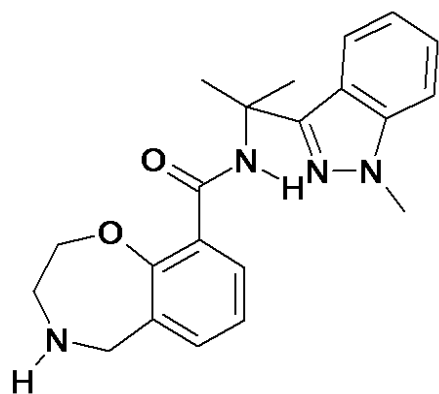
16		1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチルアミン(16.9mg, 0.110mmol)	1.91 4a	329
17		1-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチルアミン(17.7mg, 0.110mmol)	2.08 4a	345

【 0 3 3 1 】

例18

【 0 3 3 2 】

【 化 1 3 6 】



【 0 3 3 3 】

例9a(113mg, 98%含有量, 0.238mmol)を2:1のMeOH/水(2mL/1mL)に懸濁させ、マイクロ波照射下(150℃)で2回、それぞれ40分間加熱する。反応混合物を分取HPLC(固定相 XTerra C18 OBD 5 μm 30 × 100mm。移動相: ACN/H₂O+NH₄COOH 5mM)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせ、ACNを減圧下で蒸発させる。水層をDCMで抽出し、分離し、DCMを蒸発させて表題化合物(78mg, 90%)を得る。

HPLC-MS (方法10): R_t = 3.31分MS (ESI+): m/z = 365 (M+H)⁺

【 0 3 3 4 】

例19

【 0 3 3 5 】

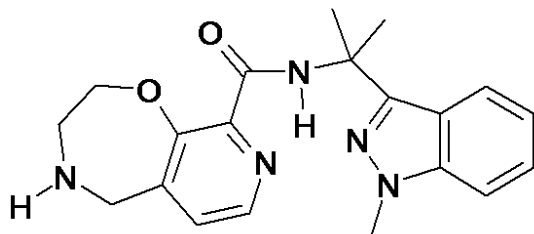
10

20

30

40

【化 1 3 7】



【 0 3 3 6 】

ジオキサン中4Mの塩化水素(2mL, 8.0mmol)を例9b(220mg, 0.473mmol)に加えて攪拌を2時間続ける。反応混合物を冷却し、メタノールアンモニアを加えて塩基性にする。結果として生じる固体を濾過し、揮発性物質を減圧下で蒸発させて表題化合物(110mg, 64%)を得る。

10

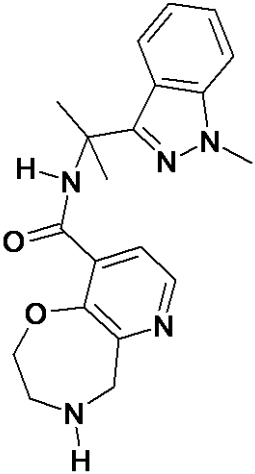
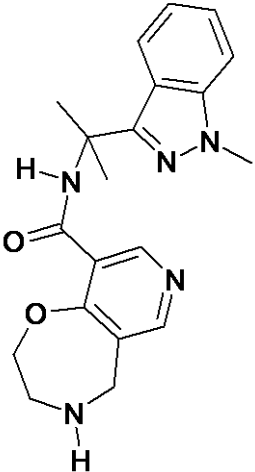
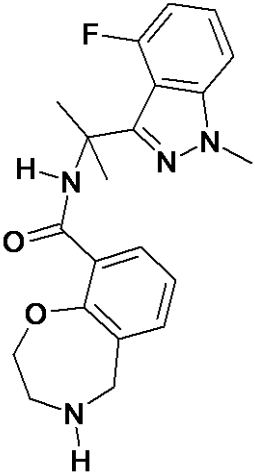
HPLC-MS (方法7a): $R_t = 3.24$ 分

MS (APCI+): $m/z = 366$ ($M+H$)⁺

例19の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 3 7 】

【化 1 3 8】

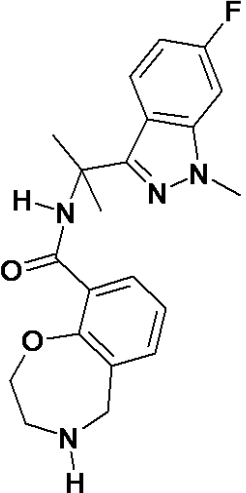
例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) (M+H) ⁺
20		例9c (150mg, 0, 322mmol)	1. 92 11	366
21		例9d (180mg, 0, 387mmol)	2. 00 11	366
22		例9e (90mg, 42%含有量, 0 , 078mmol)	3. 53 7a	383

10

20

30

40

23		例9f (120mg, 40%含有量, 0,099mmol)	3.52 7a	383
----	---	--------------------------------------	------------	-----

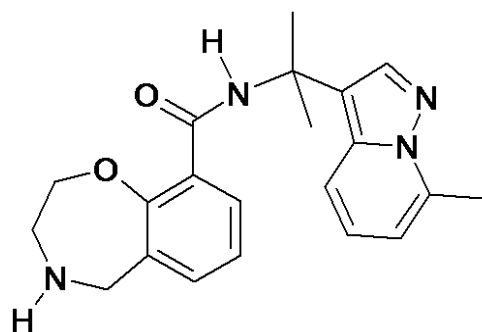
10

【 0 3 3 8 】

例24

【 0 3 3 9 】

【 化 1 3 9 】



20

【 0 3 4 0 】

tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(126 μ L, 0,547mmol)をDCM (4.3mL)中の例9g(166mg, 0,357mmol)及び2,6-ルチジン(83 μ L, 0,715mmol)に加える。1時間後にtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(83 μ L, 0,357mmol)及び2,6-ルチジン(54 μ L, 0,465mmol)を反応混合物に加える。反応混合物を飽和塩化アンモニウム及びブラインで洗浄する。有機層を分離し、相分離器カートリッジで乾燥させ、真空下で蒸発させて得られる残渣をTHF(4.4mL)に-30 で溶かしてテトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1.0M, 379 μ L, 0.379mmol)で処理する。-30 での30分の攪拌後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶出剤 0~10%のMeOH+1%NH₄OH/DCM)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせ、揮発性物質を除去し、結果として生じる残渣を分取HPLC(固定相 Xbridge C18 5 μ m 19 \times 100mm。移動相: ACN/H₂O+NH₄HCO₃ 5mM)で精製する。表題化合物を含有するフラクションを混ぜ合わせ、ACNを減圧下で蒸発させる。水層をDCMで抽出し、分離し、DCMを蒸発させて表題化合物(4mg, 3%)を得る。

30

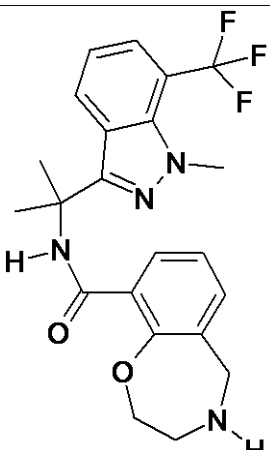
HPLC-MS (方法7a): $R_t = 3.47$ 分MS (APCI+): $m/z = 365$ (M+H)⁺

例19の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 4 1 】

40

【化 1 4 0】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (APCI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
25		例9h (200mg, 60%含有量, 0, 225mmol)	4.12 7a	433

10

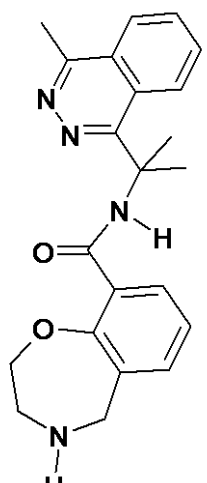
【 0 3 4 2】

例18の製法に類似して下記例を合成する。

20

【 0 3 4 3】

【化 1 4 1】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (APCI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
26		例9i (55mg, 0, 115mmol)	2.90 7a	377

30

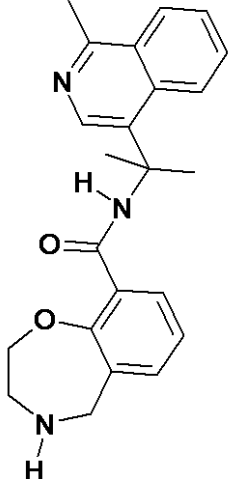
【 0 3 4 4】

例19の製法に類似して下記例を合成する。

40

【 0 3 4 5】

【化 1 4 2】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
27		例9j (25mg, 0, 053mmol)	2. 17 11	376

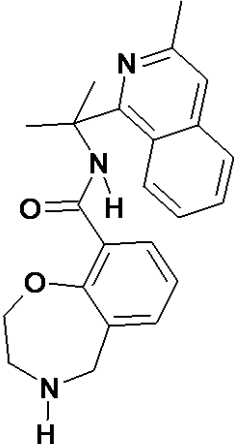
10

【 0 3 4 6】

例18の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 4 7】

【化 1 4 3】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
28		例9k (32mg, 0, 067mmol)	2. 76 11	376

30

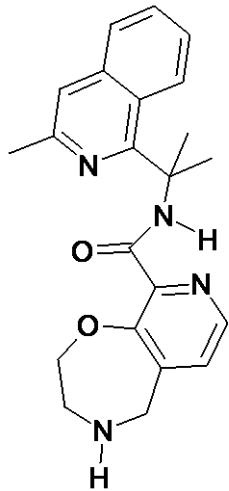
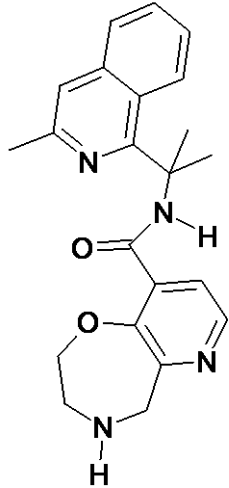
【 0 3 4 8】

例19の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 4 9】

40

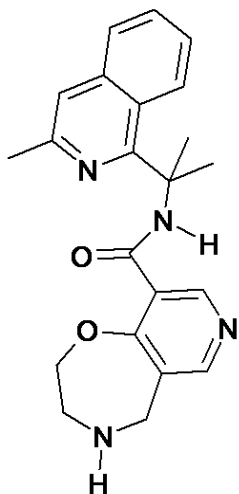
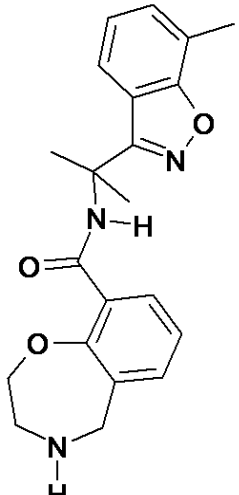
【化 1 4 4】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) (M+H) ⁺
29		例9l (80mg, 0, 168mmol)	4. 18 7a	377
30		例9m (40mg, 0, 084mmol)	4. 13 7a	377

10

20

30

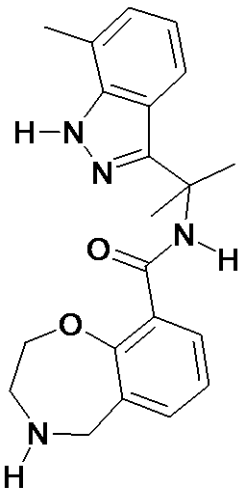
31		例9n (130mg, 0, 273mmol)	4. 45 7a	377
32		例14a (130mg, 85%含有量, 0, 237mmol)	2. 50 11	366

【 0 3 5 0 】

例18の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 5 1 】

【 化 1 4 5 】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
33		例19b (76mg, 80%含有量, 0 , 130mmol)	2. 25 11	365

10

20

30

40

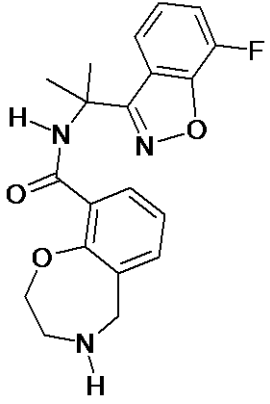
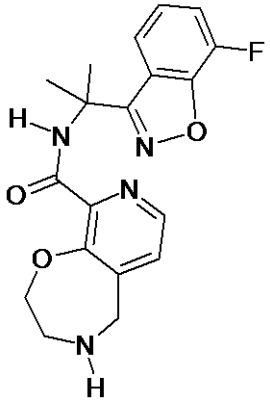
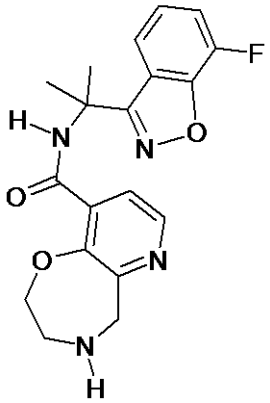
50

【 0 3 5 2 】

例19の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 5 3 】

【 化 1 4 6 】

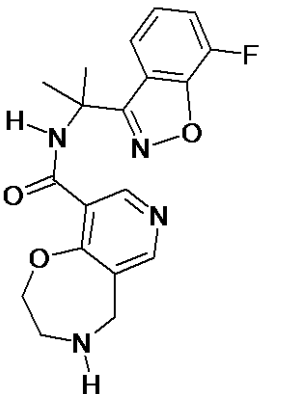
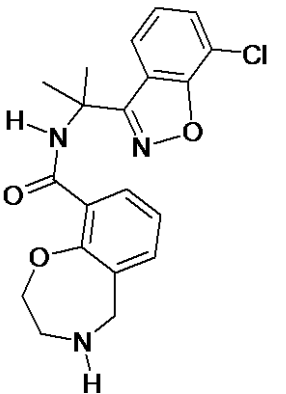
例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) (M+H) ⁺
34		例24a (290mg, 0,618mmol)	2.47 11	370
35		例24b (120mg, 70%含有量, 0,179mmol)	3.32 7a	371
36		例24c (20mg, 0,043mmol)	3.30 7a	371

10

20

30

40

37		例24d (90mg, 0, 191mmol)	2. 10 11	371
38		例24e (160mg, 95%含有量, 0, 313mmol)	4. 00 7a	386

10

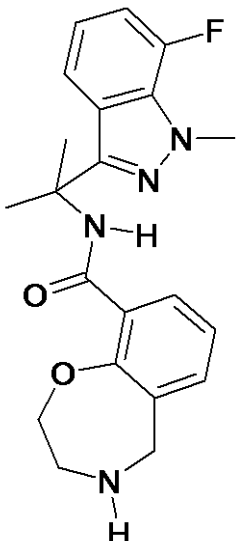
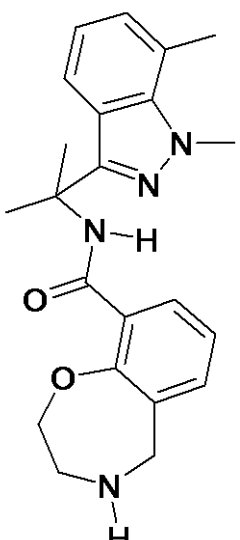
20

【 0 3 5 4 】

例18の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 5 5 】

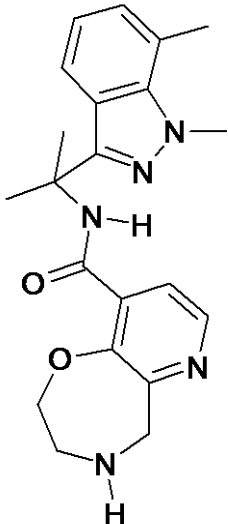
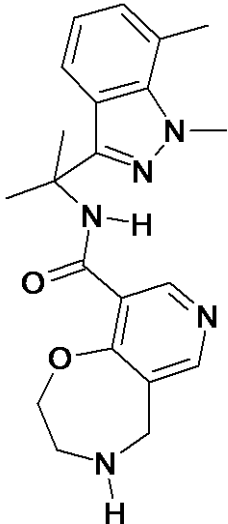
【化 1 4 7】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+又は APCI+, m/z) (M+H) ⁺
39		例27a (129mg, 0, 267mmol)	2.48 11	383
40		例27b (55mg, 92%含有量, 0 , 106mmol)	2.58 11	379

10

20

30

41		<p>例27c (90mg, 0.188mmol)</p>	<p>3.55 7a</p>	<p>380</p>
42		<p>例27d (75mg, 84%含有量, 0.131mmol)</p>	<p>2.19 11</p>	<p>380</p>

【 0 3 5 6 】

例19の製法に類似して下記例を合成する。

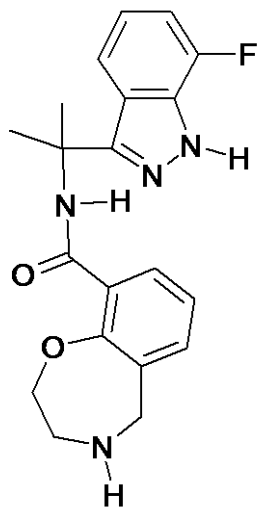
【 0 3 5 7 】

10

20

30

【化 1 4 8】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI ⁺ , m/z) (M+H) ⁺
43		例27e (69mg, 0.147mmol)	2.13 11	369

10

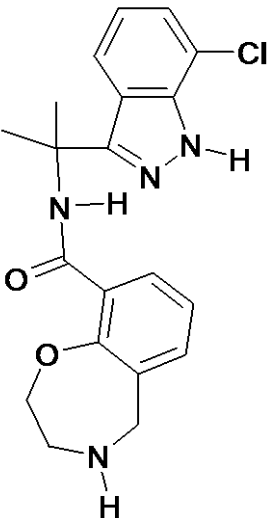
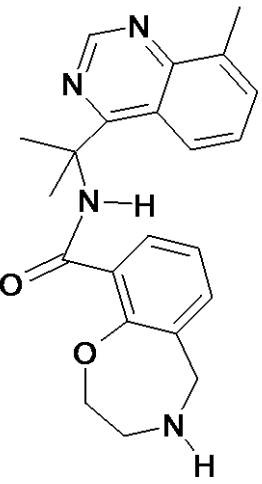
【 0 3 5 8 】

例18の製法に類似して下記例を合成する。

【 0 3 5 9 】

20

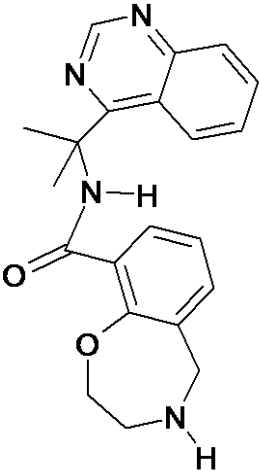
【化 1 4 9】

例	構造	反応物質	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+ 又はAPCI+, m/z) (M+H) ⁺
44		例27f (109mg, 85%含有量, 0, 191mmol)	3. 60 7a	385
45		例31a (120mg, 0, 252mmol)	3. 24 7a	377

10

20

30

46		<p>例31b (110mg, 0.238mmol)</p>	<p>1.92 11</p>	<p>363</p>
----	---	------------------------------------	--------------------	------------

10

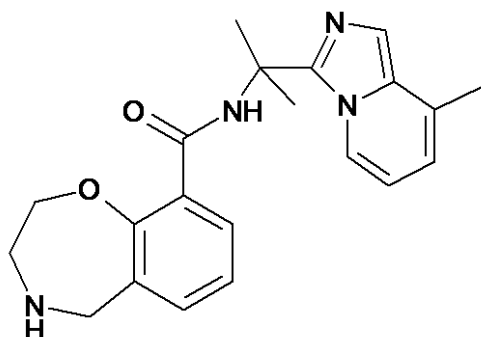
【 0 3 6 0 】

例47

【 0 3 6 1 】

【 化 1 5 0 】

20



【 0 3 6 2 】

30

例48a(332mg, 0.68mmol)をジエチルエーテルに懸濁させてからエチルエーテル中2Mの塩化水素(3.55mL, 7.1mmol)を加える。Boc基が完全に除去されるまで混合物を攪拌してから溶媒を蒸発させる。混合物を再びメタノールに溶かして予洗SCXカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニア溶液で溶出する。溶媒を蒸発させ、残渣を真空下で乾燥させる。残渣を分取RP-HPLCで精製して表題化合物(145mg)を得る。

HPLC-MS (方法7a): $R_t = 3.04$ 分

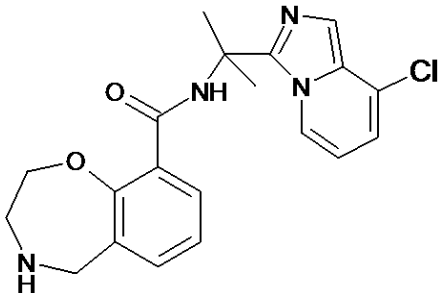
MS (APCI+): $m/z = 365$ (M+H)⁺

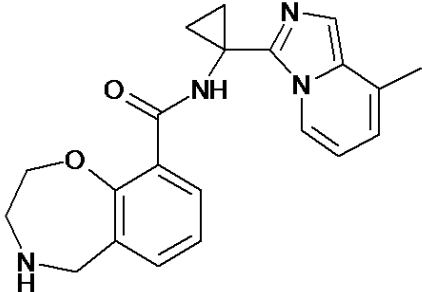
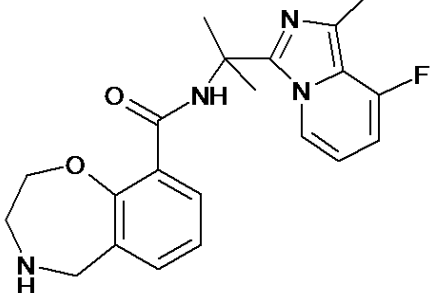
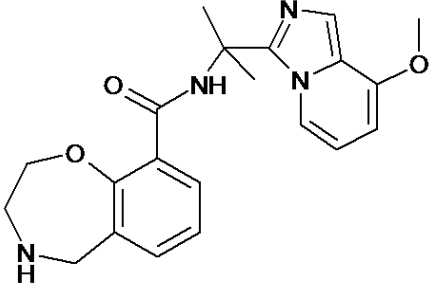
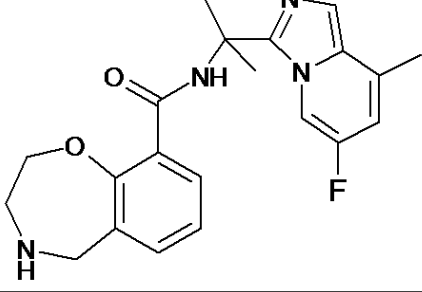
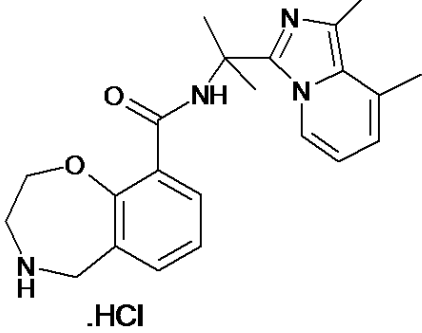
例95の製法に類似して、下記酸及び溶媒(使用する場合)を用いて下記例を合成する。明記されていなければ、RP-HPLC精製は必要ない。

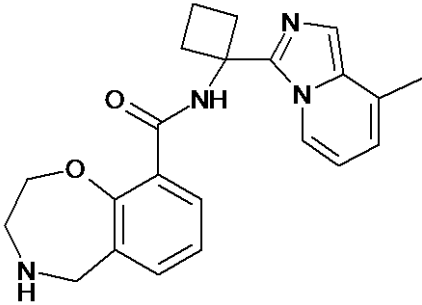
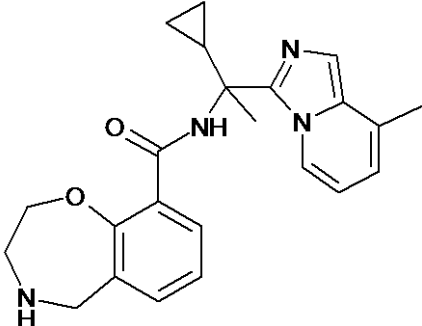
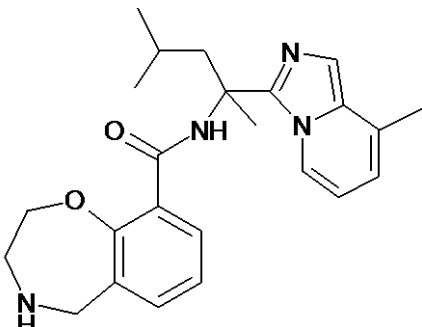
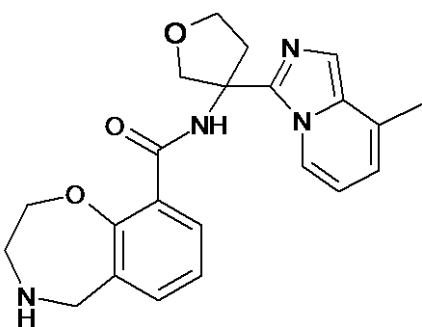
【 0 3 6 3 】

40

【化 1 5 1】

例	構造	反応物質, 酸, 溶媒	HPLC-MS R _t [分], 方法	MS (ESI+/ES I-又は APCI+, m/z)
48		例47b, (119mg, 0.25 mmol), TFA (0.3mL), DCM (3mL)	2.18 11	383 [M-H] ⁻

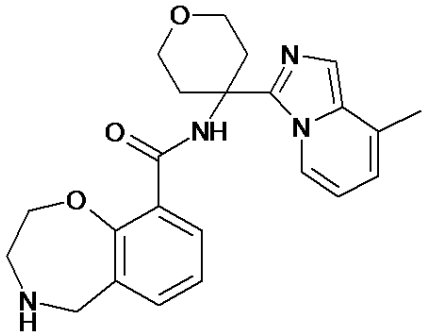
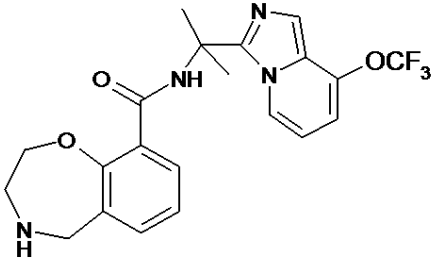
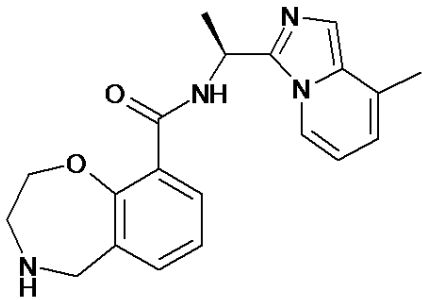
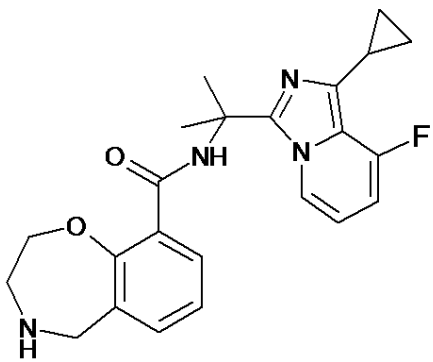
49		例48c (150mg, 0.32 mmol) TFA (2mL)	3.20 7a	363 [M+H] ⁺	
50		例48d (40mg, 0.08 mmol) TFA (0.3mL), DCM (3mL) RP-HPLCで精製	3.30 7a	383 [M+H] ⁺	10
51		例48e (69mg, 0.14 mmol) TFA (0.3mL), DCM (3mL)	2.02 11	381 [M+H] ⁺	20
52		例48f (65mg, 0.13 mmol) TFA (1mL), DCM (5mL)	2.14 11	383 [M+H] ⁺	30
53		例48g (181mg, 0.38 mmol) エーテル中 2MのHCl (1.9mL), MeOH (2mL) No SCX	2.71 12a	379 [M+H] ⁺	40

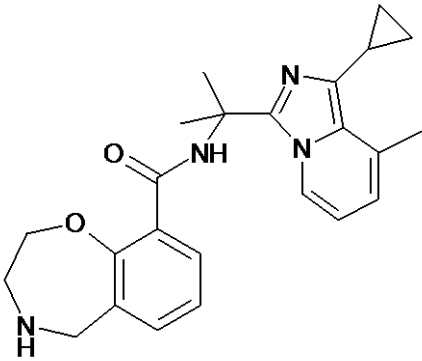
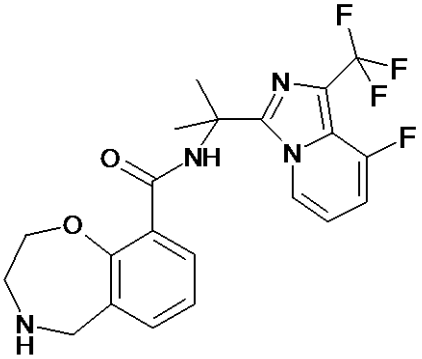
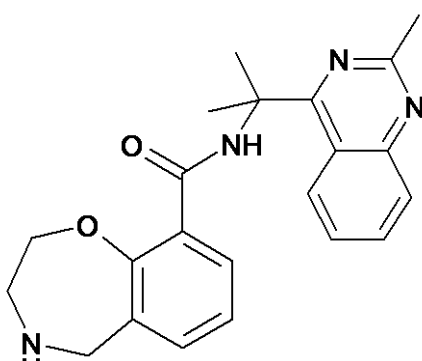
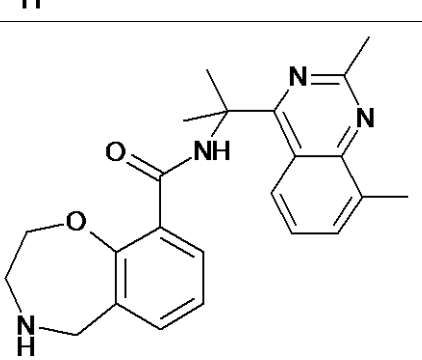
54		例48h (65mg, 0.13 mmol) エーテル中 2MのHCl (2.1mL), MeOH (3mL)	3.17 7a	377 [M+H] ⁺
55		例48i (40mg, 0.10 mmol) TFA (1mL), DCM (5mL)	3.58 7a	391 [M+H] ⁺
56		例48j (174mg, 0.34 mmol) TFA (1mL), DCM (3mL)	2.63 11	407 [M+H] ⁺
57		例48k (103mg, 0.20 mmol) TFA (1mL), DCM (3mL)	1.91 11	393 [M+H] ⁺

10

20

30

58		例48l (160mg, 0.32 mmol) TFA (1mL), DCM (3mL)	1.97 11	407 [M+H] ⁺	
59		例48m (30mg, 0.05 mmol) TFA (2mL) rP-HPLCで精製	3.63 7a	435 [M+H] ⁺	10
60		例48n (170mg, 0.38 mmol) TFA (1mL), DCM (5mL)	3.63 7a	351 [M+H] ⁺	20
61		例48o (40mg, 0.08 mmol) TFA (2mL)	2.88 11	409 [M+H] ⁺	30

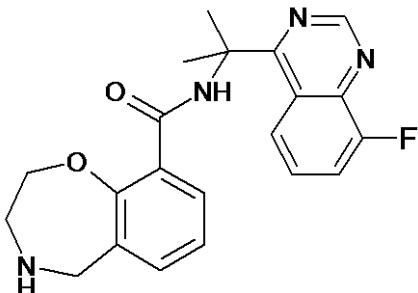
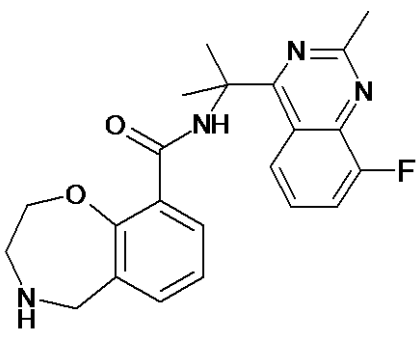
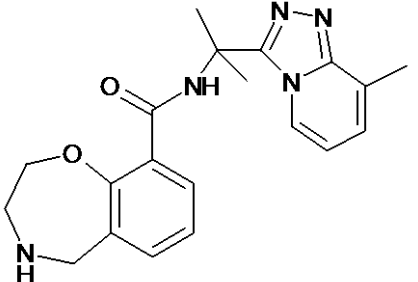
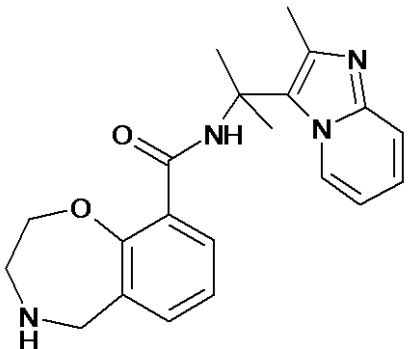
62		例48p (63mg, 0.12 mmol) エーテル中 2MのHCl (0.6mL), MeOH (4mL)	3.95 7a	405 [M+H] ⁺
63		例48q (16mg, 0.03 mmol) ジオキサン中 4MのHCl (5mL), RP-HPLCで精製	2.69 11	435 [M-H] ⁻
64		例48r (46mg, 0.10 mmol) TFA (0.3mL), DCM (3mL)	2.67 12a	377 [M+H] ⁺
65		例48s (50mg, 0.10 mmol) TFA (2mL) RP-HPLCで精製	3.89 7a	391 [M+H] ⁺

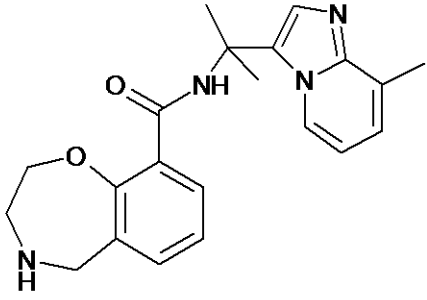
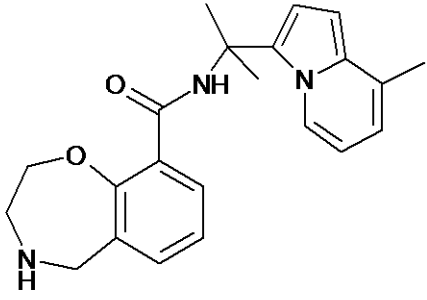
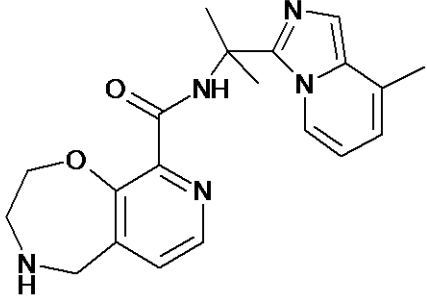
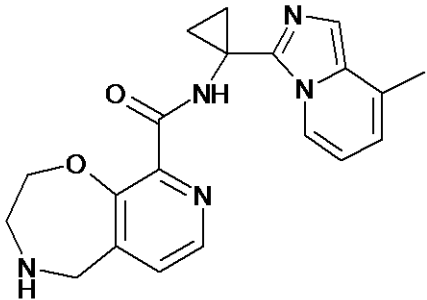
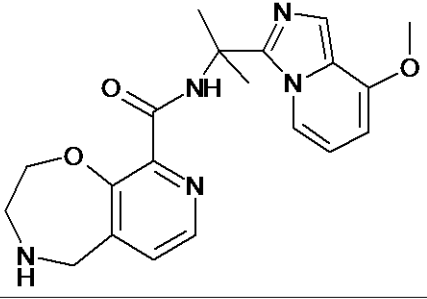
10

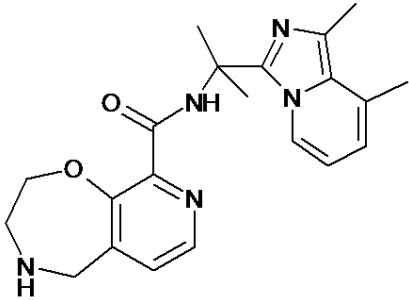
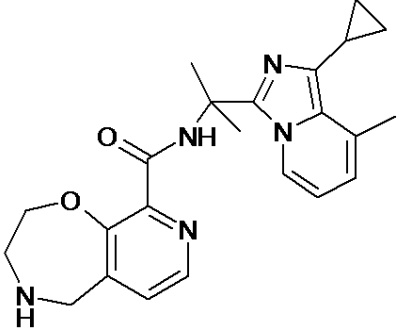
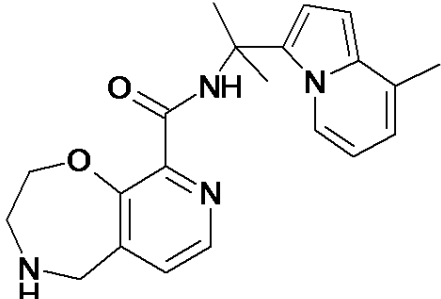
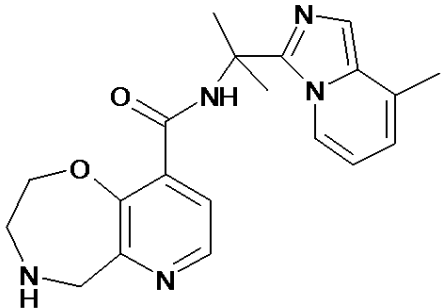
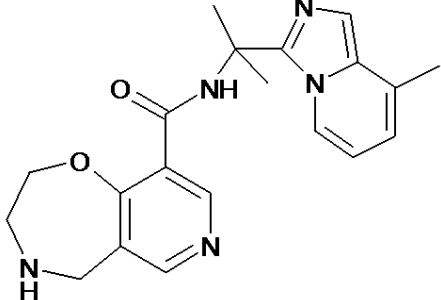
20

30

40

66		例48t (40mg, 0.08 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	2.82 7a	381 [M+H] ⁺	10
67		例48u (40mg, 0.08 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	3.04 10	395 [M+H] ⁺	
68		例48v (40mg, 0.09 mmol) TFA (1mL)	1.60 11	364 [M-H] ⁻	20
69		例48v (60mg, 0.13 mmol) TFA (2mL)	2.53 7a	365 [M+H] ⁺	30

70		例48x (82mg, 0.18 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) フラッシュクロマトグラフィー (DCM中 0~10%のMeOH) で精製	3.13 7a	365 [M+H] ⁺	10
71		例48y (90mg, 0.19 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	4.17 7a	364 [M+H] ⁺	
72		例49a (30mg, 0.06 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	2.92 7a	366 [M+H] ⁺	20
73		例49b (37mg, 0.08 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	1.70 11	364 [M+H] ⁺	30
74		例49c (30mg, 0.06 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL)	1.58 11	382 [M+H] ⁺	40

75		例49d (46mg, 0.10 mmol) TFA (1mL) DCM (3mL)	2.05 11	380 [M+H] ⁺	
76		例49e (37mg, 0.07 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	2.23 11	406 [M+H] ⁺	10
77		例49f (75mg, 0.16 mmol) TFA (1mL) DCM (5mL)	3.85 7a	365 [M+H] ⁺	20
78		例50a (32mg) TFA (1mL) DCM (5mL) RP-HPLCで精製	1.69 11	366 [M+H] ⁺	30
78		例51a (69mg, 0.15 mmol) TFA (1mL) DCM (3mL)	1.72 11	366 [M+H] ⁺	40

【 0 3 6 4 】

cAMPアッセイ

ヒトソマトスタチン4受容体を用いるcAMPアッセイ方法の説明

SSTR4受容体(Gi共役型)の活性化は、フォルスコリンによる刺激後の細胞内cAMPの阻害を引き起こし、これは適切なアッセイキット及び妥当なプレートリーダーを利用して定量可能である。この技術を用いて、hSSTR4発現H4細胞を利用してSSTR4受容体作動薬の薬理

学的効果の特徴づける。

説明：

化合物をDMSOに溶かして希釈する。最終試験溶液は1%DMSOを含む。1%DMSOを含むアッセイ緩衝液(HBSSと0.1%BSA、5mM HEPES、0.5M IBMX、pH7.4)中でcAMP標準物質(Lance cAMP 384キット; PerkinElmer, Cat# AD0264)を調製し、1つのプレートには少なくともcAMP検量線を含める。細胞を遠心分離機にかけ、アッセイ緩衝液(1:100希釈したAlexa抗体を含む)に懸濁させる。

アッセイのため、検量線用に確保する1つの列又はカラム(プレートのレイアウトによって決まる)を除く384ウェルMTPマイクロタイタープレートに5 μ lの細胞懸濁液(約5000細胞/ウェル)(Alexa抗体(1:100希釈)を含む)を添加する。次に2 μ lの化合物サンプルを濃度反応曲線(例えば1e-5M~6e-10M)として通常は三通り加える。各アッセイは、非阻害cAMP産生用のコントロール(100% CTL; '高値(high values)')として化合物の代わりにビヒクルコントロールを用いるインキュベーション及び完全阻害とバックグラウンド用のコントロール(0% CTL; '低値(low values)')として1 μ Mのソマトスタチンを用いるインキュベーションを含む。約10~15分のインキュベーション時間後に3 μ lのフォルスコリン(DMSOに溶解、最終濃度15 μ M)を加える。次にプレートを短時間振盪させ、室温で60分間インキュベートする。60分後に10 μ lの検出ミックスを全てのウェルに加えた後、さらに1時間インキュベートする。適切なプレートリーダーでプレートを解読する。

データの解析は、ドナーとアクセプターのフルオロフォアの時間分解蛍光測定(Ex: 320 nm; Em1: 665nm; Em2: 615nm; 比665/615)の「比」に基づく。この比から、cAMP濃度を検量線から計算し、最小二乗曲線適合プログラムでEC50を推定する。

【0365】

放射性リガンド結合アッセイ

組換えヒトSSTR1又はヒトSSTR2又はヒトSSTR3又はヒトSSTR4又はヒトSSTR5を発現するCHO細胞膜を利用するヒトソマトスタチン受容体を用いる結合アッセイ法の説明

受容体結合アッセイは、標識受容体リガンドを用いて受容体への結合を検出する技術を指す。競合実験において、標識されていない試験化合物が標識リガンドの結合側と競合する。試験化合物による標識リガンドの置換がシグナル減少につながる。

手順：

結合実験では下記タンパク質量の1つから200 μ Lの膜ホモジネートを使用する：hSSTR1(40 μ g/ウェル)；hSSTR2(25 μ g/ウェル)；hSSTR3(1.5 μ g/ウェル)；hSSTR4(0.5 μ g/ウェル)；hSSTR5(25 μ g/ウェル)。ヘパース緩衝液(10mM、EDTA 1mM、MgCl₂ 5mM、pH7.6、BSA 0.5%、パシトラシン 0.003%、DMSO 1%)を用いて総体積250 μ L中増加性濃度の試験化合物又はビヒクル(100%結合)に加えて0.05nMの放射性リガンド([3-125I-Tyr]-ソマトスタチン-(1-14))と共にホモジネートを180分間室温でインキュベートする。セルハーベスターを用いて、氷冷NaCl(0.9%)でポリエチレンイミン処理(0.3%)GF/Bガラス繊維フィルターを通して濾過することによってインキュベーションを終わらせる。タンパク質に結合した放射活性を適切なリーダーで測定する。非特異的結合は、インキュベーション時間中に1 μ Mのソマトスタチン-14の存在下で結合した放射活性と定義される。

1つの受容体結合部位のモデルを用いて、コンピューター支援非線形最小二乗曲線当てはめ法によって濃度-結合曲線の解析を行なう。

【0366】

代謝安定性

本発明の化合物の代謝安定性を以下のように調べることができる。

プールしたヒト肝臓ミクロソームを用いて37℃で試験化合物の代謝分解をアッセイする。時点毎の100 μ lの最終インキュベーション体積は、室温でTRIS緩衝液pH7.6(0.1M)、塩化マグネシウム(5mM)、ミクロソームタンパク質(1mg/mL)及び最終濃度1 μ Mの試験化合物を含む。37℃での短いプレインキュベーション時間後、NADPH、NADP⁺、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(還元型)(NADPH, 1mM)を添加して反応を惹起し、種々の時点後に溶媒に一定分量を移すことによって反応を終わらせる。遠心分離(10000g, 5分)後、一定分量の上

清をLC-MS/MSで親化合物の量についてアッセイする。濃度-時間プロファイルの片対数プロットの傾きによって半減期を決定する。

【 0 3 6 7 】

生物活性

上記例のアゴニスト活性は、下表2のデータによって実証される。上記cAMPアッセイの助けを借りてEC50値を得た。

【 0 3 6 8 】

表2：本発明の化合物のアゴニスト活性

例	SSTR4アゴニズム EC50 [nM]
1	58.1
2	302.0
3	45.1
4	342.5
5	750.5
6	8.4
7	1.4
8	22.3
9	2.8
10	42.1
11	423.0
12	98.4
13	14.3
14	132.2
15	28.1
16	33.0
17	8.2
18	4.4
19	14.6
20	17.5
21	35.5
22	8.0
23	0.9
24	4.4
25	6.8
26	2.5
27	0.6
28	4.2
29	19.9
30	19.0

10

20

30

40

31	37.0
32	2.8
33	0.8
34	18.2
35	349.5
36	380.5
37	1595.0
38	2.9
39	2.1
40	2.2
41	18.3
42	15.8
43	2.2
44	1.3
45	9.2
46	9.2
47	2.0
48	1.7
49	1.5
50	2.0
51	4.3
52	8.7
53	1.6
54	15.2
55	133.7
56	1975.0
57	354.5
58	2485.0
59	30.5
60	94.4
61	6.3
62	4.0
63	32.3
64	22.3
65	21.4
66	30.0
67	75.0
68	37.9
69	17.6
70	11.3

10

20

30

40

71	2.9
72	13.6
73	39.3
74	106.0
75	10.4
76	145.0
77	22.6
78	33.6
79	31.3

10

【0369】

選択性

上記放射性リガンド結合アッセイの助けを借りて選択性データを得た。

【0370】

表3：他のSSTRを上回るSSTR4に対する本発明の化合物の選択性

Ex	SSTR4結合 Ki [nM]	SSTR1結合 Ki [nM]	SSTR2結合 Ki [nM]	SSTR3結合 Ki [nM]	SSTR5結合 Ki [nM]
6	103.9	9010	9630	8710	9860
18	39.5	7820	9630	8710	9860
19	613.0	9450	9600	8620	9750
20	573.5	9450	9600	8620	9750
26	65.0	9450	9600	8620	9750
33	21.7	9450	9600	8620	9750
39	29.1	9010	9630	8710	9860
42	532.0	9450	9600	8620	9750
47	53.2	9010	9630	8710	9860

20

【0371】

安定性

上記実験手順を用いて安定性データを得た。

【0372】

表4：ヒト肝臓ミクロソームにおける本発明の化合物の安定性

30

例	半減期 $t_{1/2}$ [分]	例	半減期 $t_{1/2}$ [分]	例	半減期 $t_{1/2}$ [分]
6	130	28	30	48	85
7	32	29	27	49	93
8	4.4	32	54	50	83
9	19	33	99	51	130
13	>130	38	35	53	72
17	14	39	51	61	45
18	73	40	31	62	32
19	130	41	>130	64	>130
20	>130	42	>130	70	>130
22	42	43	87	71	11
23	67	44	>130	72	>130
24	110	45	110	75	>130
26	>130	46	>130	78	>130
27	>130	47	>130	79	>130

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 1
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 A
			C 0 7 D 413/12
			A 6 1 K 31/553
			A 6 1 P 25/04
			A 6 1 P 29/02
			A 6 1 P 19/02

(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 マツァフェロー ロッコ
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
コーポレイト 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
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ジョヴァンニーニ リッカルド
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
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 リンガード イアン
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
コーポレイト パテンツ内

審査官 山本 吾一

(56)参考文献 国際公開第2005/042491(WO, A1)
特表2011-528341(JP, A)
国際公開第2012/164085(WO, A1)
国際公開第02/053543(WO, A1)
特開2013-189395(JP, A)
特表2011-506569(JP, A)
特表2016-518430(JP, A)
国際公開第2010/059922(WO, A1)
特開平11-209356(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 6 1 / 0 0 - 2 7 3 / 0 8
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2
C 0 7 D 4 9 8 / 0 0 - 4 9 8 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)