

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5671006号
(P5671006)

(45) 発行日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)

(24) 登録日 平成26年12月26日 (2014. 12. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

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

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/08 (2006. 01)

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 14 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-507275 (P2012-507275)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月16日 (2010. 4. 16)
 (65) 公表番号 特表2012-524783 (P2012-524783A)
 (43) 公表日 平成24年10月18日 (2012. 10. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/031356
 (87) 国際公開番号 W02010/123766
 (87) 国際公開日 平成22年10月28日 (2010. 10. 28)
 審査請求日 平成25年1月30日 (2013. 1. 30)
 (31) 優先権主張番号 61/172, 039
 (32) 優先日 平成21年4月23日 (2009. 4. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514190017
 セラヴァンス レスピラトリ カンパニー
 , エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, ゲ
 ートウェイ ブールバード 901
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ムスカリン受容体アンタゴニスト活性およびβ2アドレナリン作動性受容体アゴニスト活性を有するジアミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1- (2- { [4- (4- { [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] メチル} フェニルカルバモイル) -ブチル] メチルカルバモイル} エチル) ピペリジン-4-イルエステルである化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 3】

さらなる治療薬を含む、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記治療薬がステロイド系抗炎症薬またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記ステロイド系抗炎症薬がコルチコステロイドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、治療で用いるための組成物。

10

20

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩を含む、肺障害の処置で用いるための組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩の、薬物の製造のための使用。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩の、肺障害の処置のための薬物の製造のための使用。

【請求項 10】

前記肺障害が慢性閉塞性肺疾患または喘息である、請求項 7 に記載の 組成物。

10

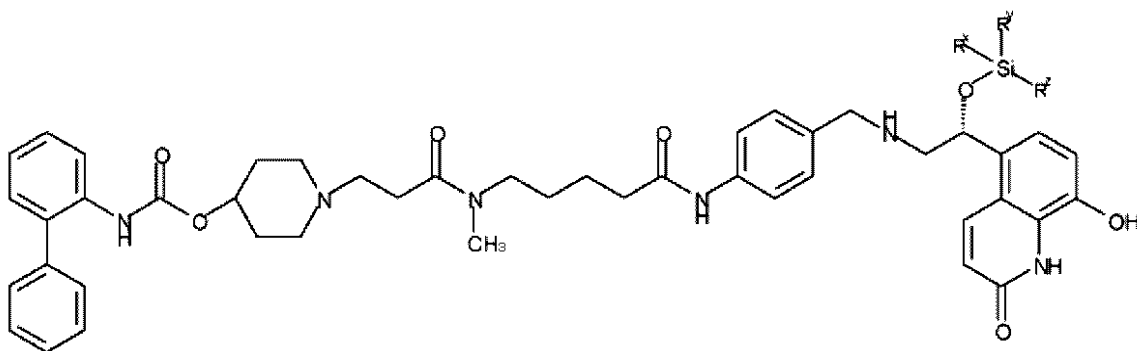
【請求項 11】

前記肺障害が慢性閉塞性肺疾患または喘息である、請求項 9 に記載の 使用。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩の調製のための中間化合物 またはその塩であって、該中間化合物は、式：

【化 4 2】



20

(式中、

R^x および R^y は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、および $-C_1 \sim 4$ アルキル- (フェニル) から独立して選択され、

R^z は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- (フェニル)、および $-O$ ($C_1 \sim 4$ アルキル) から選択される)

30

を有する、中間化合物またはその塩。

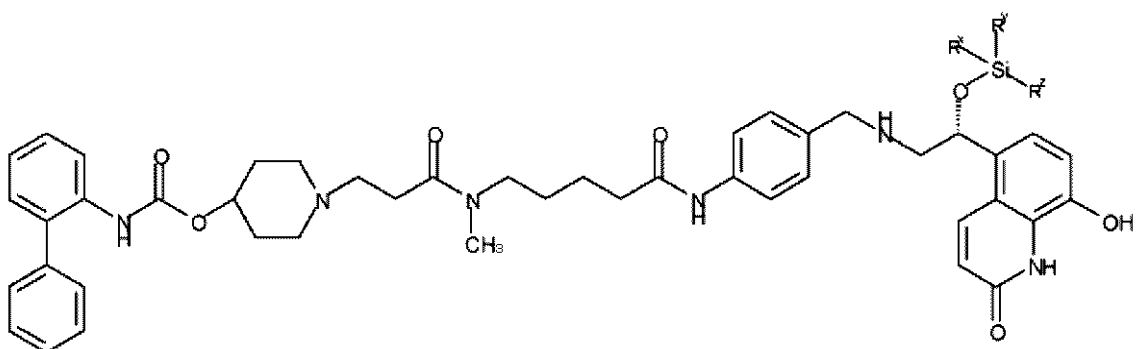
【請求項 13】

R^x および R^y はメチルであり、 R^z は tert-ブチルである、請求項 12 に記載の化合物 またはその塩。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物 またはその薬学的に許容可能な塩の調製プロセスであって、該プロセスは、式：

【化 4 3】



40

50

の化合物（式中、 R^x および R^y は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、および $-C_1 \sim 4$ アルキル（フェニル）から独立して選択され、 R^z は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル（フェニル）、および $-O-$ ($C_1 \sim 4$ アルキル) から選択される）またはその塩を脱保護する工程を含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニスト活性を有する新規のジアミド化合物に関する。本発明はまた、かかる化合物を含む薬学的組成物、かかる化合物の調製のためのプロセスおよび中間体、ならびに肺障害を処置するための気管支拡張薬としてのかかる化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

技術の現状

肺障害（慢性閉塞性肺疾患（COPD）および喘息など）は、一般に、気管支拡張薬を用いて処置される。例えば、Ziedalski et al., *Advances in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Expert Opin. Pharmacother., (2003) 4 (7), 1063-1082; Tashkin et al., *The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD*, Chest, 2004: 125; 249-259; および Donohue, *Therapeutic Responses in Asthma and COPD: Bronchodilators*, Chest, 2004: 126; 125-137 を参照のこと。かかる気管支拡張薬は、典型的には、ハンドヘルドの吸入デバイスを使用した吸入によって投与される。

【0003】

一般に使用される気管支拡張薬は、典型的には、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性（すなわち、抗コリン剤）または β_2 アドレナリン作動性受容体（アドレノセプター）アゴニスト活性を有する。最近になって、同一分子中にムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニスト（MABA）活性の両方を有する化合物が報告されている。例えば、特許文献1（2006年11月28日発行）は、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニスト活性の両方を有するビフェニル化合物を開示している。

【0004】

二重作用性MABA化合物は、かかる化合物を単一の治療薬として処方および投与することができるが、一旦投与すると、おそらく相乗性の2つの異なる作用様式によって気管支拡張するので、肺障害の処置に特に有用であると予想されている。さらに、MABA化合物は、抗炎症薬（吸入コルチコステロイド（ICS）など）と組み合わせて、たった2つの治療薬（MABA+ICS）を使用して単一の吸入器中で三剤併用療法を行える可能性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】 米国特許第7, 141, 671号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、新規のMABA化合物が必要である。特に、ムスカリン受容体アンタゴニ

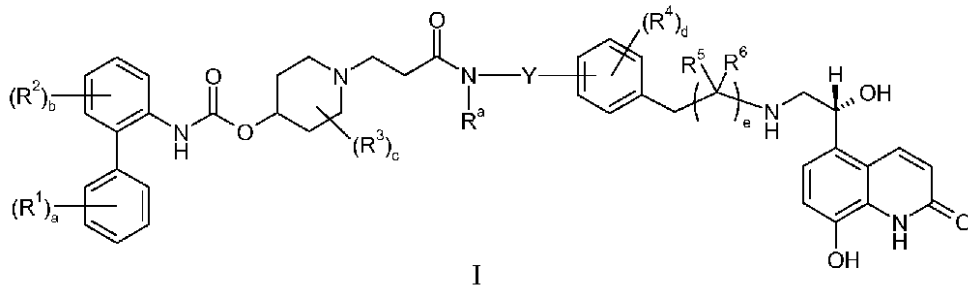
ストおよび β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニストの両方に有効性の高い新規の M A B A 化合物が必要である。さらに、1 日 1 回の気管支拡張薬の投与が望ましい場合、長期の作用持続時間を有する M A B A 化合物（すなわち、吸入による投与後少なくとも約 24 時間有意な気管支拡張が得られる化合物）は一定の肺障害の処置に特に有用であり得る。

一実施形態において、たとえば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I :

【化 3 6】

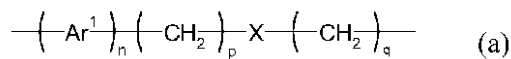


10

(式中、

Y は式 (a) :

【化 3 7】



20

の基であり、

Y は、 $-\text{CH}_2-(\text{CR}^5\text{R}^6)_e-$ 基に対してフェニレン環の 3 位または 4 位で結合し

、
X は $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ および $-\text{NHC}(\text{O})-$ から選択され、

Ar^1 はフェニル、3-イレンおよびフェニル、4-イレンから選択され、該フェニレン基は、非置換であるか、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $-\text{O}-\left(\text{C}_{1\sim 3}\text{アルキル}\right)$ 、およびハロから独立して選択される 1~3 個の置換基に置換され、

30

各 R^1 は、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $-\text{O}-\left(\text{C}_{1\sim 3}\text{アルキル}\right)$ 、ヒドロキシル、およびハロから独立して選択され、

各 R^2 は、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $-\text{O}-\left(\text{C}_{1\sim 3}\text{アルキル}\right)$ 、およびハロから独立して選択され、

各 R^3 は、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルから独立して選択されるか、2 個の R^3 基が連結して $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキレン、 $\text{C}_{2\sim 3}$ アルケニレン、またはオキシラン-2, 3-ジイルを形成し、

各 R^4 は、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $-\text{O}-\left(\text{C}_{1\sim 3}\text{アルキル}\right)$ 、およびハロから独立して選択され、

40

R^5 は、水素、メチル、およびエチルから選択され、

R^6 は、水素、メチル、およびエチルから選択され、

R^a は $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択され、

a は 0、1、2、または 3 であり、

b は 0、1、2、または 3 であり、

c は 0、1、2、3、または 4 であり、

d は 0、1、2、または 3 であり、

e は 0 または 1 であり、

n は 0 または 1 であり、

p は 0、1、2、3、4、5、または 6 であり、但し、n が 0 である場合、p は 1、2、

50

3、4、5、または6であり、

q は0、1、2、3、4、5、または6である)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目2)

Y は $-(CH_2)_p-X-$ である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Y は $-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

Y は $-Ar^1-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

Y は $-Ar^1-X-$ である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

R^5 は水素またはメチルであり、 R^6 は水素である、項目1から5のいずれか1項に記載の化合物。

(項目7)

R^a はメチルである、項目1から6のいずれか1項に記載の化合物。

(項目8)

各 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから独立して選択される、項目1から7のいずれか1項に記載の化合物。

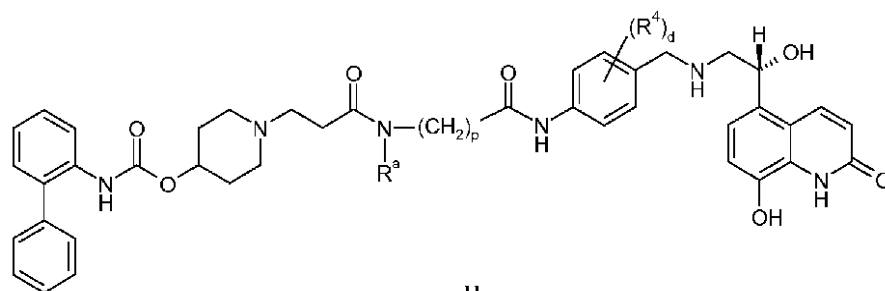
(項目9)

a 、 b 、および c は0である、項目1から8のいずれか1項に記載の化合物。

(項目10)

式 I I :

【化38】



II

を有する、項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目11)

各 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから独立して選択され、

R^a はメチルであり、

d は0、1、または2であり、

p は3または4である、項目10に記載の化合物。

(項目12)

各 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから独立して選択され、

R^a はメチルであり、

d は0、1、または2であり、

p は4である、項目10に記載の化合物。

(項目13)

式 I I I :

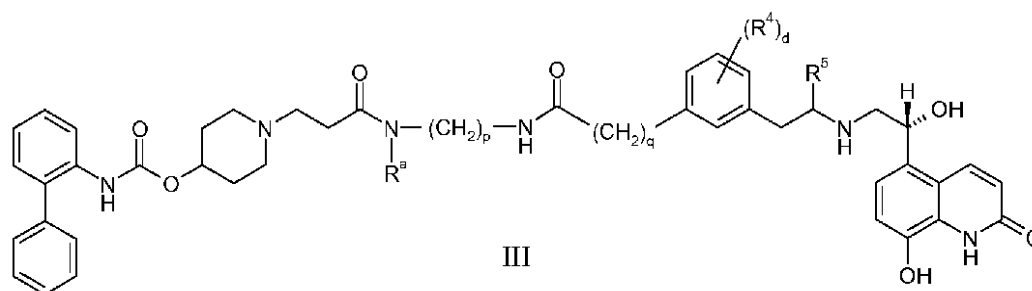
10

20

30

40

【化 3 9】



10

を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目 1 4)

R^5 はメチルであり、

R^a はメチルであり、

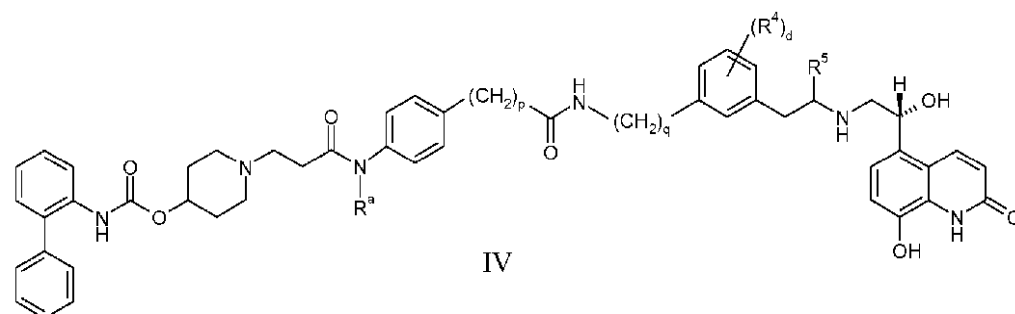
p は 3 または 4 であり、

q は 1 である、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

式 I V :

【化 4 0】



20

30

を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目 1 6)

R^4 は、メチル、メトキシ、およびフルオロから選択され、

R^5 は水素またはメチルであり、

R^a はメチルであり、

d は 0 または 1 であり、

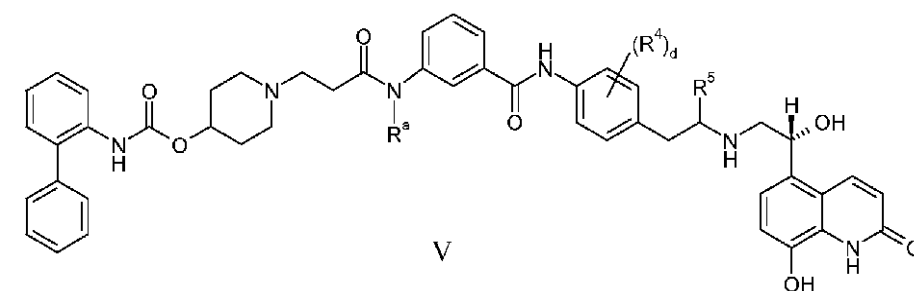
p は 1 であり、

q は 1 または 2 である、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

式 V :

【化 4 1】



40

50

を有する、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(項目 1 8)

各 R⁴ は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから独立して選択され、

R⁵ は水素またはメチルであり、

R^a はメチルであり、

d は 0、1、または 2 である、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル} フェニル) アセチルアミノ] -プロピル} メチルカルバモイル) -エチル] ピペリジン-4-イルエステルまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 2 0)

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{ [4-(4-{ [(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] メチル} フェニルカルバモイル) -ブチル] メチルカルバモイル} エチル) ピペリジン-4-イルエステルまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 1)

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{ [4-(4-{ [(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] メチル} -2, 5-ジメチルフェニルカルバモイル) ブチル] メチルカルバモイル} エチル) -ピペリジン-4-イルエステルまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 2 2)

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{ [3-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] エチル} フェニルカルバモイル) フェニル] メチルカルバモイル} エチル) ピペリジン-4-イルエステルまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 2 3)

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-{2-[(4-{ [2-(3-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル} フェニル) エチルカルバモイル] メチル} フェニル) -メチルカルバモイル] エチル} ピペリジン-4-イルエステルまたはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 4)

項目 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

40

(項目 2 5)

さらなる治療薬を含む、項目 2 4 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 6)

前記治療薬がステロイド系抗炎症薬またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、項目 2 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 7)

前記ステロイド系抗炎症薬がコルチコステロイドまたはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、項目 2 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 8)

治療で用いる項目 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 2 9)

肺障害の処置で用いる項目 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 0)

薬物の製造のための項目 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

(項目 3 1)

肺障害の処置のための薬物の製造のための項目 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

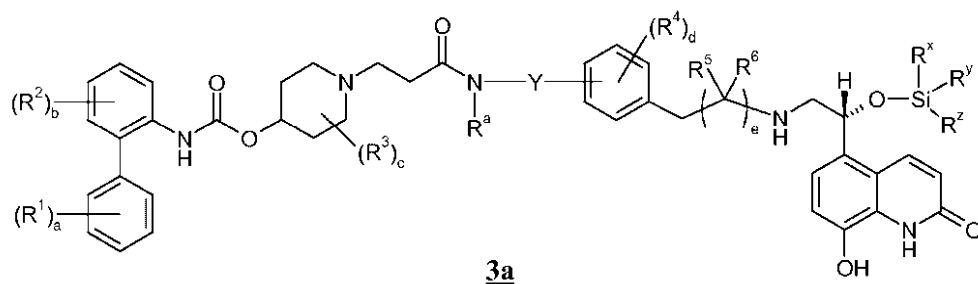
(項目 3 2)

前記肺障害が慢性閉塞性肺疾患または喘息である、項目 2 9 または 3 1 に記載の使用。

(項目 3 3)

項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の調製のための中間化合物であって、該中間化合物は、式 3 a :

【化 4 2】



(式中、

R^x および R^y は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、および $-C_{1\sim 4}$ アルキル- (フェニル) から独立して選択され、

R^z は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- (フェニル)、および $-O-$ ($C_{1\sim 4}$ アルキル) から選択される)

を有する、中間化合物またはその塩。

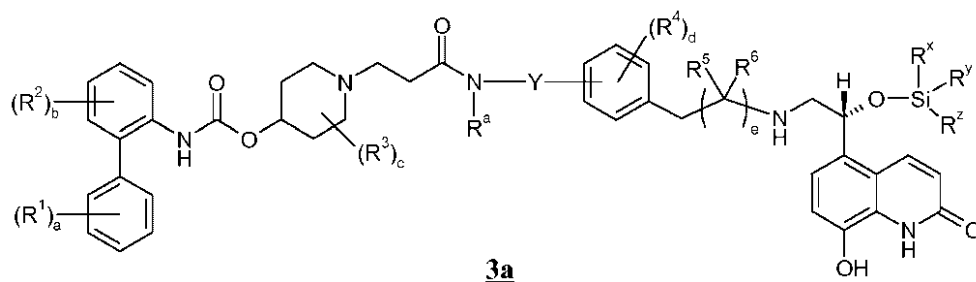
(項目 3 4)

R^x および R^y はメチルであり、 R^z は *tert*-ブチルである、項目 3 3 に記載の化合物。

(項目 3 5)

項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の調製プロセスであって、該プロセスは、式 3 a :

【化 4 3】



の化合物 (式中、 R^x および R^y は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、および $-C_{1\sim 4}$ アルキル- (フェニル) から独立して選択され、 R^z は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、フェニル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- (フェニル)、および $-O-$ ($C_{1\sim 4}$ アルキル) から選択される) またはその塩を脱保護する工程を含む、プロセス。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

本発明は、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニスト活性の両方を有する新規のジアミド化合物に関する。かかる化合物は、吸入によって哺乳動物に投与した場合に気管支拡張が得られる。ある場合には、本発明の化合物は、長期の作用持続時間を有する（すなわち、投与後少なくとも約24時間気管支拡張させる）ことが見出された。したがって、本発明の化合物は、肺障害処置のための気管支拡張薬として有用且つ有利であることが予想される。

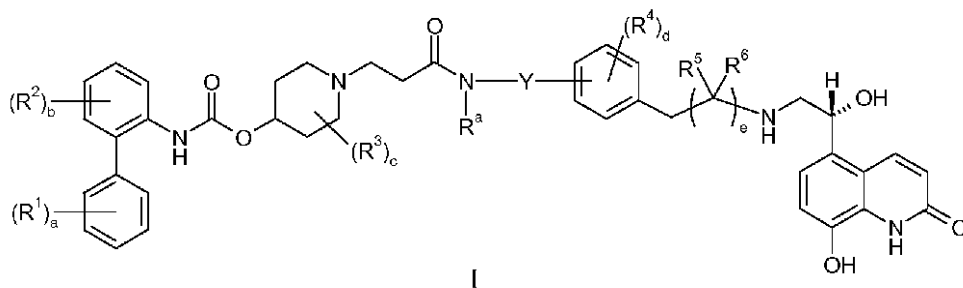
10

【0008】

1つの態様では、本発明は、式I：

【0009】

【化1】



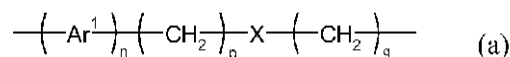
20

(式中、

Yは式(a)：

【0010】

【化2】



30

の基であり、

Yは、 $\text{---CH}_2\text{---}(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{---}$ 基に対してフェニレン環の3位または4位で結合し、

Xは ---C(O)NH--- および ---NHC(O)--- から選択され、

Ar^1 はフェニル、3-イレンおよびフェニル、4-イレンから選択され、フェニレン基は、非置換であるか、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{---O---}(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ 、およびハロから独立して選択される1~3個の置換基に置換され、

各 R^1 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{---O---}(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ 、ヒドロキシル、およびハロから独立して選択され、

各 R^2 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{---O---}(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ 、およびハロから独立して選択され、

40

各 R^3 は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルから独立して選択されるか、2個の R^3 基が連結して $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレン、 $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ アルケニレン、またはオキシラン-2,3-ジイルを形成し、

各 R^4 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $\text{---O---}(\text{C}_1\sim\text{C}_3\text{アルキル})$ 、およびハロから独立して選択され、

R^5 は、水素、メチル、およびエチルから選択され、

R^6 は、水素、メチル、およびエチルから選択され、

R^a は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルから選択され、

aは0、1、2、または3であり、

bは0、1、2、または3であり、

50

cは0、1、2、3、または4であり、

dは0、1、2、または3であり、

eは0または1であり、

nは0または1であり、

pは0、1、2、3、4、5、または6であり、但し、nが0である場合、pは1、2、3、4、5、または6であり、

qは0、1、2、3、4、5、または6である)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0011】

本明細書の以後で使用する場合、句「式Iの化合物」は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。すなわち、この句は、他で示さない限り、遊離塩基形態または薬学的に許容可能な塩の形態の式Iの化合物を意味する。

10

【0012】

別の態様では、本発明は、(a)式Iの化合物；(b)薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物に関する。本発明のこの態様には、例えば、吸入による投与に適切な薬学的組成物が含まれる。

【0013】

さらに別の態様では、本発明は、(a)式Iの化合物および(b)ステロイド系抗炎症薬(例えば、コルチコステロイド)を含む組成物に関する。用語「ステロイド系抗炎症薬」には、本明細書中で使用する場合、他で示さない限り、かかる薬剤の薬学的に許容可能な塩および／または溶媒和物が含まれる。本発明はまた、(a)式Iの化合物；(b)ステロイド系抗炎症薬；および(c)薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物に関する。本発明のこれらの態様には、例えば、吸入による投与に適切な組成物が含まれる。特定の実施形態では、ステロイド系抗炎症薬は、コルチコステロイド(例えば、糖質コルチコイド)(プロピオン酸フルチカゾンもしくはその溶媒和物またはフロ酸フルチカゾンもしくはその溶媒和物など)である。

20

【0014】

さらに別の態様では、本発明は、式Iの化合物を患者に投与する工程を含む、患者の肺障害を処置する方法に関する。本発明のこの態様には、例えば、慢性閉塞性肺疾患または喘息の処置が含まれる。肺障害を処置するためにステロイド系抗炎症薬を式Iの化合物と同時または連続的に投与する方法も含まれる。

30

【0015】

別の態様では、本発明は、気管支拡張が得られる量の式Iの化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物において気管支拡張を得る方法に関する。本態様には、例えば、ヒトにおいて気管支拡張を得ることが含まれる。

【0016】

さらに別の態様では、本発明は、ムスカリン受容体および β_2 アドレナリン作動性受容体を含む生体系またはサンプル中でムスカリン受容体をアンタゴナイズし、 β_2 アドレナリン作動性受容体をアゴナイズする方法であって、生体系またはサンプルを式Iの化合物で処置する工程を含む、方法に関する。本態様には、*in vivo*法および*in vitro*法の両方が含まれる。

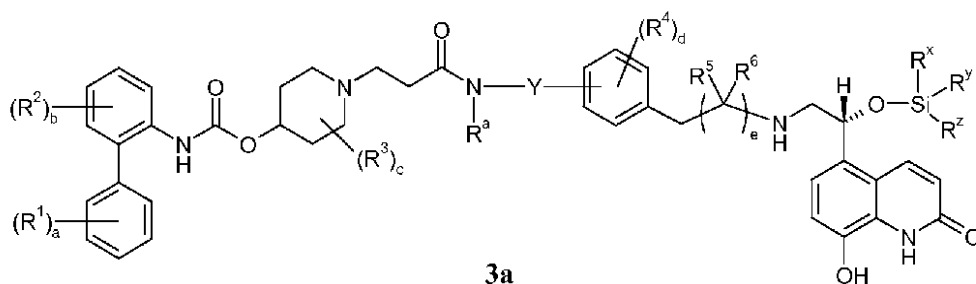
40

【0017】

本発明はまた、式Iの化合物の調製に有用なプロセスおよび新規の中間体に関する。1つのかかる実施形態では、本発明は、式3a：

【0018】

【化 3】



(式中、 R^x および R^y は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、および $-C_1 \sim 4$ アルキル(フェニル) から独立して選択され、 R^z は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル(フェニル)、および $-O-$ ($C_1 \sim 4$ アルキル) から選択される) 化合物またはその塩に関する。

【0019】

その方法のさらに別の態様では、本発明は、式 3a の化合物を脱保護して式 I の化合物を得る工程を含む、式 I の化合物の調製プロセスに関する。

【0020】

本発明の他の態様および実施形態を本明細書中に記載する。

【発明を実施するための形態】

【0021】

発明の詳細な説明

その組成物の 1 つの態様では、本発明は、式 I の化合物に関する。かかる化合物は 1 つまたは複数のキラル中心を含み、したがって、かかる化合物(およびその中間体)は、ラセミ混合物; 純粋な立体異性体(すなわち、鏡像異性体またはジアステレオマー); および立体異性体富化混合物などとして存在し得る。キラル中心に定義の立体化学を持たない本明細書中に示したか命名したキラル化合物は、他で示さない限り、未定義の立体中心で任意または全ての可能な立体異性体のバリエーションが含まれることを意図する。特定の立体異性体の描写または呼称は、示した立体中心が指定の立体化学を有することを意味し、他で示さない限り、描写または命名した化合物の有用性が別の立体異性体の存在によって排除されないという条件で、少量の他の立体異性体も存在し得ると理解される。

【0022】

式 I の化合物はまた、いくつかの塩基性基(例えば、アミノ基)を含み、したがって、かかる化合物は、遊離塩基としてか種々の塩形態(モノプロトン化塩形態またはジプロトン化塩形態またはその混合物など)で存在することができる。全てのかかる形態は、他で示さない限り、本発明の範囲内に含まれる。

【0023】

本発明には、同位体標識した式 I の化合物(すなわち、ある原子が、同一の原子番号を有するが、原子質量が自然界で優勢な原子質量と異なる原子に置換されたかこの原子が富化された式 I の化合物)も含まれる。式 I の化合物に組み込むことができる同位体の例には、 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、および ^{18}F が含まれるが、これらに限定されない。トリチウムまたは炭素 14 が富化された式 I の化合物が特に興味深く、この化合物を、例えば、組織分布研究で使用する事ができる。特に代謝部位でジュウテリウムが富化された式 I の化合物も特に興味深く、この化合物はより高い代謝安定性を有すると予想される。ポジトロン放出同位体(^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N など)が富化された式 I の化合物も特に興味深く、この化合物を、例えば、陽電子放出断層撮影(PET)研究で使用する事ができる。

【0024】

さらに、適用可能な場合、本発明の化合物の全てのシーストランスまたは E/Z 異性体

(幾何異性体)、互変異性体の形態、およびトポイソマーの形態は、他で示さない限り、本発明の範囲内に含まれる。

【0025】

本明細書中に記載の化合物を、典型的には、市販のMDL（登録商標）ISIS/Drawソフトウェア（Symyx, Santa Clara, California）のAutoNomフィーチャを使用して命名した。

代表的実施形態

以下の置換基および値は、本発明の種々の態様および実施形態の代表例を提供することを意図する。これらの代表的な値は、かかる態様および実施形態をさらに定義および例示することを意図し、本発明の他の実施形態の排除や範囲の制限を意図しない。これに関して、特定の値または置換基が好まれる代表例は、特に示さない限り、本発明から他の値や置換基を排除することを決して意図しない。

【0026】

1つの実施形態では、 n は0であり、 Ar^1 は存在しない。別の実施形態では、 n は1であり、 Ar^1 が存在する。

【0027】

存在する場合、1つの実施形態では、 Ar^1 は非置換フェン-1，3-イレンである。別の実施形態では、 Ar^1 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-$ （ $C_{1\sim3}$ アルキル）、およびハロから独立して選択される1～3個の置換基に置換されたフェン-1，3-イレンである。別の実施形態では、 Ar^1 は、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ、またはクロロから独立して選択される1または2個の置換基に置換されたフェン-1，3-イレンである。 Ar^1 の代表例には、フェン-1，3-イレン、2-メチルフェン-1，3-イレン、4-メチルフェン-1，3-イレン、5-メチルフェン-1，3-イレン、6-メチルフェン-1，3-イレン、2-メトキシフェン-1，3-イレン、4-メトキシフェン-1，3-イレン、5-メトキシフェン-1，3-イレン、6-メトキシフェン-1，3-イレン、2-フルオロフェン-1，3-イレン、4-フルオロフェン-1，3-イレン、5-フルオロフェン-1，3-イレン、6-フルオロフェン-1，3-イレン、2-クロロフェン-1，3-イレン、4-クロロフェン-1，3-イレン、5-クロロフェン-1，3-イレン、6-クロロフェン-1，3-イレン、2，4-ジメチルフェン-1，3-イレン、2，5-ジメチルフェン-1，3-イレン、2，6-ジメチルフェン-1，3-イレン、4，6-ジメチルフェン-1，3-イレン、2-クロロ-5-メトキシフェン-1，3-イレン、および5-クロロ-2-メトキシフェン-1，3-イレンが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、 Ar^1 は、フェン-1，3-イレンまたは6-メチルフェン-1，3-イレンである。

【0028】

別の実施形態では、 Ar^1 は非置換フェン-1，4-イレンである。さらに別の実施形態では、 Ar^1 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-$ （ $C_{1\sim3}$ アルキル）、およびハロから独立して選択される1～3個の置換基に置換されたフェン-1，4-イレンである。別の実施形態では、 Ar^1 は、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ、またはクロロから独立して選択される1個または2個の置換基に置換されたフェン-1，4-イレンである。 Ar^1 の代表例には、フェン-1，4-イレン、2-メチルフェン-1，4-イレン、3-メチルフェン-1，4-イレン、5-メチルフェン-1，4-イレン、6-メチルフェン-1，4-イレン、2-メトキシフェン-1，4-イレン、3-メトキシフェン-1，4-イレン、5-メトキシフェン-1，4-イレン、6-メトキシフェン-1，4-イレン、2-フルオロフェン-1，4-イレン、3-フルオロフェン-1，4-イレン、5-フルオロフェン-1，4-イレン、6-フルオロフェン-1，4-イレン、2-クロロフェン-1，4-イレン、3-クロロフェン-1，4-イレン、5-クロロフェン-1，4-イレン、6-クロロフェン-1，4-イレン、2，3-ジメチルフェン-1，4-イレン、2，5-ジメチルフェン-1，4-イレン、2，6-ジメチルフェン-1，4-イレン、3，5-ジメチルフェン-1，4-イレン、2-クロロ-5-メトキシフェン-1，4-

イレン、および5-クロロ-2-メトキシフェン-1, 4-イレンが含まれるが、これらに限定されない。

【0029】

特定の実施形態では、 Ar^1 は、フェン-1, 3-イレン、フェン-1, 4-イレン、または6-メチルフェン-1, 3-イレンである。

【0030】

個別の実施形態では、 p は0、1、2、3、4、5、または6であり、但し、 n が0である場合、 p は0であり得ないものとする。さらに、1つの実施形態では、 n が0であり、 X が $-NHC(O)-$ である場合、 p は典型的には1ではない。代表的な $-(CH_2)_p-$ 基には、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、および $-(CH_2)_6-$ が含まれる。特定の実施形態では、 p は0、1、2、3、または4である。

10

【0031】

個別の実施形態では、 q は、0、1、2、3、4、5、または6である。代表的な $-(CH_2)_q-$ 基には、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、および $-(CH_2)_6-$ が含まれる。特定の実施形態では、 q は0、1、または2である。

【0032】

1つの実施形態では、 X は $-C(O)NH-$ である。別の実施形態では、 X は $-NHC(O)-$ である。

20

【0033】

特定の実施形態では、 Y は、式：

$-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ (式中、 X 、 p 、および q は本明細書中に定義の通りである) の基を形成する。代表例には、

$-(CH_2)_p-C(O)NH-(CH_2)_q-$ ；および
 $-(CH_2)_p-NHC(O)-(CH_2)_q-$ が含まれる。

【0034】

別の特定の実施形態では、 Y は、式： $-(CH_2)_p-X-$ (式中、 X および p は本明細書中に定義の通りである) の基を形成する。代表例には、

$-(CH_2)_p-C(O)NH-$ ；および
 $-(CH_2)_p-NHC(O)-$ が含まれる。

30

【0035】

別の特定の実施形態では、 Y は、式： $-Ar^1-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$ (式中、 Ar^1 、 X 、 p 、および q は本明細書中に定義の通りである) の基を形成する。代表例には、

$-(フェン-1, 3-イレン)-(CH_2)_p-C(O)NH-(CH_2)_q-$ ；
 $-(フェン-1, 3-イレン)-(CH_2)_p-NHC(O)-(CH_2)_q-$ ；
 $-(フェン-1, 4-イレン)-(CH_2)_p-C(O)NH-(CH_2)_q-$ ；および
 $-(フェン-1, 4-イレン)-(CH_2)_p-NHC(O)-(CH_2)_q-$
 (式中、フェン-1, 3-イレン基またはフェン-1, 4-イレン基は非置換であるか、
 本明細書中に定義の通りに置換されている) が含まれる。

40

【0036】

別の特定の実施形態では、 Y は、式： $-Ar^1-(CH_2)_p-X-$ (式中、 Ar^1 、 X 、および p は本明細書中に定義の通りである) の基を形成する。代表例には、

$-(フェン-1, 3-イレン)-(CH_2)_p-C(O)NH-$ ；
 $-(フェン-1, 3-イレン)-(CH_2)_p-NHC(O)-$ ；
 $-(フェン-1, 4-イレン)-(CH_2)_p-C(O)NH-$ ；および
 $-(フェン-1, 4-イレン)-(CH_2)_p-NHC(O)-$ ；

(式中、フェン-1, 3-イレン基またはフェン-1, 4-イレン基は非置換であるか、
 本明細書中に定義の通りに置換されている) が含まれる。

50

【0037】

別の特定の実施形態では、Yは、式： $-Ar^1-X-(CH_2)_q-$ （式中、 Ar^1 、Xおよびqは本明細書中に定義の通りである）の基を形成する。代表例には、

- （フェン-1，3-イレン）-C(O)NH- $(CH_2)_q$ -；
- （フェン-1，3-イレン）-NHC(O)- $(CH_2)_q$ -；
- （フェン-1，4-イレン）-C(O)NH- $(CH_2)_q$ -；および
- （フェン-1，4-イレン）-NHC(O)- $(CH_2)_q$ -；

（式中、フェン-1，3-イレン基またはフェン-1，4-イレン基は非置換であるか、本明細書中に定義の通りに置換されている）が含まれる。

【0038】

10

別の特定の実施形態では、Yは、式： $-Ar^1-X-$ （式中、 Ar^1 およびXは本明細書中に定義の通りである）の基を形成する。代表例には、

- （フェン-1，3-イレン）-C(O)NH-；
- （フェン-1，3-イレン）-NHC(O)-；
- （フェン-1，4-イレン）-C(O)NH-；および
- （フェン-1，4-イレン）-NHC(O)-；

（式中、フェン-1，3-イレン基またはフェン-1，4-イレン基は非置換であるか、本明細書中に定義の通りに置換されている）が含まれる。

【0039】

1つの実施形態では、Yは、 $-CH_2-(CR^5R^6)_e-$ 基に対してフェニレン環の3位で結合する。別の実施形態では、Yは、 $-CH_2-(CR^5R^6)_e-$ 基に対してフェニレン環の4位で結合する。

20

【0040】

1つの実施形態では、aは0であり、 R^1 は存在しない。他の個別の実施形態では、aは1、2、または3である。すなわち、1、2、または3個の R^1 基は、 R^1 が結合するフェニル環の任意の利用可能な位置に存在する。例えば、aが1である場合、 R^1 は、 R^1 が結合するフェニル環の2-、3-、4-、5-、または6位に存在し得、aが2である場合、 R^1 基は、 R^1 が結合するフェニル環の2，3-、2，4-、2，5-、2，6-、3，4-、または3，5位に存在し得、aが3である場合、 R^1 基は、 R^1 が結合するフェニル環の2，3，4-、2，3，5-、2，3，6-、2，4，5-、2，4，6-、または3，4，5位に存在し得る。

30

【0041】

存在する場合、1つの実施形態では、各 R^1 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-(C_{1\sim3}$ アルキル)、ヒドロキシル、およびハロから独立して選択される。別の実施形態では、各 R^1 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-(C_{1\sim3}$ アルキル)、およびハロから独立して選択される。別の実施形態では、各 R^1 は、メチル、エチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、およびブロモから独立して選択される。

【0042】

1つの実施形態では、bは0であり、 R^2 は存在しない。他の個別の実施形態では、bは1、2、または3である。すなわち、1、2、または3個の R^2 基は、 R^2 が結合するフェニレン環の任意の利用可能な位置に存在する。例えば、bが1である場合、 R^2 基は、 R^2 が結合するフェン-1，2-イレン環の3-、4-、5-、または6位に存在し得、bが2である場合、 R^2 基は、 R^2 が結合するフェン-1，2-イレン環の3，4-、3，5-、3，6-、4，5-、4，6-、または5，6位に存在し得、bが3である場合、 R^2 基は、 R^2 が結合するフェン-1，2-イレン環の3，4，5-、3，4，6-、または4，5，6位に存在し得る。

40

【0043】

存在する場合、1つの実施形態では、各 R^2 は、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $-O-(C_{1\sim3}$ アルキル)、およびハロから独立して選択される。別の実施形態では、各 R^2 は、ハロから独立して選択される。別の実施形態では、各 R^2 は、メチル、エチル、メトキシ、フル

50

オロ、クロロ、およびブロモから独立して選択される。

【0044】

1つの実施形態では、cは0であり、R³は存在しない。他の個別の実施形態では、cは1、2、3、または4である。すなわち、1、2、3個、または4個のR³基は、R³が結合するピペリジン-1, 4-イル環の任意の利用可能な位置に存在する。

【0045】

存在する場合、1つの実施形態では、各R³はC₁~₃アルキルから独立して選択される。別の実施形態では、各R³はメチルである。代表的なR³基には、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルが含まれる。

【0046】

別の実施形態では、2個のR³基が連結してC₁~₃アルキレンまたはC₂~₃アルケニレンまたはオキシラン-2, 3-ジイルを形成する。代表的な基には、-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂CH₂CH₂-, および-CH₂CH=CH-が含まれる。例えば、ピペリジン環上の2-および6位の2個のR³基が連結してエチレン架橋を形成する（すなわち、ピペリジン環およびR³基が8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン環を形成する）ことができるか、ピペリジン環上の1-および4位の2個のR³基が連結してエチレン架橋を形成する（すなわち、ピペリジン環およびR³基が1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン環を形成する）ことができるか、ピペリジン環上の2-および6位の2個のR³基が連結してエチニレン架橋を形成する（すなわち、ピペリジン環およびR³基が8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-6-エン環を形成する）ことができる。この実施形態では、本明細書中に定義の他のR³基も存在し得る。

【0047】

さらに別の実施形態では、2個のR³基が連結してオキシラン-2, 3-ジイル基を形成する。例えば、ピペリジン環上の2-および6位の2個のR³基が連結して3-オキサトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン環を形成することができる。この実施形態では、本明細書中に定義の他のR³基も存在することができる。

【0048】

1つの実施形態では、dは0であり、R⁴は存在しない。

【0049】

他の個別の実施形態では、dは1、2、または3である。すなわち、1、2、または3個のR⁴基は、R⁴が結合するフェニレン環の任意の利用可能な位置に結合することができる。例えば、dが1であり、Yがフェニレン環の3位に結合する場合、R⁴基は、R⁴が結合するフェン-1, 3-イレン環の2-, 4-, 5-または6位に存在し得る。dが1であり、Yがフェニレン環の4位に結合する場合、R⁴基は、例えば、R⁴が結合するフェン-1, 4-イレン環の2-, 3-, 5-, または6位に存在し得る。

【0050】

dが2であり、Yがフェニレン環の3位に結合する場合、R⁴基は、例えば、R⁴が結合するフェン-1, 3-イレン環の2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 4, 5-, 4, 6-, または5, 6位に存在し得る。dが2であり、Yがフェニレン環の4位に結合する場合、R⁴基は、例えば、R⁴が結合するフェン-1, 4-イレン環の2, 3-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 5-, 3, 6-, または5, 6位に存在し得る。

【0051】

dが3であり、Yがフェニレン環の3位に結合する場合、R⁴基は、例えば、R⁴が結合するフェニレン環の2, 4, 5-, 2, 4, 6-, 2, 5, 6-, または4, 5, 6位に存在し得る。dが3であり、Yがフェニレン環の4位に結合する場合、R⁴基は、例えば、R⁴が結合するフェニレン環の2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 5, 6-, または3, 5, 6位に存在し得る。

【0052】

存在する場合、1つの実施形態では、各R⁴は、C₁~₃アルキル、-O-(C₁~₃アルキル)、およびハロから独立して選択される。別の実施形態では、各R⁴は、メチル

10

20

30

40

50

、エチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、およびブロモから独立して選択される。特定の
実施形態では、 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから選択される。別
の特定の実施形態では、 d は2であり、各 R^4 はメチルである。さらに別の特定の実施形
態では、 d は2であり、一方の R^4 はメトキシであり、他方の R^4 はクロロである。

【0053】

1つの実施形態では、 e は0であり、 $-CR^5R^6-$ は存在しない。別の実施形態では
、 e は1である。

【0054】

存在する場合、1つの実施形態では、 R^5 は水素である。別の実施形態では、 R^5 はメ
チルである。さらに別の実施形態では、 R^5 はエチルである。

10

【0055】

存在する場合、1つの実施形態では、 R^6 は水素である。別の実施形態では、 R^6 はメ
チルである。さらに別の実施形態では、 R^6 はエチルである。特定の実施形態では、 R^6
は水素であり、 R^5 は水素またはメチルである。別の特定の実施形態では、 R^5 および R^6
は共にメチルである。

【0056】

$R^5 \neq R^6$ の場合、 R^5 および R^6 が結合する炭素はキラルである。1つの実施形態で
は、この立体中心は(R)－立体配置を有する。別の実施形態では、この立体中心は(S)
－立体配置を有する。特定の実施形態では、 $-CH_2-(CR^5R^6)_e-$ 基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C^*H(CH_3)-$ (式中、 C^* は(R)立体配置
、(S)立体配置を有するか、ラセミ体である)から選択される。

20

【0057】

1つの実施形態では、 R^a は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。別の実施形態では、 R^a
は $C_1 \sim 4$ アルキルである。さらに別の実施形態では、 R^a は $C_1 \sim 3$ アルキルである
。代表的な R^a 基には、メチル、エチル、 n －プロピル、イソプロピル、 n －ブチル、 s
 e c －ブチル、イソブチル、 t e r t －ブチル、 n －ペンチル、および n －ヘキシルが含ま
れる。特定の実施形態では、 R^a はメチルである。

【0058】

1つの実施形態では、式Iの化合物は遊離塩基である。別の実施形態では、式Iの化合
物は単塩形態である。さらに別の実施形態では、式Iの化合物は二塩形態である。

30

代表的な亜属分類

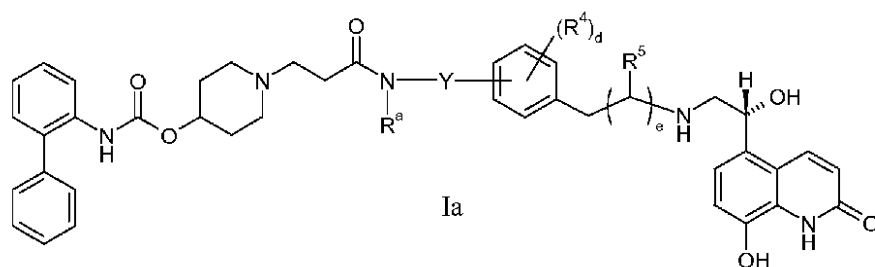
以下の亜属の式および分類は、本発明の種々の態様および実施形態の代表例を提供する
ことを意図し、そのようなものとして、これらは、他で示さない限り、本発明の他の実施
形態の排除や実施形態の範囲の制限を意図しない。

【0059】

本発明の特定の実施形態は、式Ia：

【0060】

【化4】



40

の化合物(すなわち、 a 、 b 、および c は0であり(すなわち、 R^1 、 R^2 、および R^3
が存在しない)、 R^6 は水素であり、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 Y 、 d 、および e は本明細書中
に定義の通りである式Iの化合物)またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

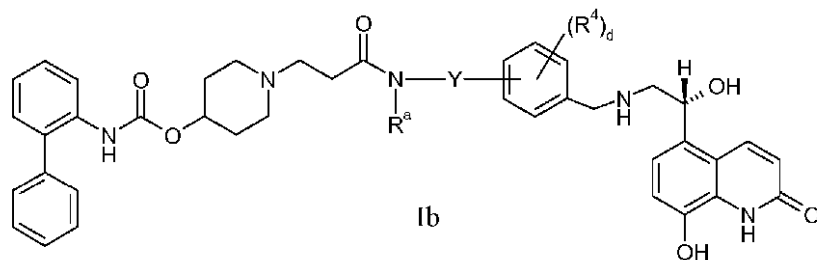
【0061】

50

別の特定の実施形態は、式 I b :

【0062】

【化5】



10

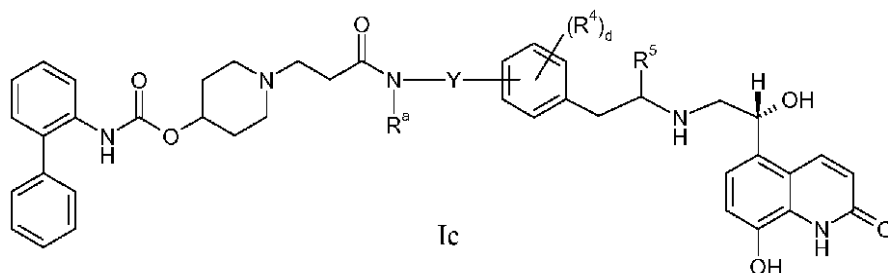
の化合物（すなわち、a、b、c、およびeは0であり（すなわち、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および CR^5R^6 は存在しない）、 R^4 、 R^a 、Y、およびdは本明細書中に定義の通りである式 I の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0063】

別の特定の実施形態は、式 I c :

【0064】

【化6】



20

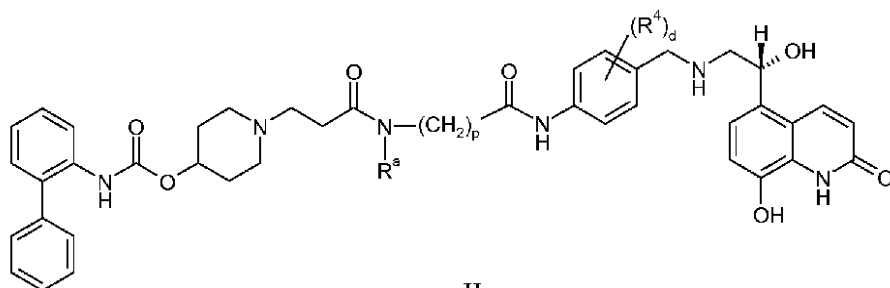
の化合物（すなわち、a、b、およびcは0であり（すなわち、 R^1 、 R^2 、および R^3 は存在しない）、 R^6 は水素であり、eは1であり、 R^4 、 R^5 、 R^a 、Y、およびdは本明細書中に定義の通りである式 I の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0065】

別の特定の実施形態は、式 I I :

【0066】

【化7】



40

の化合物（すなわち、a、b、c、およびeは0であり（すなわち、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および CR^5R^6 は存在しない）、Yは、式： $-(CH_2)_p-C(O)NH-$ の基を形成し、 R^4 、 R^a 、d、およびpは本明細書中に定義の通りである式 I の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0067】

式 I I の化合物の特定の実施形態では、 R^a はメチルであり、pは3または4であり、dは0、1、または2であり、各 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロか

50

ら独立して選択される。

【0068】

式 I I の化合物の別の特定の実施形態では、 R^a はメチルであり、 p は 4 であり、 d は 0、1、または 2 であり、各 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから独立して選択される。表 I I I に示すように、ラットイントフォーフェンアッセイで試験したこの実施形態の全ての化合物 ($100 \mu g$) は、24 時間の気管支保護効果を示した。

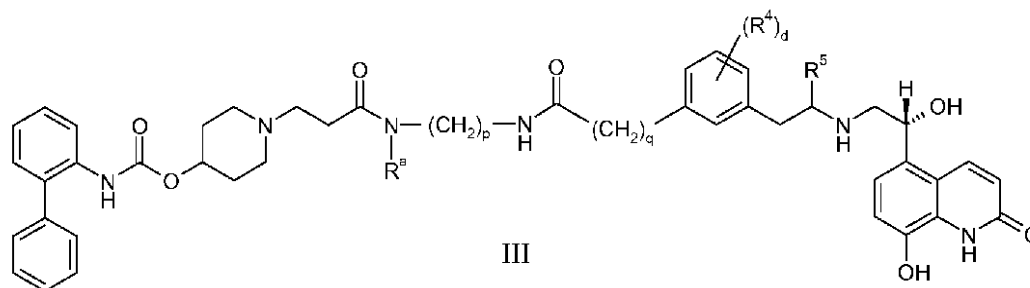
【0069】

別の特定の実施形態は、式 I I I :

【0070】

10

【化 8】



の化合物 (すなわち、 a 、 b 、および c は 0 であり (すなわち、 R^1 、 R^2 、および R^3 は存在しない)、 R^6 は水素であり、 e は 1 であり、 Y は式: $-(CH_2)_p-NHC(O)-(CH_2)_q-$ の基を形成し、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 d 、 p 、および q は本明細書中に定義の通りである式 I の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

20

【0071】

式 I I I の化合物の特定の実施形態では、 R^a はメチルであり、 p は 3 または 4 であり、 q は 1 であり、 R^5 はメチルであり、 d は 0 である。

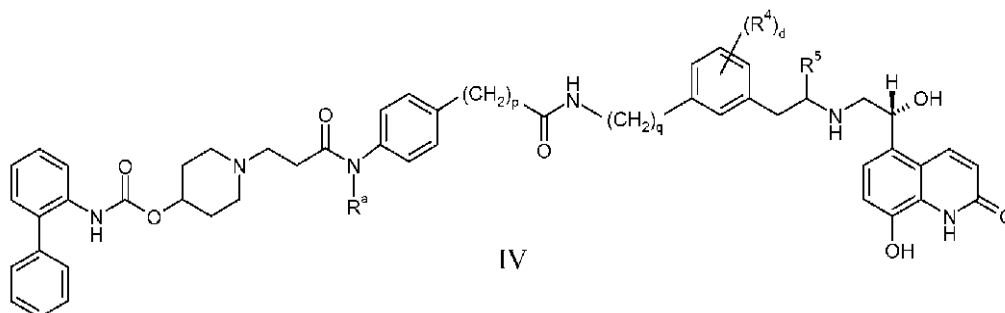
【0072】

別の実施形態では、本発明は、式 I V :

【0073】

【化 9】

30



の化合物 (すなわち、 a 、 b 、および c は 0 であり (すなわち、 R^1 、 R^2 、および R^3 は存在しない)、 R^6 は水素であり、 e は 1 であり、 Y は式: $-Ar^1-(CH_2)_p-C(O)NH-(CH_2)_q-$ の基を形成し、 Ar^1 はフェニル-1, 4-エンであり、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 d 、 p 、および q は本明細書中に定義の通りである式 I の化合物) またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

40

【0074】

式 I V の化合物の特定の実施形態では、 R^a はメチルであり、 p は 1 であり、 q は 1 または 2 であり、 R^5 は水素またはメチルであり、 d は 0 または 1 であり、 R^4 は、メチル、メトキシ、およびフルオロから選択される。

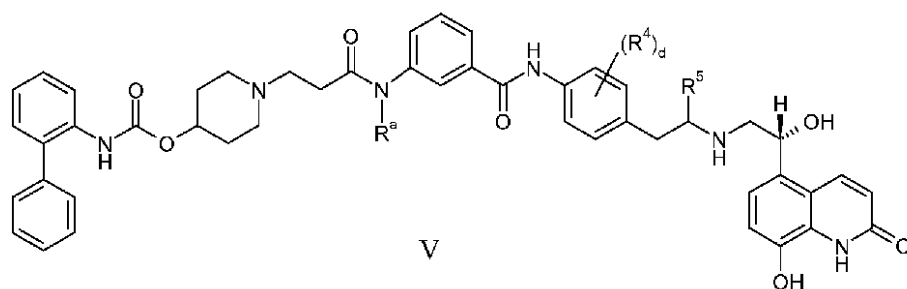
【0075】

別の実施形態では、本発明は、式 V :

50

【0076】

【化10】



10

の化合物（すなわち、 a 、 b 、および c は 0 であり（すなわち、 R^1 、 R^2 、および R^3 は存在しない）、 R^6 は水素であり、 e は 1 であり、 Y は式： $-Ar^1-C(O)NH-$ の基を形成し、 Ar^1 はフェニル-1, 3-エンであり、 R^4 、 R^5 、 R^a 、および d は本明細書中に定義の通りである式 I の化合物）またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0077】

式 V の化合物の特定の実施形態では、 R^a はメチルであり、 R^5 は水素またはメチルであり、 d は 0、1、または 2 であり、各 R^4 は、メチル、メトキシ、クロロ、およびフルオロから独立して選択される。

【0078】

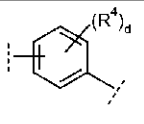
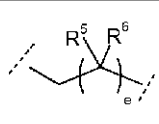
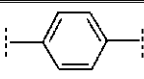
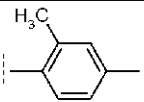
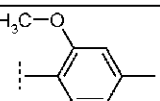
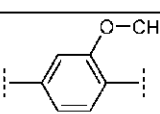
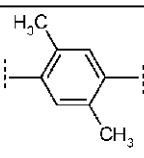
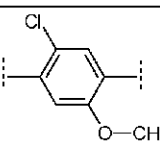
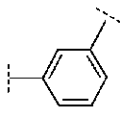
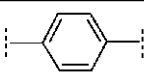
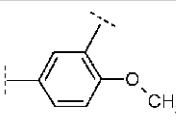
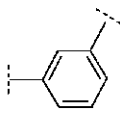
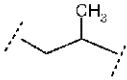
20

式 I の化合物の特定の実施形態は、 a 、 b 、および c は 0 であり（すなわち、 R^1 、 R^2 、および R^3 は存在しない）、 R^a はメチルであり、 $(Ar^1)_n$ 、 $(CH_2)_p$ 、 X 、 $(CH_2)_q$ 、 $(R^4)_d$ （およびこれに結合されるフェニレン環）、および $-CH_2(CR^5R^6)_e-$ が以下の表 I に定義の通りである化合物である。

【0079】

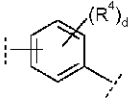
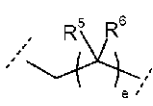
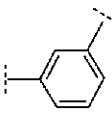
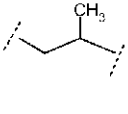
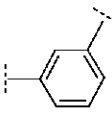
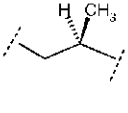
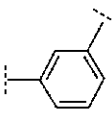
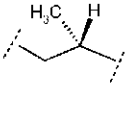
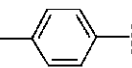
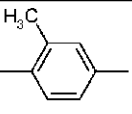
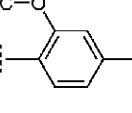
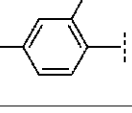
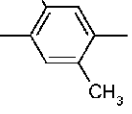
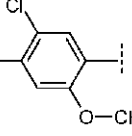
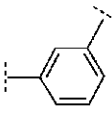
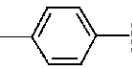
【表 1 - 1】

表 I

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-1	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-2	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-3	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-4	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-5	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-6	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-7	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-8	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-9	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-10	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		

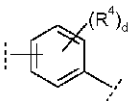
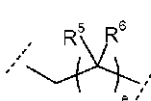
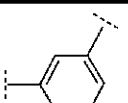
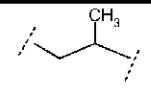
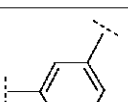
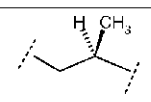
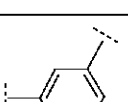
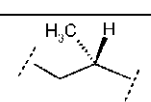
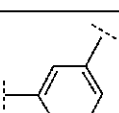
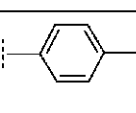
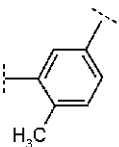
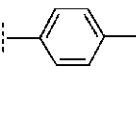
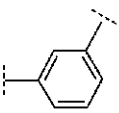
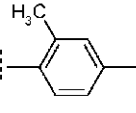
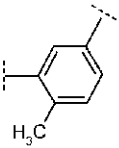
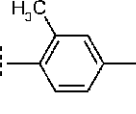
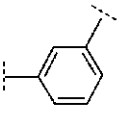
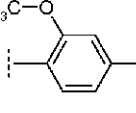
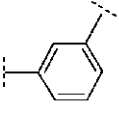
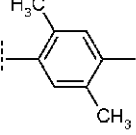
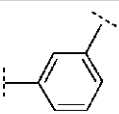
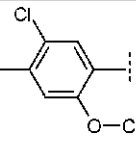
【0080】

【表 1 - 2】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-11	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH_2		
I-12	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH_2		
I-13	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH_2		
I-14	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-15	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-16	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-17	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-18	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-19	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-20	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-21	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$

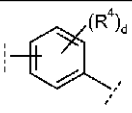
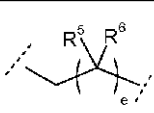
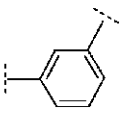
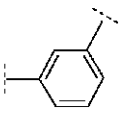
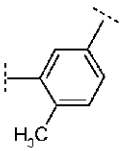
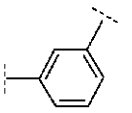
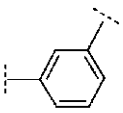
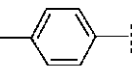
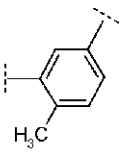
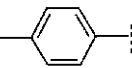
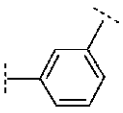
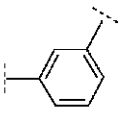
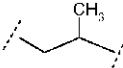
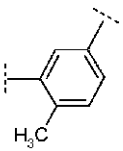
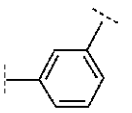
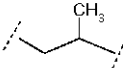
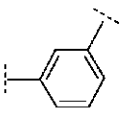
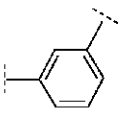
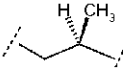
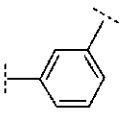
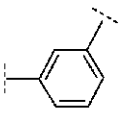
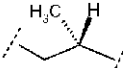
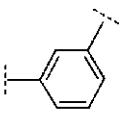
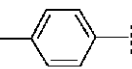
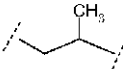
【 0 0 8 1 】

【表 1 - 3】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-22	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH_2		
I-23	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH_2		
I-24	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH_2		
I-25		---	C(O)NH	---		CH_2
I-26		---	C(O)NH	---		CH_2
I-27		---	C(O)NH	---		CH_2
I-28		---	C(O)NH	---		CH_2
I-29		---	C(O)NH	---		CH_2
I-30		---	C(O)NH	---		CH_2
I-31		---	C(O)NH	---		CH_2

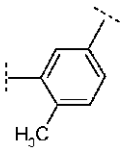
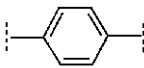
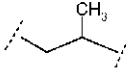
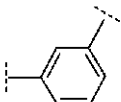
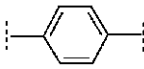
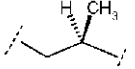
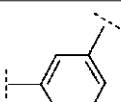
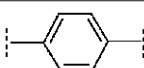
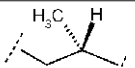
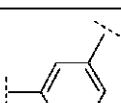
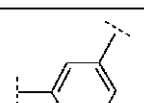
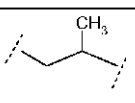
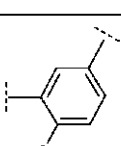
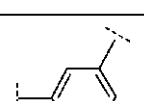
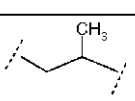
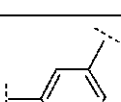
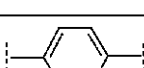
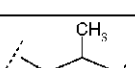
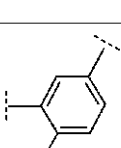
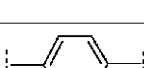
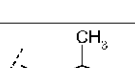
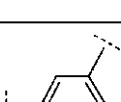
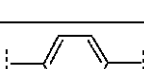
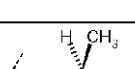
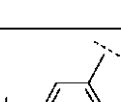
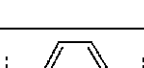
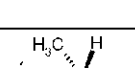
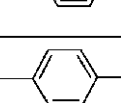
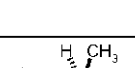
【 0 0 8 2 】

【表 1 - 4】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-32		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-33		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-34		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-35		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-36		---	C(O)NH	---		
I-37		---	C(O)NH	---		
I-38		---	C(O)NH	---		
I-39		---	C(O)NH	---		
I-40		---	C(O)NH	---		

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 5】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	R^5, R^6
I-41		---	C(O)NH	---		
I-42		---	C(O)NH	---		
I-43		---	C(O)NH	---		
I-44		---	C(O)NH	CH ₂		
I-45		---	C(O)NH	CH ₂		
I-46		---	C(O)NH	CH ₂		
I-47		---	C(O)NH	CH ₂		
I-48		---	C(O)NH	CH ₂		
I-49		---	C(O)NH	CH ₂		
I-50		---	C(O)NH	CH ₂		

【 0 0 8 4 】

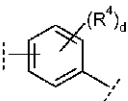
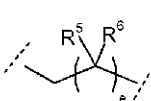
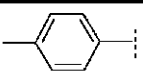
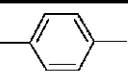
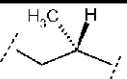
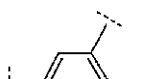
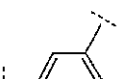
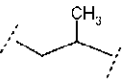
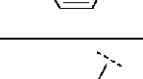
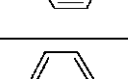
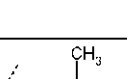
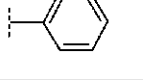
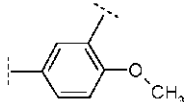
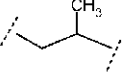
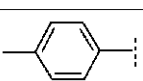
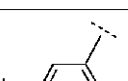
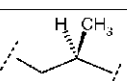
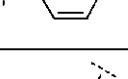
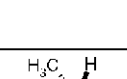
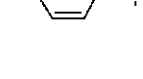
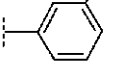
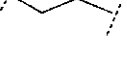
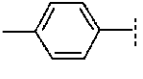
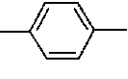
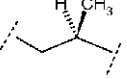
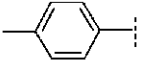
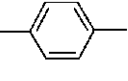
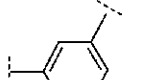
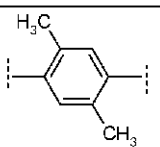
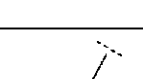
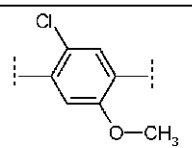
10

20

30

40

【表 1 - 6】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-51		---	C(O)NH	CH ₂		
I-52		---	NHC(O)	CH ₂		
I-53		---	NHC(O)	CH ₂		
I-54		---	NHC(O)	CH ₂		
I-55		---	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-56		---	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-57		---	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-58		---	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-59		CH ₂	C(O)NH	---		CH ₂
I-60		CH ₂	C(O)NH	---		CH ₂
I-61		CH ₂	C(O)NH	---		CH ₂

【 0 0 8 5】

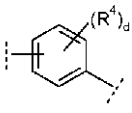
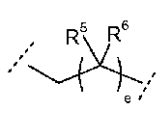
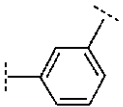
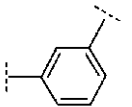
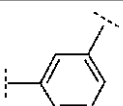
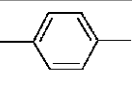
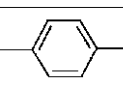
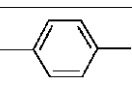
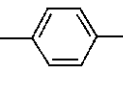
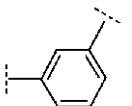
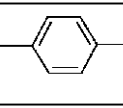
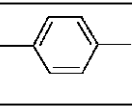
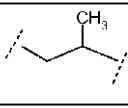
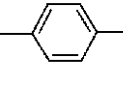
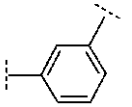
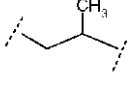
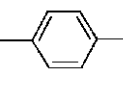
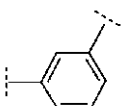
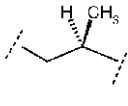
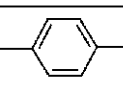
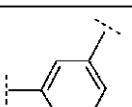
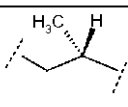
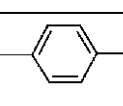
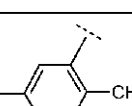
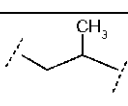
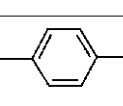
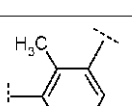
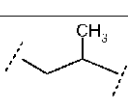
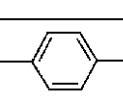
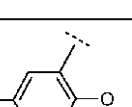
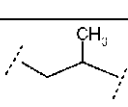
10

20

30

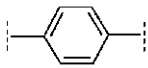
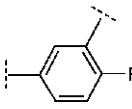
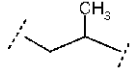
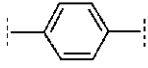
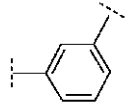
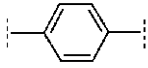
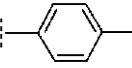
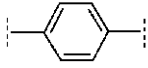
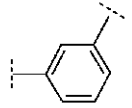
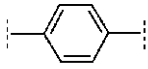
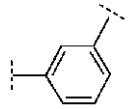
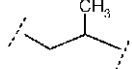
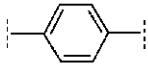
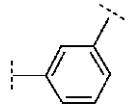
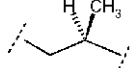
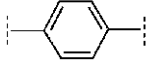
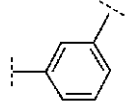
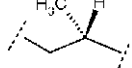
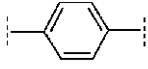
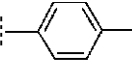
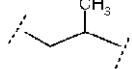
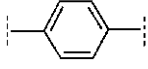
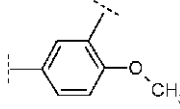
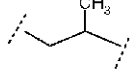
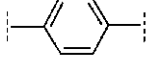
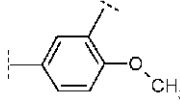
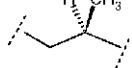
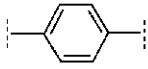
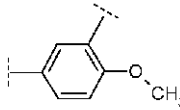
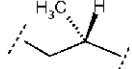
40

【表 1 - 7】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-62		CH ₂	C(O)NH	---		(CH ₂) ₂
I-63		CH ₂	C(O)NH	---		(CH ₂) ₂
I-64		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		(CH ₂) ₂
I-65		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		(CH ₂) ₂
I-66		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-67		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-68		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-69		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-70		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-71		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-72		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		

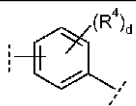
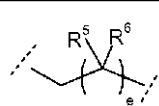
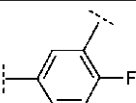
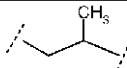
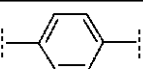
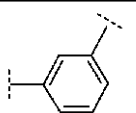
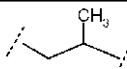
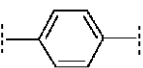
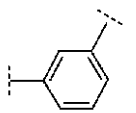
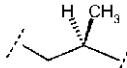
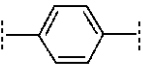
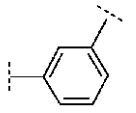
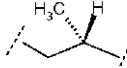
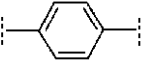
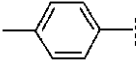
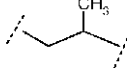
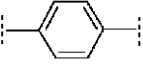
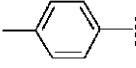
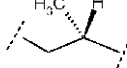
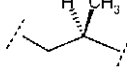
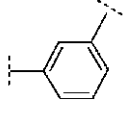
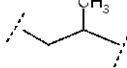
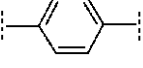
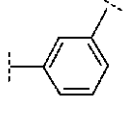
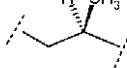
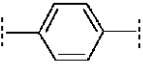
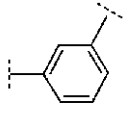
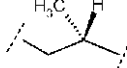
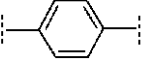
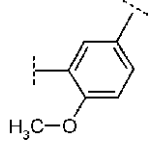
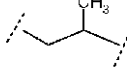
【 0 0 8 6 】

【表 1 - 8】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$(R^5, R^6)_e$
I-73		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-74		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		CH ₂
I-75		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		CH ₂
I-76		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		(CH ₂) ₂
I-77		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-78		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-79		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-80		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-81		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-82		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-83		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		

【 0 0 8 7 】

【表 1 - 9】

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-84		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-85		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-86		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-87		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-88		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-89		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-90		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-91		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-92		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-93		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-94		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 1 0】

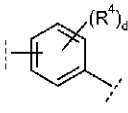
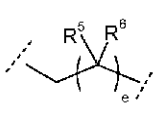
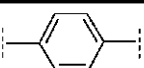
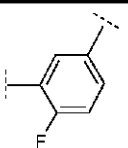
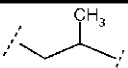
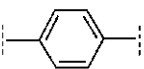
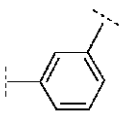
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-95		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-96		(CH ₂) ₂	NHC(O)	CH ₂		CH ₂

表 I に列挙した化合物は、遊離塩基形態であり得るか、薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。例えば、ラットアイントフォーフェンアッセイで決定された、吸入による投与後 24 時間の気管支保護効果を証明する表 I の化合物が特に興味深い。

定義

本発明（その種々の態様および実施形態が含まれる）を説明する場合、他で示さない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

【0089】

使用状況が明確に別なふうに示されない限り、単数を示す用語「a」、「an」、および「the」には、対応する複数を示す用語が含まれる。

【0090】

用語「アルキル」は、直鎖または分岐鎖であり得る 1 価の飽和炭化水素基を意味する。他で定義しない限り、かかるアルキル基は、典型的には、1～10 個の炭素原子を含む。代表的なアルキル基には、例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、および n-デシルなどが含まれる。

【0091】

特定の用語について特異的な炭素原子数を意図する場合、炭素原子数を用語の前に示す。例えば、用語「C₁₋₃ アルキル」は、炭素原子が任意の化学的に許容可能な立体配置（直鎖または分岐の立体配置が含まれる）で存在する 1～3 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【0092】

用語「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖であり得る 2 価の飽和炭化水素基を意味する。他で定義しない限り、かかるアルキレン基は、典型的には、1～10 個の炭素原子を含む。代表的なアルキレン基には、例として、メチレン、エタン-1, 2-ジイル（「エチレン」）、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、およびペンタン-1, 5-ジイルなどが含まれる。

【0093】

用語「アミノ保護基」は、アミノ基での望ましくない反応を防止するのに適切な保護基を意味する。代表的なアミノ保護基には、tert-ブトキシカルボニル（BOC）、トリチル（Tr）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、ベンジル、ホルミル、トリメチルシリル（TMS）、および tert-ブチルジメチルシリル（TBS）などが含まれるが、これらに限定されない。

【0094】

用語「カルボキシル保護基」は、カルボキシル基（すなわち、-COOH）での望ましくない反応を防止するのに適切な保護基を意味する。代表的なカルボキシル保護基には、エステル（メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル（Bn）、p-メトキシベンジ

10

20

30

40

50

ル (PMB)、9-フルオレニルメチル (Fm)、トリメチルシリル (TMS)、tert-ブチルジメチルシリル (TBS、TBDMs)、およびジフェニルメチル (ベンズヒドリル、DPM) など) が含まれるが、これらに限定されない。

【0095】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを意味する。

【0096】

用語「ヒドロキシル保護基」は、ヒドロキシル基での望ましくない反応を防止するのに適切な保護基を意味する。代表的なヒドロキシル保護基には、シリル基 (トリ (C₁~6 アルキル) シリル基 (トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、および tert-ブチルジメチルシリル (TBS) など) が含まれる) ; エステル (アシル基 (C₁~6 アルカノイル基 (ホルミルおよびアセチルなど) が含まれる) ; およびアリールメチル基 (ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル (PMB)、9-フルオレニルメチル (Fm)、ジフェニルメチル (ベンズヒドリル、DPM) など) などが含まれるが、これらに限定されない。さらに、2個のヒドロキシル基を、アルキリデン基 (例えば、ケトン (アセトンなど) との反応によって形成されたプロペ-2-イリデンなど) として保護することもできる。

【0097】

用語「脱離基」は、置換反応 (求核置換反応など) で別の官能基または原子と置換することができる官能基または原子を意味する。例として、代表的な脱離基には、クロロ基、ブロモ基、およびヨード基 ; スルホン酸エステル基 (メシラート、トシラート、プロシラート、およびノシラートなど) ; およびアシルオキシ基 (アセトキシおよびトリフルオロアセトキシなど) が含まれるが、これらに限定されない。

【0098】

用語「微粒子化」または「微粒子化形態」は、他で示さない限り、少なくとも約90%の粒子の直径が約10 μm未満である粒子を意味する。

【0099】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、患者または哺乳動物 (ヒトなど) への投与に許容可能な塩 (例えば、所与の投与レジメンについて許容可能な哺乳動物に対する安全性を有する塩) を意味する。代表的な薬学的に許容可能な塩には、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、エジシル酸、フマル酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルクロン酸 (glucuronic acid)、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムシン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2, 6-ジスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オロチン酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、およびキシナホン酸などの塩が含まれる。

【0100】

用語「その保護誘導体」は、保護基またはブロック基を使用して化合物の1つまたは複数の官能基が望ましくない反応から保護またはブロックされた特定の化合物の誘導体を意味する。保護することができる官能基には、例として、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、およびカルボニル基などが含まれる。かかる官能基に適切な保護基は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999およびその引用文献中の教示に例示されるように、当業者に周知である。

【0101】

用語「その塩」は、酸の水素がカチオン (金属カチオンおよび有機カチオンなど) に置換された場合に形成される化合物を意味する。例えば、カチオンは、式Iの化合物のプロトン化形態 (すなわち、1つまたは複数のアミノ基が酸によってプロトン化されている) であり得る。典型的には、塩は薬学的に許容可能な塩であるが、これは患者への投与を意

10

20

30

40

50

図しない中間化合物の塩には必要でない。

【0102】

用語「溶媒和物」は、溶質（すなわち、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩）の 1 つまたは複数の分子および溶媒の 1 つまたは複数の分子によって形成された複合体または凝集体を意味する。かかる溶媒和物は、典型的には、溶質および溶媒の実質的に固定されたモル比を有する結晶性固体である。代表的な溶媒には、例として、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および酢酸などが含まれる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【0103】

用語「治療有効量」は、処置を必要とする患者に投与した場合に処置するのに十分な量を意味する。

10

【0104】

用語「処置 (treating)」または「処置 (treatment)」は、本明細書中で使用する場合、哺乳動物（例えば、ヒト）などの患者における疾患または病状（COPD または喘息など）の処置 (treating) または処置 (treatment) を意味し、処置には、以下：

- (a) 疾患または病状の発症の防止（すなわち、患者の予防的処置）、
 - (b) 疾患または病状の改善（すなわち、患者における疾患または病状の排除または抑制）、
 - (c) 疾患または病状の抑制（すなわち、患者における疾患または病状の発症の遅延または停止）、または
 - (d) 患者における疾患または病状の症状の緩和
- またはその組み合わせのいずれかが含まれる。

20

【0105】

本明細書中で使用される全ての他の用語は、それらが属する分野で当業者に理解されている通常の意味を有することが意図される。

一般的な合成手順

本発明の化合物およびその中間体は、市販されているか、日常的に調製される出発物質および試薬を使用した以下の一般的な方法および手順にしたがって調製することができる。以下のスキームで使用した置換基および変数（例えば、 R^1 、 R^2 、Y、a、b など）は、他で示さない限り、本明細書中の他の場所に定義されたものと同じ意味を有する。さらに、他で示さない限り、酸性または塩基性の原子または官能基を有する化合物を塩として使用するか生成することができる（場合によっては、特定の反応における塩の使用には、反応実施前に日常的手順を使用した塩の非塩形態（例えば、遊離塩基）への変換が必要であろう）。

30

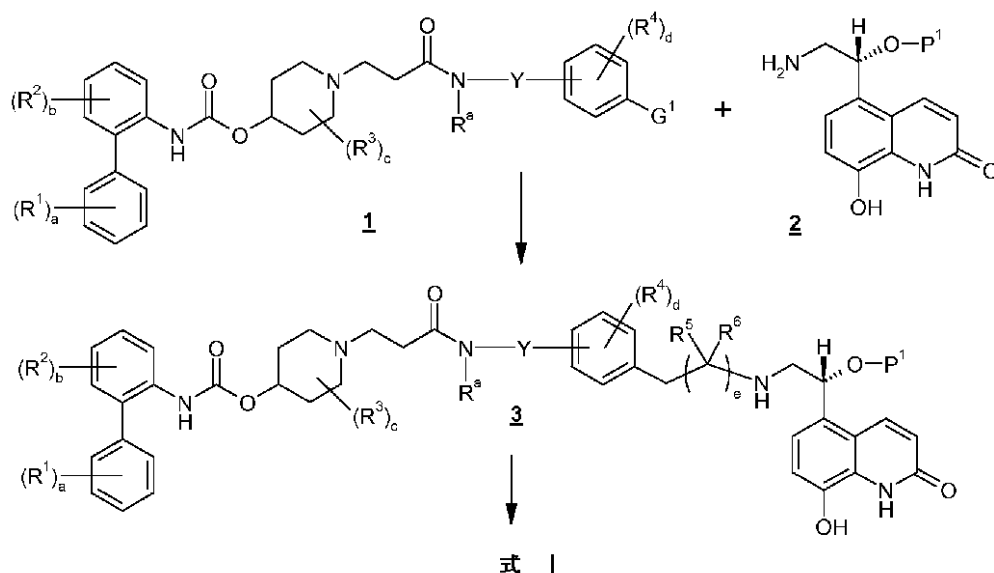
【0106】

スキーム 1 は、式 I（式中、 R^6 は水素である）の化合物の典型的な調製手順を示す。

【0107】

【化 1 1】

スキーム 1



(式中、

 G^1 は $-CHO$ または $-CH_2C(O)R^5$ であり、 P^1 はヒドロシル保護基 (tert-ブチルジメチルシリルなど) である)。

【0108】

この手順では、化合物 1 を、還元剤の存在下で約 0.95 ～ 約 1.5 モル当量の化合物 2 と反応させて化合物 3 を得る。任意の適切な還元剤 (例として、金属水素化物試薬 (水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、およびシアノホウ素化水素ナトリウムなど) または水素および金属触媒 (炭素担持パラジウムなど) が含まれる) をこの反応で使用する事ができる。この反応を、典型的には、約 $-20^\circ C$ ～ 約 $30^\circ C$ (例えば、約 $0^\circ C$ ～ 約 $5^\circ C$) の範囲の温度で約 1 時間 ～ 約 6 時間または反応が実質的に完了するまで行う。典型的には、この反応を、希釈剤 (ジクロロメタン (DCM) およびジクロロエタンなど) 中で行う。任意選択的に、希釈剤は、プロトン性溶媒 (メタノールなど) を含むことができる。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。あるいは、必要に応じて、化合物 3 を含む反応混合物を、さらに単離または精製することなく次の合成工程で直接使用することができる。

【0109】

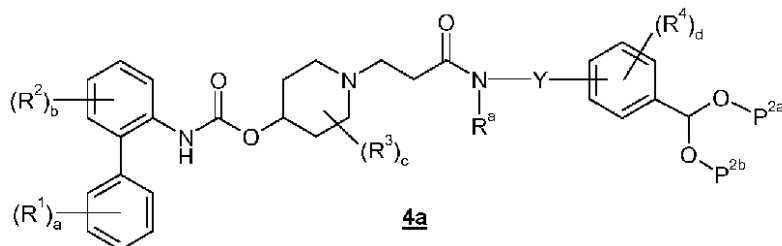
次いで、化合物 3 を脱保護して式 I の化合物を得る。化合物 3 の脱保護で使用される特定の条件は、使用した保護基に依存するであろう。例えば、 P^1 がシリル保護基 (tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-tert-ブチル (buly) メチルシリル、および tert-ブトキシジフェニルシリル (すなわち、本明細書中に定義の式 3a の化合物) など) である場合、この脱保護反応を、典型的には、化合物 3 のフッ化物イオンの供給源との接触によって行う。特定の実施形態では、フッ化物イオンの供給源は、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩である。フッ化物イオンの他の適切な供給源には、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウム 18-クラウン-6 錯体、フッ化水素、およびピリジンフッ化水素酸塩などが含まれる。この反応を、典型的には、約 $0^\circ C$ ～ 約 $50^\circ C$ の範囲の温度 (例えば、約 $10^\circ C$ ～ 約 $25^\circ C$) で約 24 ～ 約 72 時間または反応が実質的に完了するまで行う。典型的には、この反応を、希釈剤 (DCM およびジクロロエタンなど) 中で行う。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。

【0110】

式1の化合物を、典型的には、対応するアセタール中間体またはケタール中間体の脱保護によって調製する。例えば、 G^1 が $-CHO$ である場合、式1の化合物を、典型的には、式4a：

【0111】

【化12】



10

(式中、 P^{2a} および P^{2b} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択されるか、 P^{2a} および P^{2b} が連結して $C_2 \sim 6$ アルキレン、典型的には、 $C_2 \sim 4$ アルキレンを形成する) の中間体の脱保護によって調製する。

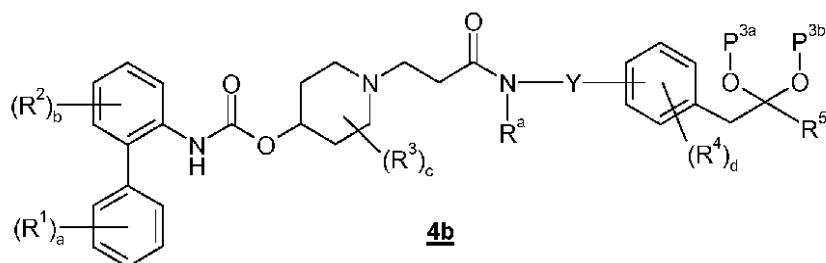
【0112】

同様に、 G^1 が $-CH_2C(O)R^5$ である場合、式1の化合物を、典型的には、式4b：

20

【0113】

【化13】



30

(式中、 P^{3a} および P^{3b} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択されるか、 P^{3a} および P^{3b} が連結して $C_2 \sim 6$ アルキレン、典型的には、 $C_2 \sim 4$ アルキレンを形成する) の中間体の脱保護によって調製する。

【0114】

化合物4aまたは4bの脱保護を、典型的には、4aまたは4bを酸水溶液と反応させてアセタール基またはケタール基を加水分解し、対応するアルデヒドまたはケトン化合物1を得ることによって行う。任意の適切な酸(例として、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸などが含まれる)をこの反応で使用する事ができる。加水分解反応を、典型的には、約0℃～約30℃の範囲の温度(例えば、約20℃～約25℃)で約1～約6時間または反応が実質的に完了するまで行う。典型的には、この反応を、希釈剤(メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン/エタノール、およびアセトニトリルなど)中で行う。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順(抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど)を使用して単離する。あるいは、化合物1を含む反応混合物を、次の合成工程で直接使用することができる。

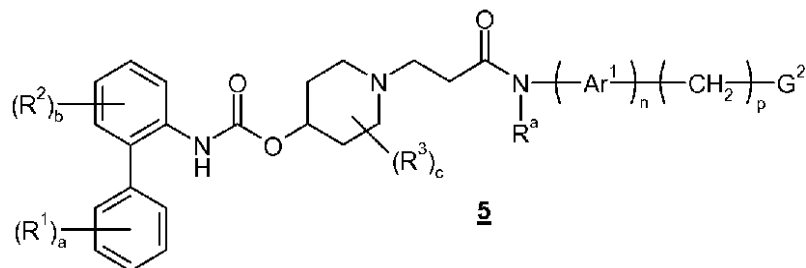
40

【0115】

式4aまたは4bの化合物を、典型的には、式5：

【0116】

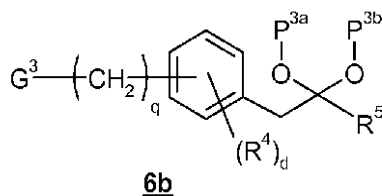
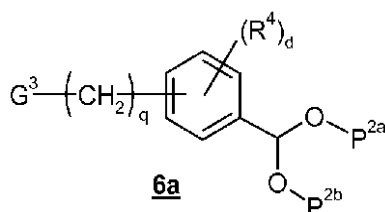
【化 1 4】



の化合物の、
式 6 a または 6 b :

【 0 1 1 7】

【化 1 5】



(式中、 G^2 は $-NH_2$ であり、 G^3 は $-COOH$ であるか、 G^2 は $-COOH$ であり、 G^3 は $-NH_2$ である) の化合物とのカップリングによって調製する。

【 0 1 1 8】

化合物 4 a または 4 b を形成するための化合物 5 と化合物 6 a または 6 b との間のカップリング反応を、典型的には、カルボン酸-アミンカップリング試薬を使用して行う。任意の適切なカルボン酸-アミンカップリング試薬を、この反応で使用する事ができる。この試薬には、例として、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP) ; N, N'-カルボニルジイミダゾール (CDI) ; ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) ; 3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4 (3H)-オン (DEPBT) ; 1-エチル-3-(3-ジメチル (dimethyl) アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC HCl) ; 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) ; 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HBTU) ; 2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスファート (HCTU) ; 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) ; N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) ; ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP) ; プロモトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP) ; 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テトラフルオロボラート (TATU) ; 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU) ; N, N, N', N'-テトラメチル-O-(3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-3-イル) ウランテトラフルオロボラート (TDBTU) ; O-(N-スクシンイミジル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウランテトラフルオロボラート (TSTU) ; およびその組み合わせ (EDC および HOBT など) が含まれる。

【 0 1 1 9】

カップリング反応を、典型的には、カップリング試薬の存在下での約 0.95 ~ 約 1.5 モル当量のアミン化合物 (G^2 が $-NH_2$ である場合は 5 であるか、 G^3 が $-NH_2$ で

10

20

30

40

50

ある場合は 6 a または 6 b である) とカルボン酸 (G^2 が $-COOH$ である場合は 5 であるか、 G^3 が $-COOH$ である場合は 6 a または 6 b である) との反応によって行う。カップリング試薬を、典型的には、カルボン酸に対して約 1.0 ～ 約 1.5 モル当量の範囲の量で使用する。一般に、この反応を、ヒンダードアミン (ジイソプロピルエチルアミン (DIEA)、N-メチルモルホリン (NMM)、コリジン、2, 3, 5, 6-テトラメチルピリジン (TEMP)、および 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-ジメチルアミノピリジン (DBDMA P) など) の存在下にて、希釈剤 (ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、またはその混合物など) 中で行う。反応を、典型基には、約 $-20^{\circ}C$ ～ 約 $50^{\circ}C$ の範囲の温度 (例えば、約 $20^{\circ}C$ ～ 約 $25^{\circ}C$) で約 1 ～ 約 30 時間または反応が実質的に完了するまで行う。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。

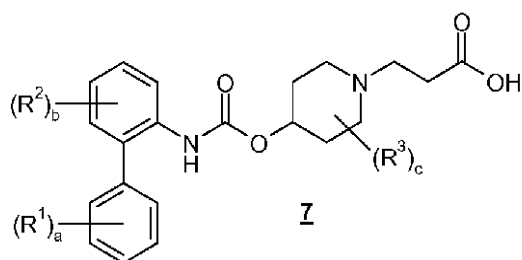
10

【0120】

式 5 の化合物を、典型的には、式 7 :

【0121】

【化16】



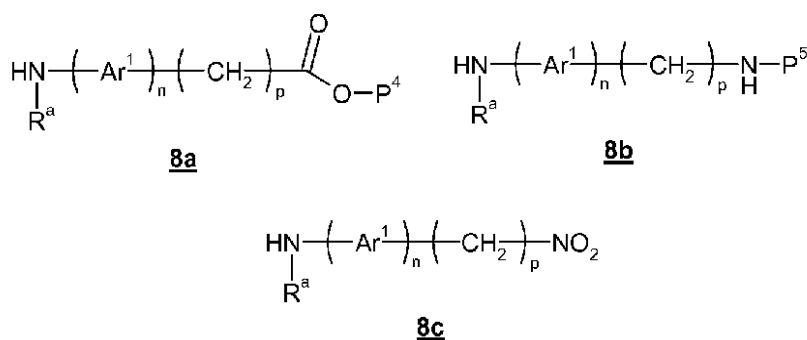
20

の化合物の、

式 8 a、8 b、または 8 c :

【0122】

【化17】



30

(式中、 P^4 はカルボキシル保護基 ($C_1 \sim 6$ アルキル (メチル、エチル、および n -プロピルなどが含まれる) またはベンジルなど) であり、 P^5 はアミノ保護基 (BOC、Fmoc、および Cbz など) である) の化合物とのカップリングによって調製する。式 8 c の化合物を使用する場合、ニトロ基を、その後に、標準的な試薬および手順 (亜鉛、スズ、または鉄金属および酸 (酢酸および塩酸など) または触媒的水素化など) を使用してアミノ基に還元する。この実施形態では、 p は典型的には 0 である。

40

【0123】

式 8 a、8 b、および 8 c の化合物は市販されているか、当該分野で公知であるか、当該分野で公知の手順の日常的な変形形態を使用して調製することができる。

【0124】

代表的な式 8 a の化合物には、例として、メチル 4-(メチルアミノ) ブチラート、メチル 5-(メチルアミノ) ペンタノアート、メチル 3-(メチルアミノ) ベンゾアート、

50

メチル 4- (メチルアミノ) ベンゾアート、メチル 3- (メチルアミノ) - 4-メチルベンゾアート、およびメチル [3- (メチルアミノ) フェニル] アセタートなどが含まれる。

【0125】

代表的な式 8 b の化合物には、例として、(3-メチルアミノプロピル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(3-メチルアミノプロピル) カルバミン酸 9 H-フルオレン-9-イルメチルエステル、(4-メチルアミノブチル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(4-メチルアミノブチル) カルバミン酸 9 H-フルオレン-9-イルメチルエステル、(3-メチルアミノフェニル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(3-メチルアミノフェニル) カルバミン酸 9 H-フルオレン-9-イルメチルエステル、(4-メチルアミノフェニル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(4-メチルアミノフェニル) カルバミン酸 9 H-フルオレン-9-イルメチルエステル、(3-メチルアミノベンジル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(3-メチルアミノベンジル) カルバミン酸 9 H-フルオレン-9-イルメチルエステル、(4-メチルアミノベンジル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、および (4-メチルアミノベンジル) カルバミン酸 9 H-フルオレン-9-イルメチルエステルなどが含まれる。

10

【0126】

代表的な式 8 c の化合物には、例として、N-メチル-3-ニトロアニリン、N-メチル-4-ニトロアニリン、N-エチル-3-ニトロアニリン、および N-エチル-4-ニトロアニリンなどが含まれる。

20

【0127】

化合物 5 を形成するための化合物 7 と化合物 8 a または 8 b との間のカルボン酸-アミンカップリング反応を、典型的には、カルボン酸とアミン (例えば、化合物 5 と化合物 6 a または 6 b) のカップリングのための本明細書中に記載の試薬および反応条件を使用する。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。

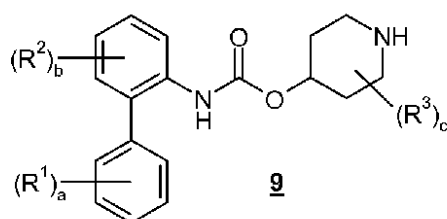
【0128】

式 7 の化合物を、典型的には、式 9 :

【0129】

【化 18】

30



の化合物の約 0.95 ~ 約 1.5 モル当量のアクリル酸との反応によって調製する。この反応を、典型的には、希釈剤 (ジクロロメタンなど) 中にて、約 20 °C ~ 約 70 °C の範囲の温度 (例えば、約 50 °C) で約 6 ~ 約 30 時間または反応が実質的に完了するまで行う。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。

40

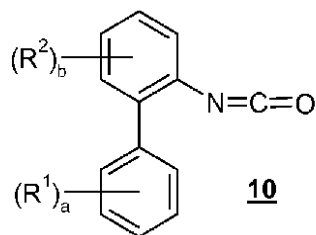
【0130】

式 9 の化合物は当該分野で公知であるか、当該分野で公知の手順の日常的な変形形態を使用して調製することができる。例えば、かかる化合物の調製手順は、米国特許出願公開第 2004/0167167 A1 号および R. Naito et al., Chem. Pharm. Bull., 46 (8) 1286-1294 (1998) に見出される。例として、式 9 の化合物を、典型的には、式 10 :

【0131】

50

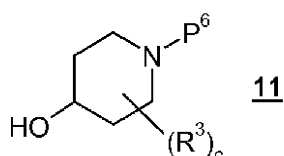
【化 1 9】



の化合物の式 1 1 :

【 0 1 3 2 】

【化 2 0】



(式中、P⁶ はアミノ保護基 (ベンジル、BOC、Fmoc、およびCbz など) である) のアルコールとの反応によって調製する。

【 0 1 3 3 】

代表的な式 1 0 の化合物には、例として、2- (フェニル) フェニルイソシアナート、2- (フェニル) -5-メチルフェニルイソシアナート、2- (3-クロロフェニル) -4, 6-ジフルオロフェニルイソシアナート、2- (フェニル) -6-フルオロフェニルイソシアナート、2- (フェニル) -5-ブロモフェニルイソシアナート、2- (4-ブロモフェニル) -5-ブロモフェニルイソシアナート、2- (フェニル) -4-メトキシフェニルイソシアナート、2- (4-メトキシフェニル) フェニルイソシアナート、および 2- (フェニル) -5-メトキシフェニルイソシアナートなどが含まれる。

【 0 1 3 4 】

代表的な式 1 1 の化合物には、例として、4-ヒドロキシ-1-ベンジルピペリジン、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル、4-ヒドロキシ-4-メチル-1-ベンジルピペリジン、2-ベンジル-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-オール、2-ベンジル-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-5-オール、8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-6-エン-3-オール、3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-オール、8-ベンジル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オール、3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-オール、9-ベンジル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-オール、8-ベンジルノルトロピン、および 8-ベンジルノルシュエードトロピンなどが含まれる。

【 0 1 3 5 】

この反応を、典型的には、1 0 を約 0. 9 5 ~ 約 1. 2 モル当量の 1 1 と約 2 0 °C ~ 約 1 0 0 °C の範囲の温度 (例えば、約 6 0 °C ~ 約 8 0 °C) で約 6 ~ 約 2 4 時間または反応が実質的に完了するまで反応させることによって行う。必要に応じて、この反応を、希釈剤 (ジクロロメタンおよびトルエンなど) 中で行うことができる。あるいは、この反応を、希釈剤の非存在下で行うことができる。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。あるいは、反応混合物を、生成物を単離することなく次の合成工程で直接使用する。

【 0 1 3 6 】

10

20

30

40

50

次いで、アミノ保護基 (P^6) を、従来の手順を使用して除去して化合物 9 を得る。例えば、 P^6 がベンジル基である場合、脱保護反応を、典型的には、触媒 (パラジウム触媒など) の存在下で水素またはギ酸アンモニウムを使用して行う。代表的な触媒には、例として、炭素担持パラジウムおよび炭素担持水酸化パラジウムなどが含まれる。この反応を、典型的には、約 20°C ~ 約 50°C の範囲の温度 (例えば、約 40°C) で約 6 ~ 約 24 時間または反応が実質的に完了するまで行う。典型的には、この反応を、希釈剤 (メタノール、エタノール、およびイソプロパノールなど) 中で行う。反応完了の際、化合物 9 を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。

【0137】

10

式 2 の化合物は当該分野で公知であるか、公知の手順を使用して市販の出発物質および試薬から調製することができる。例えば、式 2 (式中、 P^1 は *tert*-ブチルジメチルシリルである) の化合物の調製は、2006 年 2 月 16 日公開の米国特許出願公開第 2006/0035931 号に記載されている。 P^1 のために使用することができる他の保護基には、例えば、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、およびジフェニルメチルシリルなどが含まれる。

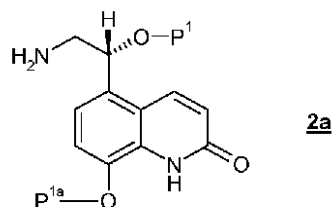
【0138】

さらに、必要に応じて、2 のヒドロキシル基を、保護することができる。すなわち、式 2a :

20

【0139】

【化 21】



(式中、 P^{1a} はヒドロキシル保護基 (ベンジル基または 4-メトキシベンジルなど) である) の化合物を使用することができる。例えば、式 2a (式中、 P^1 は *tert*-ブチルジメチルシリルであり、ヒドロキシル基を 4-メトキシベンジル基として保護している) の化合物の調製物は、WO2008/096129 号に記載されている。2a を使用する場合、中間体 (3 および 12 など) は、典型的には、 P^{1a} 基を含むであろう。 P^{1a} を、次いで、従来の手順および試薬を使用して除去する。例えば、 P^{1a} がベンジル基である場合、脱保護反応を、典型的には、触媒 (パラジウム触媒など) の存在下で水素またはギ酸アンモニウムを使用して行う。 P^{1a} が 4-メトキシベンジルである場合、この基を、酸性加水分解条件下 (30% TFA を含む DCM など) で除去することができる。

30

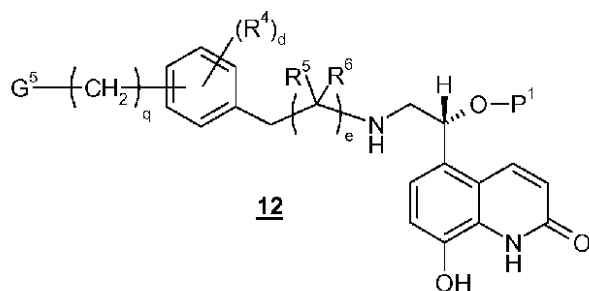
【0140】

あるいは、式 I の化合物を、式 5 の化合物の式 12 :

40

【0141】

【化 2 2】



(式中、 G^5 は $-COOH$ (G^2 が $-NH_2$ である場合) であるか、 G^5 は $-NH_2$ (G^2 が $-COOH$ である場合) である) の化合物とのカップリングによって調製する。

【0142】

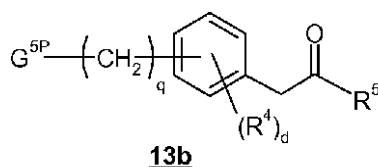
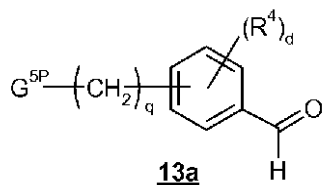
化合物 5 と化合物 12 との間のカルボン酸-アミンカップリング反応を、典型的には、カルボン酸とアミン (例えば、化合物 5 と化合物 6a または 6b) とのカップリングについて本明細書中に記載の試薬および反応条件を使用して行う。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。次いで、標準的な試薬および条件を使用した得られた生成物の脱保護 (例えば、 P^1 の除去) により、式 I の化合物を得る。

【0143】

式 12 の化合物を、還元剤の存在下での、式 2 の化合物の、式 13a または 13b :

【0144】

【化 2 3】



(式中、 G^{5P} は、
 $-COOP^7$ (式中、 P^7 はカルボキシル保護基 ($C_1 \sim 6$ アルキル (メチル、エチル、および n -プロピルなどが含まれる) またはベンジルなど) である) および
 $-NHPP^8$ (式中、 P^8 はアミノ保護基 (BOC 、 $Fmoc$ 、および Cbz など) である) から選択される) の化合物との反応によって調製する。あるいは、 G^{5P} はニトロ基であるか、 $G^{5P}-(CH_2)_q-$ は $NC-(CH_2)_{q-1}-$ であり、ニトロ基またはシアノ基は、標準的な試薬および手順を使用してその後アミノ基に還元される。

【0145】

化合物 2 の化合物 13a または 13b との反応を、典型的には、アミンのアルデヒドまたはケトン (例えば、化合物 1 および化合物 2) での還元的アルキル化について本明細書中に記載の試薬および反応条件を使用して行う。反応完了の際、生成物を、従来の手順 (抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど) を使用して単離する。

【0146】

式 13a および 13b の化合物は市販されているか、当該分野で公知であるか、当該分野で公知の手順の日常的な変形形態を使用して調製することができる。

【0147】

代表的な式 13a の化合物には、例として、メチル 3-ホルミルベンゾアート、メチル 4-ホルミルベンゾアート、メチル (3-ホルミルフェニル) アセタート、メチル (4-ホルミルフェニル) アセタート、メチル 3- (3-ホルミルフェニル) プロピオナート、メチル 3- (4-ホルミルフェニル) プロピオナート、(3-ホルミルフェニル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(4-ホルミルフェニル) カルバミン酸 *tert*-ブ

10

20

30

40

50

チルエステル、(3-ホルミルベンジル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(4-ホルミルベンジル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、[2-(3-ホルミルフェニル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、および[2-(4-ホルミルフェニル)エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルなどが含まれる。

【0148】

代表的な式13bの化合物には、例として、メチル3-(2-オキソエチル)ベンゾアート、メチル4-(2-オキソエチル)ベンゾアート、メチル[3-(2-オキソエチル)フェニル]アセタート、メチル[4-(2-オキソエチル)フェニル]アセタート、メチル3-[3-(2-オキソエチル)フェニル]プロピオナート、メチル3-[4-(2-オキソエチル)フェニル]プロピオナート、2-(3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル)アセトアルデヒド、2-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-アセトアルデヒド、2-[3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]アセトアルデヒド、2-[4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]アセトアルデヒド、2-{3-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-エチル]フェニル}アセトアルデヒド、および2-{4-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェニル}-アセトアルデヒドなどが含まれる。

10

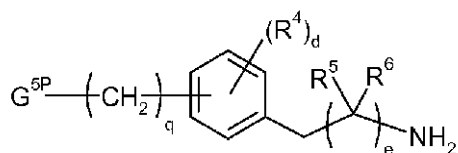
【0149】

式12の中間化合物を、式14：

【0150】

【化24】

20



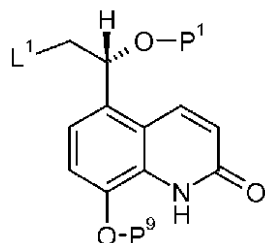
14

の化合物の式15：

【0151】

【化25】

30



15

(式中、L¹は脱離基(クロロ、ブロモ、ヨード、トシル、およびノシルなど)であり、P⁹はヒドロキシル保護基(ベンジルなど)である)の化合物との反応によって調製することもできる。次いで、得られた生成物を、部分的に脱保護して(P⁷またはP⁸およびP⁹の除去による)、式12の化合物を得る。

40

【0152】

化合物14の化合物15との反応を、典型的には、過剰量の塩基の存在下での化合物14の約0.95～約1.1モル当量の化合物15との反応によって行う。代表的な塩基には、例えば、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カリウム、およびトリアルキルアミン(*trialkylamine*) (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)などが含まれる。この反応を、典型的には、約20℃～約120℃の範囲の温度(例えば、約100℃)で約2～約24時間または反応が実質的に完了するまで行う。典型的には、この反応を、希釈剤(N-メチル-ピロリジノンおよびアセトニ

50

トリルなど）中で行う。必要に応じて、この反応を、マイクロ波照射（例えば、300ワット）に反応混合物を供することによって容易にすることができる。反応を、原液、すなわち、希釈剤の非存在下で行うこともできる。さらに、必要に応じて、過剰量のアミン14を別の塩基の代わりに使用することができる。反応完了の際、生成物を、典型的には、従来の手順（抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど）を使用して単離する。

【0153】

次いで、得られた生成物を部分的に脱保護して（すなわち、 P^7 または P^8 を除去し、必要に応じて、 P^9 を除去する）、式12の化合物を得る。保護基を除去するために使用した特定の条件は、使用した特定の基に依存するであろう。例えば、 P^7 が $C_{1\sim6}$ アルキルである場合、かかる基を、典型的には、希釈剤（メタノールと水との混合物など）中でのエステル部分の塩基（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウムなど）での加水分解によって除去する。この反応を、典型的には、周囲温度で約30分間～約24時間または反応が実質的に完了するまで行う。 P^8 がtert-ブトキシカルボニル基である場合、この基を、典型的には、周囲温度での酸性加水分解条件（20%トリフルオロ酢酸を含むDCMなど）下で除去する。 P^9 がベンジル基である場合、この基は、水素化分解によって容易に除去される。典型的には、この反応を、触媒（パラジウム触媒など）の存在下での化合物の水素との接触によって行う。代表的な触媒には、炭素担持水酸化パラジウムおよび炭素担持パラジウムなどが含まれる。一般に、この脱ベンジル化反応を、酸（酢酸およびギ酸など）の存在下で行う。この反応を、典型的には、約10℃～約50℃の範囲の温度（例えば、約25℃）で約6～約24時間または反応が実質的に完了するまで行う。典型的には、この反応を、希釈剤（メタノールおよびエタノールなど）中で行う。反応完了の際、生成物を、従来の手順（抽出、再結晶、およびクロマトグラフィなど）を使用して単離するか、次の反応で直接使用することができる。

【0154】

式14の化合物は、当該分野で公知であるか、公知の手順を使用して市販の出発物質および試薬から調製することができる。例えば、式14の化合物を、還元的アルキル化条件下で13aまたは13bをベンジルアミンと反応させ、その後に水素化分解によってベンジル基を除去して式14の化合物を得ることによって調製することができる。使用することができる代表的なベンジルアミンには、ベンジルアミン、(S)-1-フェニルエチルアミン、および(R)-1-フェニルエチルアミンなどが含まれる。特に、キラルなベンジルアミンは、 R^5 が存在し（すなわち、 $e=1$ ）、且つ R^5 が結合する炭素原子が特定の立体化学（すなわち、RまたはS）を有する式14の中間体の調製に有用である。

【0155】

さらに、 R^5 および R^6 が独立してメチルまたはエチルである（すなわち、水素ではない）式14の化合物は当該分野で公知であるか、2005年8月4日公開の米国特許出願公開第2005/0171147A1号；2005年12月15日公開の米国特許出願公開第2005/0277632A1号；および2005年10月6日公開のWO2005/092861A1号などでの教示によって例示される日常的手順を使用して調製することができる。

【0156】

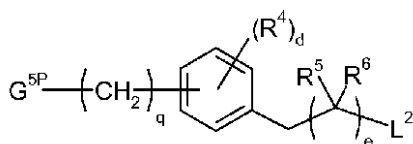
式15の化合物はまた、当該分野で公知であるか、公知の手順を使用して市販の出発物質および試薬から調製することができる。例えば、式15（式中、 L^1 はプロモであり、 P^1 はtert-ブチルジメチルシリルであり、 P^9 はベンジルである）の化合物の調製は、2006年2月16日公開の米国特許出願公開第2006/0035931号に記載されている。

【0157】

あるいは、式12の化合物を、式16：

【0158】

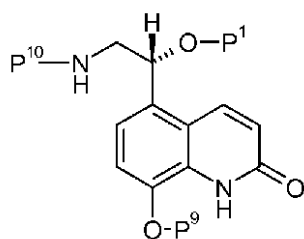
【化 2 6】

**16**

の化合物の式 1 7 :

【 0 1 5 9 】

【化 2 7】

**17**

(式中、 L^2 は脱離基 (クロロ、ブロモ、ヨード、トシル、およびノシルなど) であり、 P^{10} はアミノ保護基 (ベンジルなど) である) の化合物との反応によって調製する。この実施形態では、 R^5 および R^6 は、存在する場合、典型的には、水素である。この反応を、14 および 15 の反応について記載の条件に類似の条件下で行う。式 16 および 17 の化合物は当該分野で公知であるか、公知の手順を使用して市販の出発物質および試薬から調製することができる。例えば、式 17 (式中、 P^1 は *tert*-ブチルジメチルシリルであり、 P^9 はベンジルであり、 P^{10} はベンジルである) の化合物の調製は、2006 年 2 月 16 日公開の米国特許出願公開第 2006/0035931 号に記載されている。

【 0 1 6 0 】

必要に応じて、式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を、式 I の化合物の遊離塩基形態の薬学的に許容可能な酸との接触によって調製する。

【 0 1 6 1 】

代表的な本発明の化合物またはその中間体の調製に特異的な反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、本明細書中に記載の実施例に記載されている。

薬学的組成物、組み合わせ、および処方物

式 I の化合物を、キャリアまたは賦形剤を使用して処方して薬学的組成物または処方物を形成することができる。かかる薬学的組成物は、典型的には、治療有効量の式 I の化合物を含むであろう。しかし、ある場合には、薬学的組成物は、治療有効量超 (例えば、濃縮バルク組成物) または治療有効量未満 (例えば、治療有効量を達成するための複数回投与のためにデザインされた個別の単位投与量) を含むことができる。

【 0 1 6 2 】

薬学的組成物は、典型的には、約 0.01 ~ 約 95 重量% の式 I の化合物 (例えば、約 0.01 ~ 約 30 重量%、約 0.01 ~ 約 10 重量%、または約 0.01 ~ 約 1 重量% が含まれる) を含むであろう。

【 0 1 6 3 】

かかる薬学的組成物を、典型的には、従来のキャリアまたは賦形剤を使用して調製する。特定のキャリアもしくは賦形剤またはキャリアもしくは賦形剤の組み合わせの選択は、種々の要因 (組成物の投与様式または治療をうける病状もしくは疾患状態など) に依存するであろう。薬学的組成物の調製のための多数の適切なキャリアおよび賦形剤は市販され

10

20

30

40

50

ている。例えば、かかる材料を、Sigma (St. Louis, MO) から購入することができる。特定の投与様式に適切な薬学的組成物の調製のための手順および材料は、薬学分野（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000) ; and H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999) が含まれる）に記載されている。

【0164】

薬学的に許容可能なキャリアとしての機能を果たすことができる材料の代表例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：（１）糖（ラクトース、グルコース、およびスクロースなど）；（２）デンプン（トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど）；（３）セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなど）；（４）トラガカント末；（５）モルト；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤（カカオバターおよび坐剤用ワックスなど）；（９）油（ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油など）；（１０）グリコール（プロピレングリコールなど）；（１１）ポリオール（グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなど）；（１２）エステル（オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど）；（１３）寒天；（１４）緩衝剤（水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど）；（１５）アルギン酸；（１６）無発熱物質水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；（２１）圧縮噴射剤ガス（クロロフルオロカーボンおよびハイドロフルオロカーボンなど）；および（２２）薬学的組成物中で使用される他の非毒性の適合可能な物質。

【0165】

薬学的組成物を、典型的には、式 I の化合物の薬学的に許容可能なキャリアおよび任意の選択成分との徹底的且つ十分な混合またはブレンドによって調製する。必要であるか望ましい場合、次いで、得られた均一にブレンドされた混合物を、従来の手順および装置を使用して、錠剤、カプセル、丸薬、キャニスター、カートリッジ、およびディスペンサーなどに成形するか、充填することができる。

【0166】

１つの実施形態では、薬学的組成物は、吸入投与に適切である。吸入投与のための薬学的組成物は、典型的には、エアロゾルまたは粉末の形態であろう。かかる組成物を、一般に、周知の送達デバイス（噴霧吸入器、定量吸入器（MDI）、乾燥粉末吸入器（DPI）、または類似の送達デバイスなど）を使用して投与する。

【0167】

特定の実施形態では、治療薬を含む薬学的組成物を、噴霧吸入器を使用した吸入によって投与する。かかる噴霧デバイスは、典型的には、高速気流を生じて治療薬を含む薬学的組成物を霧として噴霧させ、この霧を患者の気道に送達させる。したがって、噴霧吸入器用に処方する場合、治療薬を、典型的には、適切なキャリアに溶解して溶液を形成する。あるいは、治療薬を、微粒子化し、適切なキャリアと組み合わせて微粒子の懸濁液を形成することができる。吸入による治療薬の投与に適切な噴霧デバイスは、当該分野で記載されているか、かかるデバイスは市販されている。例えば、代表的な噴霧デバイスまたは製品には、Respimat Softmist 吸入器（Boehringer Ingelheim）；AERx 肺送達システム（Aradigm Corp.）；および PAR I LC Plus Reusable 噴霧器（Pari GmbH）などが含まれる。

【0168】

噴霧吸入器用の代表的な薬学的組成物は、約 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 10 mg/mL の式 I の化合物を含む等張水溶液を含む。１つの実施形態では、溶液の pH は約 4 ～ 約 6 で

ある。

【0169】

別の特定の実施形態では、治療薬を含む薬学的組成物を、乾燥粉末吸入器を使用した吸入によって投与する。かかる乾燥粉末吸入器は、典型的には、患者の吸息中の気流中に分散される流動性粉末として治療薬を投与する。流動性粉末を達成するために、治療薬を、典型的には、適切な賦形剤（ラクトース、デンプン、マンニトール、デキストロース、ポリ乳酸（PLA）、ポリラクチド-コグリコリド（PLGA）、またはその組み合わせなど）を使用して処方する。典型的には、治療薬を微粒子化し、適切なキャリアと合わせて吸入に適切なブレンドを形成する。したがって、1つの実施形態では、式Iの化合物は微粒子化形態である。

10

【0170】

乾燥粉末吸入器用の代表的な薬学的組成物は、乾式粉碎ラクトースおよび式Iの化合物の微粒子化粒子を含む。

【0171】

かかる乾燥粉末処方物を、例えば、ラクトースを治療薬と組み合わせ、次いで、成分を乾式でブレンドすることによって作製することができる。あるいは、必要に応じて、治療薬を、賦形剤を使用せずに処方することができる。次いで、薬学的組成物を、典型的には、乾燥粉末ディスペンサーに充填するか、乾燥粉末送達デバイスと共に使用するための吸入カートリッジまたはカプセルに充填する。

【0172】

吸入による治療薬の投与に適切な乾燥粉末吸入送達デバイスは、当該分野で記載されているか、かかるデバイスは市販されている。例えば、代表的な乾燥粉末吸入送達デバイスまたは製品には、エオライザー（Novartis）；エアマックス（IVAX）；クリックヘラー（Innovata Biomed）；ディスクヘラー（GlaxoSmithKline）；ディスクス／アキュヘラー（GlaxoSmithKline）；イージーヘラー（Orion Pharma）；エクリプス（Aventis）；フローキャップス（Hovione）；ハンディヘラー（Boehringer Ingelheim）；パルピナル（Chiesi）；ロタヘラー（GlaxoSmithKline）；スカイヘラー／サーチヘラー（SkyePharma）；ツイストヘラー（Schering-Plough）；チューブヘラー（AstraZeneca）；およびウルトラヘラー（Aventis）などが含まれる。

20

30

【0173】

さらに別の特定の実施形態では、治療薬を含む薬学的組成物を、定量吸入器を使用した吸入によって投与する。かかる定量吸入器は、典型的には、圧縮噴射剤ガスを使用して一定量の治療薬を放出する。したがって、定量吸入器を使用して投与される薬学的組成物は、典型的には、液状噴射剤中に治療薬を含む溶液または懸濁液を含む。任意の適切な液状噴射剤（ヒドロフルオロアルカン（HFA）（1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134a）および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン（HFA 227）など）；およびクロロフルオロカーボン（CFC₁₃Fなど）が含まれる）を使用することができる。特定の実施形態では、噴射剤はヒドロフルオロアルカンである。いくつかの実施形態では、ヒドロフルオロアルカン処方物は、共溶媒（エタノールまたはペンタンなど）および／または界面活性剤（ソルビタントリオレート、オレイン酸、レシチン、およびグリセリンなど）を含む。

40

【0174】

定量吸入器用の代表的な薬学的組成物は、約0.01%～約5重量%の式Iの化合物；約0%～約20重量%エタノール；および約0%～約5重量%界面活性剤を含み、残りはHFA噴射剤である。

【0175】

かかる組成物を、典型的には、冷却または圧縮したヒドロフルオロアルカン进行治疗薬、エタノール（存在する場合）、および界面活性剤（存在する場合）を含む適切な容器に添

50

加することによって調製する。懸濁液を調製するために、治療薬を微粒子化し、次いで、噴射剤と合わせる。次いで、処方物をエアロゾルキャニスター（典型的には、定量吸入デバイスの一部を形成する）に充填する。

【0176】

吸入による治療薬の投与に適切な定量吸入デバイスは、当該分野で記載されているか、かかるデバイスは市販されている。例えば、代表的な定量吸入デバイスまたは製品には、エアロビッドインヘラーシステム（Forest Pharmaceuticals）；アトロベントインヘレーションエアロゾル（Boehringer Ingelheim）；フロベント（GlaxoSmithKline）；マックスエアーインヘラー（3M）；プロベンチルインヘラー（Schering）；およびセレベントインヘレーションエアロゾル（GlaxoSmithKline）などが含まれる。

10

【0177】

別の実施形態では、薬学的組成物は経口投与に適切である。経口投与のための薬学的組成物は、カプセル、錠剤、丸薬、ロゼンジ、カシェ、糖衣錠、粉末、顆粒の形態、水性または非水性の液体の溶液または懸濁液、水中油型または油中水型の乳濁液、またはエリキシルまたはシロップなど（それぞれ、有効成分として所定量の実施形態の化合物を含む）であり得る。

【0178】

固体投薬形態（すなわち、カプセル、錠剤、および丸薬などとして）での経口投与を意図する場合、薬学的組成物は、典型的には、式 I の化合物および 1 つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリア（クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど）を含むであろう。任意選択的またはあるいは、かかる固体投薬形態はまた、以下を含むことができる：（1）充填剤またはエキステンダー（デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸など）；（2）結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなど）；（3）湿潤剤（グリセロールなど）；（4）崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸塩、および／または炭酸ナトリウムなど）；（5）溶液遅延剤（パラフィンなど）；（6）吸収促進剤（第四級アンモニウム化合物など）；（7）湿潤薬（セチルアルコールおよび／またはグリセロールモノステアレートなど）；（8）吸収剤（カオリンおよび／またはベントナイトクレイなど）；（9）潤滑剤（タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および／またはその混合物など）；（10）着色剤；および（11）緩衝剤。

20

30

【0179】

離型剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香味物質、防腐剤、および抗酸化剤も薬学的組成物中に存在することができる。薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には、以下が含まれる：（1）水溶性抗酸化剤（アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど）；（2）脂溶性抗酸化剤（アスコルビルパルミタート、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、および α -トコフェロールなど）；および（3）金属キレート剤（クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など）。錠剤、カプセル、および丸薬などのためのコーティング剤には、腸溶コーティングのために使用されるコーティング剤（セルロースアセタートフタレート（CAP）、ポリビニルアセタートフタレート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、セルロースアセタートトリメリタート（CAT）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMC）、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（HPMCAS）など）が含まれる。

40

【0180】

必要に応じて、薬学的組成物を、例として、種々の比率のヒドロキシプロピルメチルセ

50

ルロース) または他のポリマーマトリックス、リポソーム、および/またはミクロスフィアを使用して有効成分が遅延放出または制御放出されるように処方することもできる。

【0181】

さらに、薬学的組成物は、任意選択的に、乳白剤を含むことができ、主に有効成分が胃腸管の一定の部分に放出されるか、遅延様式で放出されるように処方することができる。使用することができる包埋組成物の例には、重合物質およびワックスが含まれる。有効成分または有効成分を含む薬学的組成物はまた、マイクロカプセル化形態であり得る。

【0182】

経口投与に適切な液体投薬形態には、例として、薬学的に許容可能な乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。かかる液体投薬形態は、典型的には、有効成分および不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒など）、溶解補助剤および乳化剤（エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなど）、およびその混合物を含む。懸濁液は、有効成分に加えて、懸濁剤（例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント、およびその混合物など）を含むことができる。

【0183】

経口投与を意図する場合、薬学的組成物を、単位投薬形態でパッケージングすることができる。用語「単位投薬形態」は、患者への投与に適切な物理的に個別の単位（すなわち、単独または1つまたは複数のさらなる単位と組み合わせて所望の治療効果が得られるように計算された所定量の活性薬剤を含む各単位）を意味する。例えば、かかる単位投薬形態は、カプセル、錠剤、および丸薬などであり得る。

【0184】

式 I の化合物を、公知の経皮送達系および賦形剤を使用して経皮投与することもできる。例えば、実施形態の化合物を、透過促進剤（プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、およびアザシクロアルカン-2-オンなど）と混合し、パッチまたは類似の送達系に組み込むことができる。ゲル化剤、乳化剤、および緩衝液を含むさらなる賦形剤を、必要に応じて、かかる経皮組成物で使用することができる。

【0185】

さらに、式 I の化合物を、非経口で、すなわち、静脈内、皮下、または筋肉内に投与することができる。非経口投与のために、式 I の化合物を、典型的には、非経口投与に許容可能なキャリア（滅菌水、生理食塩水、および植物油など）に溶解する。例として、静脈内組成物は、典型的には、式 I の化合物の滅菌水溶液（溶液は、pH 約 4 ~ 約 pH 7 の範囲である）を含む。

【0186】

必要に応じて、式 I の化合物を、1つまたは複数の他の治療薬と組み合わせて投与することができる。本発明のこの態様では、式 I の化合物を、他の治療薬と物理的に混合して両方の薬剤を含む組成物を形成するか、各薬剤は個別且つ異なる組成物中に存在し、これらの組成物を患者に同時または連続的に投与する。

【0187】

例えば、式 I の化合物を、従来の手順および装置を使用して第 2 の治療薬と組み合わせて式 I の化合物および第 2 の治療薬を含む組成物を形成することができる。さらに、治療薬を薬学的に許容可能なキャリアと組み合わせて、式 I の化合物、第 2 の治療薬、および薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物を形成することができる。この実施形態では、組成物の成分を、典型的には、混合またはブレンドして物理的混合物を作製する。次いで、物理的混合物を、本明細書中に記載の任意の経路を使用して治療有効量で投与す

る。

【0188】

あるいは、治療薬は、患者への投与前に個別且つ異なったままであり得る。この実施形態では、治療薬を、投与前に相互に物理的に混合されないが、個別の組成物として同時または連続的に投与する。例えば、式 I の化合物を、各治療薬について個別の区画を使用する吸入送達デバイス（例えば、ブリスターパック）を使用した別の治療薬との同時または連続的な吸入によって投与することができる。あるいは、組成物を、個別の送達デバイス（すなわち、各治療薬について 1 つの送達デバイス）を使用して投与することができる。さらに、治療薬を、異なる投与経路（すなわち、一方を吸入、他方を経口投与による）によって送達させることができる。

10

【0189】

式 I の化合物と適合する任意の治療薬を、かかる化合物と組み合わせて使用することができる。特定の実施形態では、第 2 の治療薬は、吸入によって有効に投与される治療薬である。例として、実施形態の化合物と共に使用することができる代表的な治療薬型には、抗炎症薬（ステロイド系抗炎症薬（コルチコステロイドおよび糖質コルチコイドが含まれる）、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、および PDE₄ インヒビターなど）；気管支拡張薬（PDE₃ インヒビター、アデノシン 2 b モジュレーター、および β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニストなど）；抗感染症薬（グラム陽性抗生物質、グラム陰性抗生物質、および抗ウイルス薬など）；抗ヒスタミン薬；プロテアーゼインヒビター；求心性神経遮断剤（D₂ アゴニストおよびニューロキニンモジュレーターなど）；およびムスカリン受容体アンタゴニスト（抗コリン作動薬）が含まれるが、これらに限定されない。かかる治療薬の多数の例は当該分野で周知である。実施形態の化合物と組み合わせて投与される他の治療薬に適切な用量は、典型的には、約 0.05 $\mu\text{g}/\text{日}$ ~ 約 500 $\text{mg}/\text{日}$ の範囲である。

20

【0190】

特定の実施形態では、式 I の化合物をステロイド系抗炎症薬と組み合わせて投与する。実施形態の化合物と組み合わせて使用することができるステロイド系抗炎症薬の代表例には、ジプロピオン酸ベクロメタゾン；ブデソニド；ブチクソコルトプロピオナート；20R-16 α , 17 α -[ブチリデンビス（オキシ）]-6 α , 9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-17 β -（メチルチオ）アンドロスター-4-エン-3-オン（RPR-106541）；シクレソニド；デキサメタゾン；6 α , 9 α -ジフルオロ-17 α -[（2-フラニルカルボニル）オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソアンドロスター-1, 4-ジエン-17 β -カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル；6 α , 9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-17 α -[（4-メチル（methyl）-1, 3-チアゾール-5-カルボニル）オキシ]-3-オキソアンドロスター-1, 4-ジエン-17 β -カルボチオ酸 S-フルオロメチルエステル；6 α , 9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシアンドロスター-1, 4-ジエン-17 β -カルボチオ酸（S）-（2-オキソテトラヒドロフラン-3-S-イル）エステル；フルニソリド；フロ酸フルチカゾン；プロピオン酸フルチカゾン；メチルプレドニゾロン；フロ酸モメタゾン；プレドニゾロン；プレドニゾン；ロフレボニド；ST-126；およびトリウムシノロンアセトニドなど；またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が含まれるが、これらに限定されない。かかるステロイド系抗炎症薬は、市販されているか、従来の手順および試薬を使用して調製することができる。例えば、ステロイド系抗炎症薬の調製および使用は、2003年3月25日発行の米国特許第6,537,983号；2004年6月15日発行の米国特許第6,750,210B2号；2004年7月6日発行の米国特許第6,759,398B2号；2005年2月22日発行の米国特許第6,858,596B2号；2006年9月5日発行の米国特許第7,101,866B2号、およびその引用文献に記載されている。

30

40

【0191】

50

使用する場合、ステロイド系抗炎症薬を、典型的には、実施形態の化合物と同時投与した場合に治療的に有益な影響が得られる量で投与する。典型的には、ステロイド系抗炎症薬を、約 $0.05 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ / 用量を得るのに十分な量で投与するであろう。

【0192】

以下の実施例は、代表的な薬学的組成物を示す。

【0193】

A. 乾燥粉末組成物

微粒子化した式 I の化合物 (100 mg) を、粉碎ラクトース (25 g) (例えば、せいぜい約 85% の粒子の MMD が約 $60 \mu\text{m}$ ～ 約 $90 \mu\text{m}$ であり、且つ少なくとも 15% の粒子の MMD が $15 \mu\text{m}$ 未満 (less than) であるラクトース) とブレンドする。次いで、このブレンドした混合物を、剥離式のブリスターパックの各ブリスターに約 $10 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ の式 I の化合物 / 用量を得るのに十分な量で充填する。ブリスターの内容物を、乾燥粉末吸入器を使用して投与する。

10

【0194】

B. 乾燥粉末組成物

微粒子化した式 I の化合物 (1 g) を粉碎ラクトース (200 g) とブレンドして、化合物：粉碎ラクトースの重量比 $1:200$ のバルク組成物を形成する。ブレンドした組成物を、約 $10 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ の式 I の化合物 / 用量を送達することができる乾燥粉末吸入デバイスにパッケージングする。

20

【0195】

C. 乾燥粉末組成物

微粒子化した式 I の化合物 (100 mg) および微粒子化したステロイド系抗炎症薬 (500 mg) を、粉碎ラクトース (30 g) とブレンドする。次いで、このブレンドした混合物を、剥離式のブリスターパックの各ブリスターに約 $10 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ の式 I の化合物 / 用量を得るのに十分な量で充填する。ブリスターの内容物を、乾燥粉末吸入器を使用して投与する。

【0196】

D. 定量吸入器用組成物

微粒子化した式 I の化合物 (10 g) を、レシチン (0.2 g) を含む脱塩水 (200 mL) への溶解によって調製した溶液に分散させる。得られた懸濁液を噴霧乾燥させ、次いで、微粒子化して、平均直径が約 $1.5 \mu\text{m}$ 未満の粒子を含む微粒子化組成物を形成する。次いで、微粒子化組成物を、定量吸入器によって投与した場合に約 $10 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ の式 I の化合物 / 用量を得るのに十分な量で圧縮した $1, 1, 1, 2$ -テトラフルオロエタンを含む定量吸入器のカートリッジに充填する。

30

【0197】

E. 噴霧器用組成物

式 I の化合物 (25 mg) を、クエン酸緩衝化 ($\text{pH } 5$) 等張生理食塩水 (125 mL) に溶解する。化合物が溶解するまで混合物を攪拌し、超音波処理する。溶液の pH をチェックし、必要に応じて、 1 N 水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり添加することによって $\text{pH } 5$ に調整する。溶液を、約 $10 \mu\text{g}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}$ の式 I の化合物 / 用量が得られる噴霧デバイスを使用して投与する。

40

【0198】

F. 硬ゼラチンカプセル

式 I の化合物 (50 g)、噴霧乾燥したラクトース (440 g)、およびステアリン酸マグネシウム (10 g) を完全にブレンドする。得られた組成物を、経口投与される硬ゼラチンカプセル (500 mg の組成物 / カプセル) に充填する。

【0199】

G. 注射用組成物

式 I の化合物 (0.2 g) を、 0.4 M 酢酸ナトリウム緩衝液 (2.0 mL) とブレンドする。得られた溶液の pH を、 0.5 N 塩酸水溶液または 0.5 N 水酸化ナトリウム水

50

溶液を使用してpH4に調整し、次いで、必要に応じて、十分な注射用蒸留水を添加して総体積を20mLにする。次いで、混合物を滅菌濾過器（0.22ミクロン）で濾過して、注射による投与に適切な滅菌溶液を得る。

【0200】

有用性

式Iの化合物は、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニストの両方を保有する。従って、かかる化合物は、ムスカリン受容体および／または β_2 アドレナリン作動性受容体によって媒介される病状（すなわち、ムスカリン受容体アンタゴニストまたは β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニストでの処置によって改善または緩和される病状）の処置の治療薬として有用であることが期待される。かかる病状は当業者に周知であり、Eglen et al., Muscarinic Receptor Subtypes: Pharmacology and Therapeutic Potential, DN&P 10(8), 462-469 (1997); Emilien et al., Current Therapeutic Uses and Potential of beta-Adrenoceptor Agonists and Antagonists, European J. Clinical Pharm., 53(6), 389-404 (1998); およびその引用文献の教示によって例示されている。かかる病状には、例として、可逆性気道閉塞に関連する肺障害または疾患（慢性閉塞性肺疾患（例えば、慢性および喘鳴性の気管支炎および気腫）、喘息、肺線維症、成人／急性呼吸急迫症候群（ARDS）、慢性呼吸閉塞、気管支機能亢進、アレルギー性鼻炎、塵肺症（アルミニウム肺症、炭粉症、石綿症、石粉症、睫毛脱落症、鉄症、珪肺症、タバコ症、および綿肺症など）など）および治療薬誘導性気管支拡張から恩恵を受ける起源が未知の他の肺障害が含まれる。さらに、ムスカリン受容体アンタゴニストまたは β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニストを用いて少なくとも一部が処置可能であることが公知の他の容態には、早期分娩、鬱病、鬱血性心不全、皮膚疾患（例えば、炎症性、アレルギー性、乾癬性、および増殖性皮膚疾患）、消化液の酸性度が低いことが望ましい容態（例えば、消化性潰瘍および胃潰瘍）、および筋消耗性疾患が含まれる。

【0201】

したがって、本発明の1つの実施形態は、治療有効量の式Iの化合物を、処置を必要とする患者に投与する工程を含む肺障害の処置方法に関する。肺障害を処置するために使用する場合、式Iの化合物を、典型的には、1日あたり複数回、1日1回、または1週間に1回の吸入によって投与するであろう。一般に、肺障害処置のための用量は、約10 μ g/日～約1500 μ g/日の範囲（約25 μ g/日～約1000 μ g/日（約50 μ g/日～約500 μ g/日が含まれる）など）と予想される。

【0202】

その方法の態様の1つでは、本発明は、治療有効量の式Iの化合物を患者に投与する工程を含む、慢性閉塞性肺疾患または喘息の処置方法に関する。一般に、COPDまたは喘息処置用量は、約10 μ g/日～約1500 μ g/日の範囲であると予想される。特に、本方法は、COPDまたは喘息の症状を緩和する工程を含む。用語「COPD」は、Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N. Engl. J. Med., 2000: 343: 269-78およびその引用文献の教示によって例示される種々の呼吸器容態（慢性閉塞性気管支炎および気腫が含まれる）が含まれると当業者に理解される。

【0203】

吸入によって投与する場合、式Iの化合物は、典型的には、気管支拡張効果を有する。したがって、別の方法態様では、本発明は、気管支拡張が得られる量の式Iの化合物を哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物において気管支拡張を得る方法に関する。一般に、気管支拡張を得るための用量は、約10 μ g/日～約1500 μ g/日の範囲であろう。

【0204】

治療薬として使用する場合、式 I の化合物を、任意選択的に、別の治療薬と組み合わせて投与する。特に、式 I の化合物のステロイド系抗炎症薬との投与により、2つの治療薬のみを使用して三剤併用療法（すなわち、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性、 β_2 アドレナリン作動性受容体アゴニスト活性、および抗炎症活性）が期待される。2つの治療薬を含む薬学的組成物（および組み合わせ）が典型的には3つの治療薬を含む組成物と比較して処方および／または投与が容易であるので、かかる2成分組成物は、3つの治療薬を含む組成物を超える有意な利点を得られる。したがって、特定の実施形態では、本発明の薬学的組成物、組み合わせ、および方法は、さらに、ステロイド系抗炎症薬を含む。

【0205】

式 I の化合物がムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性アゴニスト活性の両方を有するので、かかる化合物はまた、ムスカリン受容体または β_2 アドレナリン作動性受容体を有する生体系またはサンプルの調査または研究のための研究ツールとして有用である。さらに、かかる化合物は、例えば、ムスカリン受容体アンタゴニスト活性および β_2 アドレナリン作動性アゴニスト活性の両方を有する新規の化合物を発見するためのスクリーニングアッセイで有用である。使用される生体系またはサンプルは、ムスカリン受容体または β_2 アドレナリン作動性受容体またはその両方を含むことができる。ムスカリン受容体および／または β_2 アドレナリン作動性受容体を有する任意の適切な生体系またはサンプルを、*in vitro*または*in vivo*のいずれかで行うことができるかかる研究で使用するすることができる。かかる研究に適切な代表的な生体系またはサンプルには、細胞、細胞抽出物、原形質膜、組織サンプル、および哺乳動物（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタなど）などが含まれるが、これらに限定されない。

【0206】

研究ツールとして使用する場合、ムスカリン受容体および／または β_2 アドレナリン作動性受容体を含む生体系またはサンプルを、典型的には、ムスカリン受容体をアンタゴナイズする量または β_2 アドレナリン作動性受容体をアゴナイズする量の式 I の化合物と接触させる。次いで、化合物によって得られる生体系またはサンプルに及ぼす影響を、従来の手順および装置（放射性リガンド結合アッセイにおける結合または機能アッセイにおけるリガンド媒介性の変化の測定または哺乳動物における気管支保護アッセイで化合物によって得られる気管支保護量の決定などによる）を使用して決定または測定する。代表的な機能アッセイには、細胞内環状アデノシンリン酸（cAMP）におけるリガンド媒介性の変化；酵素アデニルシクラーゼ（cAMPを合成する）活性におけるリガンド媒介性の変化； $[^3\text{H}]\text{GTP-S}$ のGDPとの受容体触媒交換を介した単離膜へのグアノシン5'-O-（チオ）三リン酸（ $[^3\text{H}]\text{GTP-S}$ ）の組み込みにおけるリガンド媒介性の変化；および遊離細胞内カルシウムイオンにおけるリガンド媒介性の変化（例えば、蛍光結合画像化プレートリーダーまたはMolecular Devices, Inc.）のFLIPR（登録商標）を使用して測定）などが含まれる。式 I の化合物は、本明細書中に列挙した機能アッセイまたは類似の性質のアッセイにおいて、ムスカリン受容体の活性化をアンタゴナイズまたは減少させるか、 β_2 アドレナリン作動性受容体の活性化をアゴナイズまたは引き起こすと予想される。式 I の化合物を、典型的には、約0.1ナノモル～約100ナノモルの範囲の濃度にてこれらの研究で使用するであろう。

【0207】

さらに、式 I の化合物を、他の化合物の評価のための研究ツールとして使用することができる。この態様では、式 I の化合物を、試験化合物および式 I の化合物を使用して得た結果を比較するためのアッセイにおける標準として使用する。例えば、試験化合物または試験化合物群についてのムスカリン受容体および／または β_2 アドレナリン作動性受容体の結合データ（例えば、*in vitro*放射性リガンド置換アッセイによって決定）を、式 I の化合物についてのムスカリン受容体および／または β_2 アドレナリン作動性受容体の結合データと比較して、望ましい結合を有する試験化合物（すなわち、存在する場合、式 I の化合物とほぼ同一であるかより優れた結合を有する試験化合物）を同定する。あ

るいは、例えば、気管支保護効果を、哺乳動物における気管支保護アッセイで試験化合物および式 I の化合物について決定し、このデータを比較してほぼ同一またはより優れた気管支保護効果または作用持続時間が得られる試験化合物を同定することができる。この態様は、個別の実施形態として、(i) 比較データの作成 (適切なアッセイを使用) および (ii) 目的の試験化合物を同定するための試験データの分析の両方を含む。

【0208】

式 I の化合物の性質および有用性を、当業者に公知の種々の *in vitro* および *in vivo* アッセイを使用して証明することができる。例えば、代表的なアッセイは、以下の実施例により詳細に記載されている。

【実施例】

10

【0209】

以下の実施例を、本発明の種々の代表的な実施形態および態様を示すために提供し、具体的に示さない限り、本発明の範囲を制限することを決して意図しない。

【0210】

以下の実施例で使用した全ての試薬、出発物質、および溶媒を、商業的供給者 (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI など) から購入し、他で示さない限り、さらに精製することなく使用した。

【0211】

^1H NMR スペクトルを、他で示さない限り、400 MHz Varian AS 400 分光計で記録した。化学シフトを、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) と比較した δ 値 (ppm) として報告する。結合定数 (J 値) をヘルツ (Hz) で示し、多重度を以下の略語を使用して報告する: s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロード、nd = 未検。

20

液体クロマトグラフィ質量分析 (LC-MS) の条件

LC-MS データを、Agilent 1100 液体クロマトグラフィシステム-G1312A バイナリポンプ (Agilent Technologies)、ZORBAX Rapid Resolution 3.5 μm Rx、Bonus-RP カラム (粒径 3.5 μm ; 2.1 mm $\times$ 50 mm) (Agilent Technologies)、および API 150 EX シングル四重極 LC/MS 質量分析計 (Perkin-Elmer Sciex Instruments) を使用して得た。以下の溶媒系を使用した:

30

溶媒 A: 98% 水および 2% アセトニトリル (v/v) + 1 mL/L TFA

溶媒 B: 90% アセトニトリルおよび 10% 水 (v/v) + 1 mL/L TFA

流速: 500 μL /分

勾配: (方法 10-90): 3 分間にわたって 10% B $\rightarrow$ 90% B

(方法 2-90): 3 分間にわたって 2% B $\rightarrow$ 90% B

(方法 10-70): 3 分間にわたって 10% B $\rightarrow$ 70% B。

HPLC 条件

HPLC を、HP 1100 シリーズ HPLC システム (Agilent Technologies) および ZORBAX Rapid Resolution 3.5 μm Rx、Bonus-RP カラム (粒径 3.5 μm ; 2.1 mm $\times$ 50 mm) (Agilent Technologies)、または Ascenis Express C18 HPLC カラム (粒径 2.7 μm , 3.0 mm $\times$ 3 cm) を使用して行った。以下の溶媒系を使用した:

40

溶媒 A: 98% 水および 2% アセトニトリル (v/v) + 1 mL/L TFA

溶媒 B: 90% アセトニトリルおよび 10% 水 (v/v) + 1 mL/L TFA

流速: 500 μL /分

勾配: (方法 10-50): 6 分間にわたって 10% B $\rightarrow$ 50% B

(方法 10-70): 6 分間にわたって 10% B $\rightarrow$ 70% B

(方法 2-90): 6 分間にわたって 2% B $\rightarrow$ 90% B。

50

【0212】

実施例1

3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸の調製

ビフェニル-2-イルカルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル(50.0g、168.7mmol)(例えば、2006年2月16日公開の米国特許出願公開第2006/0035931A1号を参照のこと)およびアクリル酸(15.1mL、219.3mmol)を含むDCM(500mL)の攪拌溶液を50℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をMeOH(600mL)に溶解した。得られた溶液を75℃で2時間加熱し、次いで、室温で約48時間静置した。得られた固体を濾過によって回収し、MeOHで洗浄し、乾燥させて表題化合物(61.5g、収率99%)を得た。

10

【0213】

実施例2

4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}メチルアミノ)酪酸メチルエステルの調製

4-メチルアミノ酪酸メチルエステル塩酸塩(546mg、3.26mmol)および3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオン酸(1.20g、3.26mmol)を含むDCM(15mL)の攪拌混合物に、N,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート(1.36g、3.58mmol)を添加し、その後N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.42mL、8.15mmol)を添加した。LC-MS(方法2-90)は、生成物が存在することを示した(Rt 3.11分; m/z 482.4 [M+H]⁺)。水およびDCMを添加し、層を分離した。有機層を水(2×)およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(2.0g、収率100%)を淡黄色オイルとして得た。

20

【0214】

実施例3

4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}メチルアミノ)酪酸の調製

4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}メチルアミノ)酪酸メチルエステル(1.00g、2.08mmol)を含むTHF(10mL)の攪拌溶液に水酸化ナトリウム水溶液(1.0M、10.4mL、10.4mmol)を滴下し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LC-MS(方法10-90)は生成物が存在することを示した(Rt 3.34分; m/z 468.2 [M+H]⁺)。混合物のpHを塩酸水溶液(6M)でpH5に調整し、混合物を減圧下で濃縮した。塩化アンモニウム水溶液を残渣に添加し、この混合物をEtOAcで洗浄した。水層のpHをリン酸緩衝液でpH4に調整し、次いで、酢酸イソプロピル/クロロホルム(4×)の1:3混合物で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を無色オイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。

30

40

【0215】

実施例4

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-フェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}メチルアミノ)酪酸(75mg、0.16mmol)および4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニルアミン(26mg、0.16mmol)を含むDCM(3mL)の溶液に、N,N,N',N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート(73.2mg、0

50

． 192 mmol) を添加し、その後にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (55.9 μL, 0.321 mmol) を添加した。反応混合物を室温で約48時間攪拌した。LC-MS (方法2-90) は生成物が存在することを示した (Rt 3.87分; m/z 615.4 [M+H]⁺)。水およびDCMを添加し、層を分離した。有機層を水 (2×) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を黄色オイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。次の実験では、この化合物を、濾過可能な固体としても単離した。

【0216】

実施例5

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-ホルミルフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製
ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル (98 mg, 0.16 mmol) を含むアセトニトリル (2 mL) の攪拌溶液に塩酸水溶液 (3 M, 1.07 mL) を添加した。得られた暗橙色溶液を室温で攪拌した。水を添加し、得られた混合物をDCM (2×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0217】

実施例6

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-フェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-ホルミルフェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル (91 mg, 0.16 mmol) を含むDCM (2 mL) の攪拌溶液に、5-[(R)-2-アミノ-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩 (101 mg, 0.256 mmol) (例えば、2006年2月16日公開の米国特許出願公開第2006/0035931A1号を参照のこと) を添加し、その後にMeOH (1 mL) を添加した。得られた黄色溶液を室温で10分間攪拌し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (89 mg, 0.40 mmol) を添加し、この混合物を一晩攪拌した。LC-MS (方法2-90) は生成物が存在することを示した (Rt 3.25分; m/z 889.8 [M+H]⁺)。水およびDCMを添加し、層を分離した。有機層を水 (2×) およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

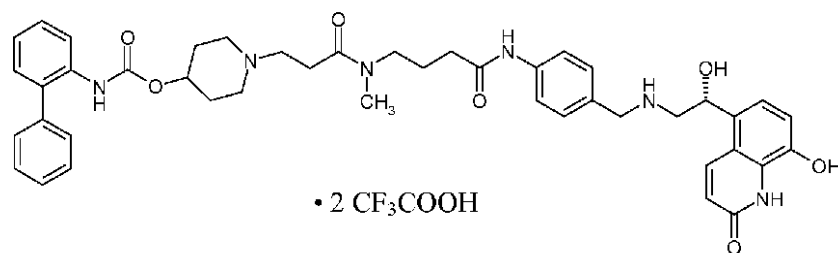
【0218】

実施例7

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-フェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩 (化合物I-1) の調製

【0219】

【化 28】



ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1- (2- { [3- (4- { [(R)-2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] メチル} フェニルカルバモイル) プロピル] メチルカルバモイル} エチル) ピペリジン-4-イルエステル (約 0.16 mmol) を含む DCM (3 mL) の溶液に、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (260 μL、1.60 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LC-MS (方法 2-90) は生成物が存在することを示した (Rt 3.00 分; m/z 775.4 [M+H]⁺)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を HPLC によって精製して、表題化合物を得た (27.8 mg、収率 39%、純度 94%)。

【0220】

実施例 8

[3- (トリチルアミノ) フェニル] 酢酸の調製

窒素下で 0℃ の (3-アミノフェニル) 酢酸 (30.20 g、199.8 mmol) を含むピリジン (200 mL) の攪拌溶液に、臭化トリチル (77.5 g、240 mmol) を含む DCM (120 mL) の溶液を 5 分間にわたって滴下した。反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣に DCM (約 800 mL) および水 (約 800 mL) を添加し、層を分離した。有機層を水 (3×約 500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して茶色がかったオフホワイト固体を得た (100.1 g)。固体を EtOH (500 mL) に懸濁し、この混合物を 60℃ で 1 時間加熱し、次いで、室温に冷却した。固体を濾過によって回収し、EtOH で洗浄し、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (67.2 g、収率 85%) を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.25(m); 7.13(m); 6.70(s); 6.63(t); 6.55(d); 6.27(d); 6.09(m); 3.29(br s); 3.16(s)。

【0221】

実施例 9

2- [3- (トリチルアミノ) フェニル] エタノールの調製

窒素下で 0℃ の [3- (トリチルアミノ) フェニル] 酢酸 (30.00 g、76.24 mmol) を含む THF (126 mL) の攪拌懸濁液に、ボランジメチルスルフィド複合体を含む THF (2 M、76.2 mL、152 mmol) の溶液を、1.8℃ 以下に維持しながら 45 分間にわたって滴下した。得られたわずかに黄色の均一な溶液を室温で 18 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (約 300 mL) をゆっくり添加し (最初の添加の際に強く発泡する)、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (2×約 330 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (25.6 g、収率 86%) を白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.25(m); 6.9(t); 6.4(m); 6.3(m); 6.1(s); 5.0(s); 3.5(m); 2.5(t)。

【0222】

実施例 10

4-ニトロベンゼンスルホン酸 2- [3- (トリチルアミノ) フェニル] エチルエステルの調製

窒素下で 0℃ の 2- [3- (トリチルアミノ) フェニル] エタノール (5.00 g、13.2 mmol) およびトリエチレンジアミン (2.22 g、19.8 mmol) を含む

DCM (52.7 mL) の攪拌溶液に、p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (3.50 g、15.8 mmol) を5分間にわたって少しずつ添加した。得られた混合物を0℃で40分間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (約50 mL) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、層を分離した。水層をDCM (2×約50 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物 (7.44 g、収率100%) を橙黄色の泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.20(m); 7.70(m); 7.30(m); 6.70(m); 6.30(m); 6.10(m); 5.30(s); 5.00(s); 4.00(t); 3.20(m); 2.60(m)。

【0223】

実施例11

5-[(R) -2-{ [2-(3-アミノフェニル) エチル] ベンジルアミノ} -1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] -8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オンの調製

4-ニトロベンゼンスルホン酸2-[3-(トリチルアミノ) フェニル] エチルエステル (7.44 g、13.2 mmol)、5-[(R) -2-ベンジルアミノ-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] -8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン (5.42 g、10.5 mmol) (例えば、2006年2月16日公開の米国特許出願公開第2006/0035931A1号を参照のこと)、および重炭酸ナトリウム (3.32 g、39.5 mmol) を含むアセトニトリル (26.4 mL) の攪拌混合物を、75℃の窒素下で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、塩酸水溶液 (1 N、約40 mL) を使用して、pHをpH2未満に調整した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、混合物のpHを、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (約30 mL) を使用してpH7~8に調整した。水 (約50 mL) およびEtOAc (約50 mL) を添加し、層を分離した (分離を改善するために少量の希釈塩化ナトリウム水溶液を添加した)。水層をEtOAc (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (30-60%のEtOAcを含むヘキサン) によって精製して、表題化合物 (5.7 g、収率68%) を淡黄色泡状固体として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 9.10(s); 7.90(br s); 7.40(m); 7.20(m); 7.10(m); 7.00(t); 6.90(s); 6.50(m); 6.30(s); 5.20(s); 4.80(m); 3.60(m); 2.80(m); 2.60(m); 0.80(s); -0.2(s)。

【0224】

実施例12

4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酪酸の調製

室温の4-(メチルアミノ) 酪酸塩酸塩 (1.00 g、6.51 mmol) およびトリエチルアミン (2.72 mL、19.5 mmol) を含むDCM (60 mL) の攪拌混合物に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.56 g、7.16 mmol) を添加した。得られた混合物を約72時間攪拌した。LC-MSは生成物が存在することを示した (Rt 4.11分; m/z 216.2 [M+H]⁺)。DCMおよび水を添加し、水層のpHを、塩酸水溶液 (1 M) を使用してpH4.5~6に調整した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.5 g、収率100%) を淡黄色の濃厚なオイルとして得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.28(br s); 2.85(s); 2.35(t); 1.84(t); 1.46(s)。

【0225】

実施例13

{3-[3-(2-{ベンジル-[(R) -2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) -2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] アミノ} エチル) フェニルカルバモイル] -プロピル} メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

室温の4-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ) 酪酸 (72.0 mg、0.

10

20

30

40

50

331mmol)、5-[(R)-2-{ [2-(3-アミノフェニル)エチル]ベンジルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン(210mg、0.331mmol)、2,6-ルチジン(46.5μL、0.398mmol)、およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(69.8mg、0.364mmol)を含むDMF(3mL)の攪拌溶液に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを含むDMF(0.5M、0.729mL、0.364mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LC-MS(方法2-90)は生成物が存在することを示した(Rt4.56分;m/z833.6[M+H]⁺)。水を添加し、この混合物を10%塩化リチウム水溶液およびDCMで希釈した。層を分離し、有機層を10%塩化リチウム水溶液(2×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を高真空下でさらに濃縮させて表題化合物(少量のDMFを含む)を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

【0226】

実施例14

N-[3-(2-{ベンジル-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]アミノ}エチル)フェニル]-4-メチルアミノブチルアミドの調製

室温の{3-[3-(2-{ベンジル-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]アミノ}エチル)-フェニルカルバモイル]プロピル}メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(276mg、0.331mmol)を含むDCM(3mL)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL、20mmol)を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LC-MS(方法2-90)は生成物が存在することを示した(Rt2.69分;m/z7.33.4[M+H]⁺)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDCMに溶解した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(249mg、収率100%)を黄褐色オイルとして得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

【0227】

実施例15

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[3-(2-{ベンジル-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-アミノ}エチル)フェニルカルバモイル]プロピル}メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルの調製

室温の3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸(127mg、0.344mmol)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(69.0mg、0.360mmol)を含むDMF(5mL)の攪拌溶液に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを含むDMF(0.5M、0.720mL、0.360mmol)の溶液を添加した。N-[3-(2-{ベンジル-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]アミノ}エチル)フェニル]-4-メチルアミノブチルアミド(240mg、0.327mmol)および2,6-ルチジン(114μL、0.982mmol)を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。LC-MS(方法2-90)は生成物が存在することを示した(Rt4.13分;m/z1083.7[M]⁺)。水を添加し、この混合物をDCMで希釈した。層を分離し、有機層を10%塩化リチウム水溶液(2×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-20%MeOHを含むDCM(1%TEA含有))によって精製して

10

20

30

40

50

、表題化合物（258mg、収率72%）を黄色オイルとして得た。

【0228】

実施例16

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔〔3-（3-〔2-〔（R）-2-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-2-（8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル）エチルアミノ〕-エチル〕フェニルカルバモイル）プロピル〕メチルカルバモイル〕エチル）ピペリジン-4-イルエステルの調製

室温のビフェニル-2-イルカルバミン酸1-〔2-（〔3-〔3-（2-〔ベンジル-〔（R）-2-（8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル）-2-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）エチル〕-アミノ〕エチル）フェニルカルバモイル〕プロピル〕メチルカルバモイル）エチル〕ピペリジン-4-イルエステル（258mg、0.238mmol）を含むMeOH（3mL）の攪拌溶液に、酢酸水溶液（17.4M、41.4μL、0.720mmol）を添加した。得られた溶液に窒素（3サイクルの吸引およびその後の乾燥窒素）をパージし、次いで、水酸化パラジウム（47mg、0.34mmol）を添加した。この混合物を窒素で再度パージし、次いで、水素（5×）でパージし、次いで、水素下にて（ニードルを刺したバルーン）室温で6時間攪拌した。LC-MS（方法2-90）は生成物が存在することを示した（Rt 3.71分；m/z 903.6 [M+H]⁺）。反応混合物をメンブランフィルターで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

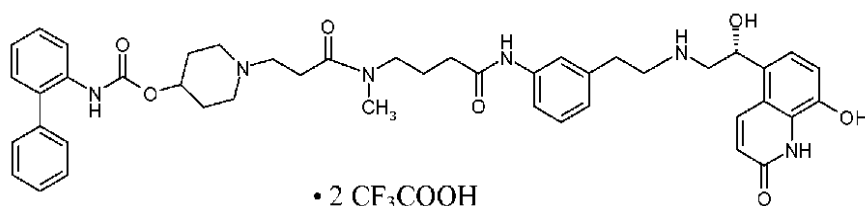
【0229】

実施例17

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔〔3-（3-〔2-〔（R）-2-ヒドロキシ-2-（8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル）エチルアミノ〕エチル〕フェニルカルバモイル）-プロピル〕メチルカルバモイル〕エチル）ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩（化合物I-7）の調製

【0230】

【化29】



室温のビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔〔3-（3-〔2-〔（R）-2-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-2-（8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル）エチルアミノ〕-エチル〕フェニルカルバモイル）プロピル〕メチルカルバモイル〕エチル）ピペリジン-4-イルエステル（202mg、0.224mmol）を含むDCM（4mL）の攪拌溶液にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩（364μL、2.24mmol）を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。LC-MS（方法2-90）は生成物が存在することを示した（Rt 2.77分；m/z 789.6 [M+H]⁺）。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をHPLCによって精製して、表題化合物（101.6mg、収率47%、純度100%）を得た。

【0231】

実施例18

メチル（3-ブロモフェニル）アセタートの調製

（3-ブロモフェニル）酢酸（10.0g、0.0465mol）および濃硫酸（4.5mL）を含むMeOH（230mL）の攪拌溶液を、40℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（50mL）およびDCM（100mL）と混合した

。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（0-10% EtOAc/ヘキサン）によって精製して、表題化合物（19.8g、収率91%）無色オイルとして得た。

LC-MS（方法10-90）：Rt 3.36分； m/z 300.4 $[M+H]^+$ ；229.6 $[M]^+$ 。 1H NMR(CD_3OD) δ 7.48(s,1H)；7.44(d,1H)；7.26-7.25(m,2H)；3.71(s,3H)；3.66(s,2H)。

【0232】

実施例19

メチル〔3-（2-オキソプロピル）フェニル〕アセタートの調製

メチル（3-ブロモフェニル）アセタート（19.7g、86.0mmol）、トリブチルスズメトキシド（37.1mL、129mmol）、酢酸イソプロペニル（14.2mL、129mmol）、酢酸パラジウム（961mg、4.28mmol）、およびトリ-*o*-トリルホスフィン（2.63g、8.64mmol）を含むトルエン（70mL）の攪拌混合物を100℃で6時間加熱した。フッ化カリウム水溶液（4M、120mL）およびEtOAc（200mL）を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。次いで、混合物をセライトで濾過し、層を分離した。有機層を水で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（0-8% MeOHを含むDCM）によって精製して、表題化合物（11.8g、収率66%）を得た。

LC-MS（方法10-90）：Rt 4.24分； m/z 207.3 $[M+H]^+$ 。

【0233】

実施例20

メチル〔3-〔（S）-2-（（S）-1-フェニルエチルアミノ）プロピル〕フェニル〕アセタート塩酸塩の調製。

【0234】

メチル〔3-（2-オキソプロピル）フェニル〕アセタート（2.31g、11.2mmol）、（S）-1-フェニルエチルアミン（3.4mL、27.0mmol）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（14g、68.0mmol）、および硫酸マグネシウム（3.2g、27.0mmol）を含むDCM（69mL）の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、発泡が停止するまで飽和重炭酸ナトリウム水溶液（150mL）を添加した。層を分離し、水層をDCM（70mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（0-10% MeOHを含むDCM）によって精製した。塩酸水溶液（6N、2mL）を生成物に添加して塩酸塩を形成させた。MeOH（50mL）を添加し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。この手順を繰り返し、次いで、最小量のMeOH（5mL）を添加して固体を完全に溶解させた。ジイソプロピルエーテル（9mL）を添加し、得られた混合物を室温で2時間静置した。得られた沈殿を濾過によって回収し、エーテルで洗浄して表題化合物（2.85g；収率81%；S，Sのdeは10：1）を白色固体として得た。

LC-MS（方法2-90）：Rt 2.28分； m/z 312.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(CD_3OD) δ 7.71-7.69(m,4H)；7.45(t,1H)；7.35(t,1H)；7.20-7.17(m,3H)；4.80-4.76(m,1H)；3.85(s,3H)；3.81(s,2H)；3.42-3.40(m,1H)；2.80(t,2H)；1.86(d,3H)；1.37(d,3H)。

【0235】

実施例21

メチル〔3-（（S）-2-アミノプロピル）フェニル〕アセタートの調製

メチル〔3-〔（S）-2-（（S）-1-フェニルエチルアミノ）プロピル〕フェニル〕アセタート塩酸塩（1.12g、3.60mmol）、ギ酸アンモニウム（1.16g、257mmol）、および水酸化パラジウム（0.30g、2.1mmol）を含むEtOH（40mL）の攪拌溶液を75℃で1時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをEtOAc（2×50mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をDCM（50mL）および20%アンモニア水溶液（50mL）に溶解した。層を

分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（437mg、収率58%）を無色オイルとして得た。LC-MS（方法2-90）：Rt 1.18分；m/z 208.4 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.43(t, 1H)；7.29-7.25(m, 3H)；3.85(s, 3H)；3.81(s, 2H)；3.31-3.23(m, 1H)；2.85-2.75(m, 2H)；1.26(d, 3H)。

【0236】

実施例22

(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]プロピル}フェニル)酢酸メチルエステルの調製

[3-((S)-2-アミノプロピル)フェニル]酢酸メチルエステル（632mg、3.05mmol）およびトリエチルアミン（1.27mL、9.15mmol）を含むN-メチルピロリジノン（3.4mL、35mmol）の溶液を、8-ベンジルオキシ-5-[(R)-2-ブromo-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチル]-1H-キノリン-2-オン（1.5g、3.0mmol）（例えば、2006年2月16日公開の米国特許出願公開第2006/0035931A1号を参照のこと）に添加した。得られた混合物を、100℃で1.5時間マイクロ波で処理した（300ワット）。次いで、混合物をEtOAc（20mL）で希釈し、この溶液をブライン（100mL）で繰り返し洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（0-10%MeOHを含むDCM）によって精製して表題化合物（400mg、収率20%）を黄色オイルとして得た。LC-MS（方法2-90）：Rt 2.79分；m/z 615.4 [M+H]⁺。

【0237】

実施例23

(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]プロピル}フェニル)酢酸の調製

(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]プロピル}フェニル)酢酸メチルエステル（810mg、1.3mmol）を含むTHF/MeOH/水の3:2:1混合物（4mL）の溶液に、水酸化リチウム（158mg、6.59mmol）を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濃塩酸水溶液でpH6に酸性化した。この混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体（307mg、収率39%）を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。LC-MS（方法2-90）：Rt 3.10分；m/z 601.4 [M+H]⁺。

【0238】

実施例24

(3-{(S)-2-[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)酢酸の調製

(3-{(S)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]プロピル}フェニル)酢酸（約1.3mmol）を含むEtOH（8mL）の溶液に乾燥窒素をパージし、次いで、炭素担持パラジウム（10%、約50%水、デグサ型、300mg）を添加した。この混合物に水素をパージし、次いで、水素（バルーン）雰囲気下で1時間攪拌した。次いで、混合物をセライトで濾過し、濾床をMeOH（20mL）およびEtOAc（20mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（0-20%MeOHを含むDCM）によって精製して、表題化合物（300mg、収率40%）を黄色固体として得た。

LC-MS（方法2-90）：Rt 2.67分；m/z 511.6 [M+H]⁺。

【0239】

実施例25

[3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

0℃のN-(3-アミノプロピル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(2.00g、10.6mmol)および炭酸ナトリウム(2.81g、26.6mmol)を含む水(7mL)の攪拌溶液に、9-フルオレニルクロロギ酸メチル(2.75g、10.6mmol)を含む1,4-ジオキサン(5mL)の溶液を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水(10mL)に注いだ。この混合物をジエチルエーテル(2×50mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、透明オイルを得た。オイルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-70% EtOAcを含むヘキサン)によって精製して、表題化合物(4.24g、収率77%)を透明オイルとして得た(生成物は少量の不純物を含んでいたが、さらに精製することなく使用した)。

LC-MS(方法2-90): Rt 4.05分; m/z 411.2 [M+H]⁺. ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.96(d,2H); 7.81(d,2H), 7.56(t,2H); 7.48(t,2H); 4.55(d,2H); 4.37(t,1H); 3.41(t,2H); 3.27(t,2H); 3.01(s,3H); 1.89-1.85(m,2H); 1.61(s,9H)。

【0240】

実施例26

(3-メチルアミノプロピル)カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル塩酸塩の調製

[3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(4.24g、10.3mmol)を含むEtOAc(8mL)の攪拌溶液に、濃塩酸(2mL、60mmol)をゆっくり添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物(3.21g、収率78%)を白色固体として得た。

LC-MS(方法2-90): Rt 2.32分; m/z 311.4 [M+H]⁺. ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.82(d,2H); 7.66(d,2H), 7.42(t,2H); 7.34(t,2H); 4.45(d,2H); 4.12(t,1H); 3.23(t,2H); 2.99(t,2H); 2.71(s,3H); 1.88-1.83(m,2H)。

【0241】

実施例27

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸(2.8g、7.6mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.6mL、15mmol)を含むDMF(31mL)の攪拌混合物に、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(3.9g、15mmol)を添加した。一旦固体が溶解すると、(3-メチルアミノプロピル)カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル塩酸塩(2.63g、7.58mmol)を添加し、得られた混合物を、HPLCおよびLCMSによって本質的に完了するまで室温で攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮してほとんどのDMFを除去し、残渣をDCM(30mL)に溶解した。この混合物を水(3×20mL)およびブライン(3×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-20% MeOHを含むDCM)によって精製して、表題化合物(5.0g、収率97%)を白色固体として得た。

LC-MS(方法2-90): Rt 3.24分; m/z 661.4 [M+H]⁺。

【0242】

実施例28

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(3-アミノプロピル)-メチルカルバ

10

20

30

40

50

モイル] エチル} ピペリジン-4-イルエステルの調製

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-[2-{[3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル-アミノ) プロピル] メチルカルバモイル} エチル) ピペリジン-4-イルエステル (2.2 g、3.3 mmol) に、10% ピペリジン (0.31 g、3.3 mmol) を含む DCM (3.2 mL) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間震盪した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DCM (100 mL) に溶解した。この混合物を水 (2×20 mL) で洗浄し、次いで、塩化アンモニウム (1 N、2×20 mL) で抽出した。層を分離し、DCM を水層に添加した。水層を水酸化カリウム水溶液 (1 N) の添加によって塩基性にし、層を分離した。有機層を水酸化カリウム水溶液 (1 N、2×20 mL) およびブライン (1×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.0 g、収率 66%) を透明オイルとして得た。

10

LC-MS (方法 2-90) : Rt 1.85 分 ; m/z 439.4 [M+H]⁺。

【0243】

実施例 29

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル} フェニル) アセチルアミノ] プロピル} メチルカルバモイル) エチル] ピペリジン-4-イルエステルの調製

20

(3-{(S)-2-[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル} フェニル) 酢酸 (135 mg、0.264 mmol) ; Wang 樹脂担持 2-クロロピリジウムトリフラート (ポリマー支持向山試薬) (1.19 mmol/g ローディング ; 635 mg、0.775 mmol) 、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (132 μL、0.755 mmol) を含む DMF (4.78 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-{2-[(3-アミノプロピル) メチルカルバモイル] エチル} ピペリジン-4-イルエステル (122 mg、0.278 mmol) を添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、樹脂を DCM (4 mL) 、MeOH (4 mL) 、および THF (4 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を DCM に溶解した。この溶液を水 (2×10 mL) 、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×10 mL) 、およびブライン (1×10 mL) で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (0-20% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (59 mg、収率 24%) を白色固体として得た。

30

LC-MS (方法 2-90) : Rt 4.35 分 ; m/z 931.7 [M+H]⁺。

【0244】

あるいは、この反応を、カップリング試薬として EDC および HOBt の組み合わせを使用して行うことができる。

【0245】

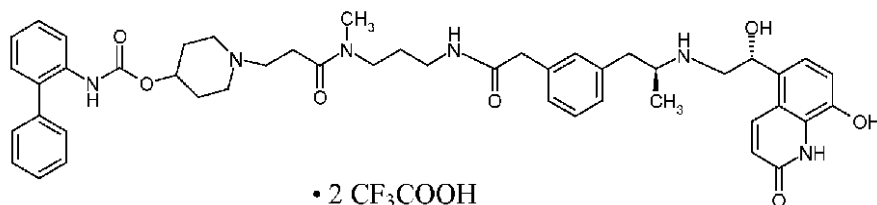
40

実施例 30

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル} フェニル) アセチルアミノ] -プロピル} メチルカルバモイル) エチル] ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩 (化合物 I-13) の調製

【0246】

【化 3 0】



ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1- [2- ({3- [2- (3- { (S)-2- [(R)-2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル} -フェニル) アセチルアミノ] プロピル} メチルカルバモイル) エチル] ピペリジン-4-イルエステル (59 mg, 0.063 mmol) およびトリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (10.3 μL, 0.0634 mmol) を含む DCM (1 mL) の溶液を、80℃で20分間マイクロ波で処理した (300 ワット)。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を HPLC (方法 10-50) によって精製して、表題化合物 (35.2 mg、収率 52%) を得た。

LC-MS (方法 2-90) : Rt 2.16 分 ; m/z 817.6 [M+H]⁺。

【0247】

実施例 31

メチル 5-メチルアミノペンタノアート塩酸塩の調製

1-メチル-2-ピペリジノン (4.40 mL, 40.0 mmol) を含む水酸化ナトリウム水溶液 (4 M, 11.0 mL, 44.0 mmol) の攪拌溶液を、100℃で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、濃塩酸で pH 2 に酸性化した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、粗 5-メチルアミノペンタン酸をピンクがかった白色固体として得た。粗 5-メチルアミノペンタン酸に、MeOH (40.0 mL, 987 mmol) および濃塩酸 (0.33 mL, 4.0 mmol) を添加した。得られた混濁液を 60℃で39時間加熱し、その時点で LC-MS は出発物質の残存を示した。さらなる濃塩酸 (0.33 mL, 4.0 mmol) を添加し、得られた混合物を 60℃で33時間加熱し、65℃でさらに24時間加熱した。LC-MS は出発物質の残存を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、塩化水素を含む MeOH (1.25 M) の溶液を残渣に添加した。得られた混合物を 60℃で72時間加熱し、その時点で LC-MS によって出発物質の残存は認められなかった。反応混合物を減圧下で部分的に濃縮し、形成された固体材料を濾過によって除去し、MeOH で洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮して、メチル 5-メチルアミノペンタノアート塩酸塩 (7.57 g、収率 100%) を淡黄色固体として得た。

LC-MS (方法 2-90) : Rt 1.10 分 ; m/z 146.4 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) δ 4.86(s), 3.66(s), 3.30(t), 3.00(t), 2.69(s), 2.41(t), 1.71(m)。

【0248】

実施例 32

5- ({3- [4- (ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロピオニル} メチルアミノ) ペンタン酸メチルエステルの調製

メチル 5-メチルアミノペンタノアート塩酸塩 (7.27 g, 40.0 mmol)、3- [4- (ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロピオン酸 (13.3 g, 36.0 mmol)、および 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (5.14 g, 37.8 mmol) の混合物を含む DCM (160 mL) および 2, 6-ルチジン (12.5 mL, 108 mmol) を、室温で3時間攪拌した。N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (10.4 g, 54.0 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (約 100 mL) を添加し、層を分離した。水層を DCM (50 mL) で抽出し、

有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（30-100% EtOAcを含むヘキサン；次いで、2-10% MeOHを含むDCM）によって精製して、表題化合物（12.38 g、収率69%）を淡黄色の濃厚なオイル／白色固体として得た。

LC-MS（方法2-90）：Rt 2.43分；m/z 496.6 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.10(d, 1H), 7.40(m, 6H), 7.20(m, 2H), 6.58(s, 1H), 4.74(m, 1H), 3.66(d, 3H), 3.37(t, 1H), 3.29(m, 1H), 2.97(s, 2H), 2.91(s, 1H), 2.70(m, 4H), 2.49(m, 2H), 2.34(m, 4H), 1.92(m, 2H), 1.60(m, 5H)。

【0249】

実施例33

5-（{3-〔4-（ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ）ピペリジン-1-イル〕プロピオニル}メチルアミノ）ペンタン酸の調製

5-（{3-〔4-（ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ）ピペリジン-1-イル〕プロピオニル}メチルアミノ）ペンタン酸メチルエステル（10.21 g、20.60 mmol）、tert-ブチルアルコール（20 mL）、および水（20 mL）の混合物に、LiOH：水（1.97 g、41.2 mmol）の1：1混合物を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、混合物のpHを塩酸水溶液（1N）を使用して約pH2に調整した。水層をDCM（2×約80 mL）で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物（12.23 g、定量的）をオフホワイトの泡状固体（残存tert-ブチルアルコールを含む）として得た。

LC-MS（方法2-90）：Rt 2.32分；m/z 482.4 [M+H]⁺。

【0250】

実施例34

2-（4-ニトロフェニル）-1,3-ジオキソランの調製

p-ニトロベンズアルデヒド（101.5 g、672 mmol）、エチレングリコール（112 mL）、およびp-トルエンスルホン酸（12.8 g、67.2 mmol）を含むトルエン（800 mL）の攪拌溶液を、Dean-Starkトラップを備えたフラスコ中にて120℃で4時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣に飽和重炭酸ナトリウム水溶液（800 mL）を添加し、この混合物を室温で15分間攪拌した。得られた固体を濾過によって単離し、真空下で乾燥させて、表題化合物（121.8 g、収率92%）を黄色固体として得た。

¹H NMR(DMSO-d₆): δ = 8.12(d, 2H), 7.59(d, 2H), 5.78(s, 1H), 3.8-4.0(m, 4H)。

【0251】

実施例35

4-（1,3-ジオキソラン-2-イル）フェニルアミンの調製

乾燥窒素下の二酸化白金（227 mg、1.00 mmol）および重炭酸ナトリウム（420 mg、5.00 mmol）の混合物に、2-（4-ニトロフェニル）-1,3-ジオキソラン（976 mg、5.00 mmol）を含むEtOH（30.0 mL）の溶液を添加した。反応混合物に水素を15分間バブリングし、次いで、水素雰囲気下（バルーン）で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をMeOHで洗浄したセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（0.80 g、収率96%）を得た。

【0252】

実施例36

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔〔4-（4-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-フェニルカルバモイル）ブチル〕メチルカルバモイル}エチル）ピペリジン-4-イルエステルの調製

5-（{3-〔4-（ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ）ピペリジン-1-イル〕プロピオニル}メチルアミノ）ペンタン酸（2.33 g、4.84 mmol）、4-（1,3-ジオキソラン-2-イル）フェニルアミン（800 mg、5 mmol）、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.26 mL、7.26 mmol）を含むD

10

20

30

40

50

CM (48.4 mL) の攪拌溶液に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (692 mg、5.08 mmol) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.39 g、7.26 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (3.04 g、収率 100%) を黄色固体として得た。

LC-MS (方法 10-70) : Rt 2.67 分; m/z 629.6 [M+H]⁺。

【0253】

実施例 37

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{[4-(4-ホルミルフェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製 10

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{[4-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル (3.04 g、4.84 mmol) を含む塩酸水溶液 (1 M、10 mL) および アセトニトリル (10 mL) の攪拌混合物を、50℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および DCM を残渣に添加した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (2.83 g、収率 100%) を得た。

LC-MS (方法 10-70) : Rt 2.67 分; m/z 585.4 [M+H]⁺。

【0254】

実施例 38

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-フェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{[4-(4-ホルミルフェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル (2.83 g、4.84 mmol) および 5-[(R)-2-アミノ-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩 (1.91 g、4.84 mmol) を含む MeOH : DCM の 1 : 1 混合物 (40.0 mL、312 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.08 g、14.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、層を分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して黄色固体を得た。固体をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (0-30% MeOH を含む DCM + 0.5% NH₄OH) によって精製して、表題化合物 (3.60 g、収率 82%) を黄色固体として得た。

LC-MS (方法 10-70) : Rt 2.72 分; m/z 903.8 [M+H]⁺。

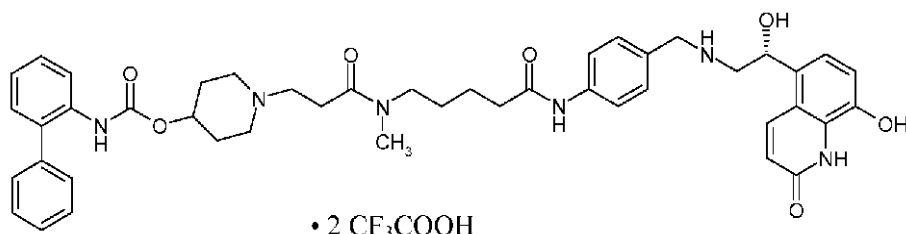
【0255】

実施例 39

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}フェニルカルバモイル)-ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩 (化合物 I-14) の調製 40

【0256】

【化 3 1】



ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1- (2- { [4- (4- { [(R)-2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] -メチル} フェニルカルバモイル) ブチル] メチルカルバモイル} エチル) ピペリジン-4-イルエステル (3.60 g, 3.98 mmol) を含む DCM : DMF の 9 : 1 混合物 (32.9 mL) の攪拌溶液にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (1.95 mL, 12.0 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC (方法 10-70) によって精製して、表題化合物 (1.90 g, 収率 46%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 10-70) : Rt 2.12 分; m/z 789.6 [M+H]⁺。

10

【0257】

実施例 40

ジベンジル- (4-ヨード-2, 5-ジメチルフェニル) アミンの調製

20

2, 5-ジメチル-4-ヨードアニリン (6.44 g, 26.1 mmol)、臭化ベンジル (11.50 g, 67.24 mmol)、および炭酸カリウム (8.20 g, 59.3 mmol) を含む EtOH (100 mL) の混合物を、50℃で12時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣 (紫色固体) を DCM と混合し、この混合物を吸引を使用して濾過した。濾液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (0-5% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (9.35 g, 収率 83%) をオイルとして得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 3.99 分; m/z 428.4 [M+H]⁺。

【0258】

実施例 41

30

4-ジベンジルアミノ-2, 5-ジメチルベンズアルデヒドの調製

窒素下で-15℃のジベンジル- (4-ヨード-2, 5-ジメチルフェニル) アミン (9.35 g, 21.9 mmol) を含むトルエン (100 mL) の攪拌溶液に、n-ブチルリチウムを含むヘキサン (1.6 M, 20.5 mL, 32.8 mmol) をシリンジを介して30分間にわたって滴下した。得られた混合物を-15℃で15分間攪拌し、次いで、N, N-ジメチルホルムアミド (1.86 mL, 24.1 mmol) を10分間にわたって滴下した。2時間後、塩酸水溶液 (1 M, 46.6 mL) およびブライン (30 mL) を添加し、得られた混合物を15分間攪拌した。層を分離し、有機層をブラインで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (0-50% DCM を含むヘキサン) によって精製して、表題化合物 (3.60 g, 収率 49%) を透明オイルとして得た。

40

LC-MS (方法 10-90) : Rt 3.76 分; m/z 330.4 [M+H]⁺。

【0259】

実施例 42

ジベンジル- [4- (1, 3-ジオキサラン-2-イル) -2, 5-ジメチルフェニル] アミンの調製

窒素下の 4-ジベンジルアミノ-2, 5-ジメチルベンズアルデヒド (3.60 g, 10.9 mmol) を含むトルエン (35.0 mL) の攪拌溶液に、1, 2-エタンジオール (1.83 mL, 32.8 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (451 mg, 2.62 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃で一晩加熱した。TLC (3:1 ヘキ

50

サン：EtOAc）は、生成物と出発物質との約50：50混合物を示した。硫酸マグネシウム（1.32 g、10.9 mmol）を添加し、6時間攪拌し続けた。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（3.19 g、収率78%）をオイルとして得た。

【0260】

実施例43

（4-アミノ-2, 5-ジメチルフェニル）メタノールの調製

ジベンジル-〔4-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-2, 5-ジメチルフェニル〕アミン（2.00 g、5.35 mmol）を含むEtOH（14.0 mL）およびEtOAc（7.00 mL）の攪拌溶液を窒素で3分間フラッシングし、次いで、重炭酸ナトリウム（0.200 g、2.38 mmol）および活性炭担持パラジウム（10重量%、約50%水；0.800 g、0.360 mmol）を添加した。反応混合物を水素ガスで3分間フラッシングし、次いで、水素雰囲気下（バルーン）で3時間攪拌した。次いで、混合物をセライトパッドで濾過し、パッドをMeOH（10 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをいかなるさらなる精製も行わずに使用した。

【0261】

実施例44

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔3-（4-ヒドロキシメチル-2, 5-ジメチルフェニルカルバモイル）プロピル〕メチルカルバモイル）エチル）ピペリジン-4-イルエステルの調製

5-（〔3-〔4-（ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ）ピペリジン-1-イル〕プロピオニル〕-メチルアミノ）ペンタン酸（1.19 g、2.46 mmol）、（4-アミノ-2, 5-ジメチルフェニル）-メタノール（372 mg、2.46 mmol）、およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（858 μ L、4.93 mmol）を含むDCM（18.5 mL）の溶液を、室温で30分間攪拌した。N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（708 mg、3.69 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（5 mL）を添加し、この混合物をDCM（2 $\times$ 2 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ（0-10% MeOHを含むDCM）によって精製して、表題化合物（460 mg、収率31%）を黄色オイルとして得た。

LC-MS（方法10-90）：Rt 2.53分；m/z 599.4 [M+H]⁺。

【0262】

実施例45

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔4-（4-ホルミル-2, 5-ジメチルフェニルカルバモイル）ブチル〕メチルカルバモイル）エチル）ピペリジン-4-イルエステルの調製

0℃のビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔4-（4-ヒドロキシメチル-2, 5-ジメチルフェニルカルバモイル）ブチル〕メチルカルバモイル）エチル）ピペリジン-4-イルエステル（0.460 g、0.748 mmol）およびジメチルスルホキシド（0.531 mL、7.48 mmol）を含むDCM（2.58 mL）の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.65 mL、3.7 mmol）を添加した。三酸化硫黄-ピリジン複合体（0.357 g、2.24 mmol）を添加し、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。水（3 mL）を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して表題化合物を含むDCM溶液を得、これを次の反応で直ちに使用した。

LC-MS（方法10-90）：Rt 2.44分；m/z 613.4 [M+H]⁺。

【0263】

実施例46

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-（2-〔4-（4-〔（R）-2-（ter

t-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

前の反応由来のビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(4-ホルミル-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル(約0.748 mmol)を含むDCMの攪拌溶液に、5-[(R)-2-アミノ-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩(0.295 g、0.748 mmol)を含む1:1のMeOH:DCM(3.0 mL)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.476 g、2.24 mmol)を添加し、室温で4時間攪拌し続けた。NaOH水溶液(1 M、3 mL)およびDCM(3 mL)を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-15% MeOHを含むDCM)によって精製して、表題化合物(420 mg、収率60%)を黄色固体として得た。

LC-MS(方法10-90): Rt 2.39分; m/z 931.6 [M⁺]。

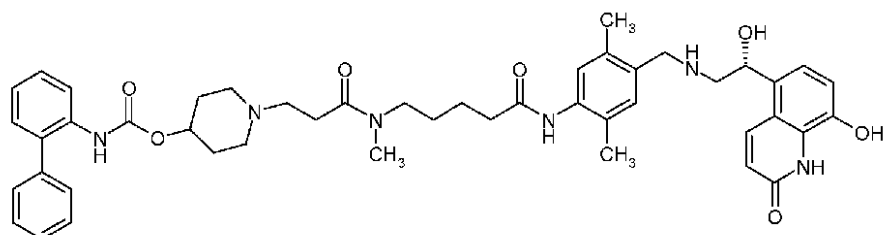
【0264】

実施例47

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩(化合物I-18)の調製

【0265】

【化32】



• 2 CF₃COOH

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル(0.420 g、0.451 mmol)およびトリエチルアミン三フッ化水素酸塩(0.220 mL、1.35 mmol)を含むDCM(2.00 mL)の溶液を、80℃で10分間マイクロ波で処理した(300ワット)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1:1のAcOH:水と混合し、濾過した。濾液をHPLC(方法2-90)によって精製して、表題化合物(124 mg、収率26%)を白色固体として得た。

LC-MS(方法10-90): Rt 1.75分; m/z 817.8 [M+H]⁺. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.30(m), 7.56(m), 7.40(m), 7.06(m), 6.68(d), 5.46(m), 4.35(s), 3.51(m), 3.30(m), 3.16(m), 2.94(m), 2.42(m), 2.27(m), 1.97(m), 1.72(m)。

【0266】

実施例48

メチル3-メチルアミノベンゾアートの調製

ギ酸(106 mL)および無水酢酸(53.0 mL)の溶液を、室温で1時間攪拌した

。メチル 3-アミノベンゾアート (8.50 g、56.2 mmol) を添加し、得られた混合物を一晩撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して固体を得た。固体を THF (50.0 mL) に溶解し、この溶液を 0℃ に冷却した。ボランジメチルスルフィド (10.7 mL、112 mmol) をゆっくり添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物 0℃ に冷却し、MeOH (10 mL) をゆっくり添加した。この混合物を 3 時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをいかなるさらなる精製も行わずに使用した。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 1.25 分; m/z 166.4 [M+H]⁺。

【0267】

実施例 49

3- (アクリロイルメチルアミノ) 安息香酸メチルエステルの調製

0℃ の 3-メチルアミノ安息香酸メチルエステル (3.11 g、18.8 mmol) および重炭酸ナトリウム (3.16 g、37.6 mmol) を含む DCM (20.0 mL) の撹拌混合物に 2-プロペノイルクロリド (2.29 mL、28.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (4.12 g、収率 100%) を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

【0268】

実施例 50

3- ({ 3- [4- (ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロピオニル } メチルアミノ) 安息香酸メチルエステルの調製

3- (アクリロイルメチルアミノ) 安息香酸メチルエステル (推定量は約 56 mmol) およびビフェニル-2-イルカルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル (16.6 g、56.0 mmol) を含む EtOH (20.0 mL) の撹拌溶液を 90℃ で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (0-10% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (13.0 g、収率 45%) をオフホワイト固体として得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.30 分; m/z 516.2 [M+H]⁺。

【0269】

実施例 51

3- ({ 3- [4- (ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロピオニル } メチルアミノ) 安息香酸の調製

3- ({ 3- [4- (ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ) ピペリジン-1-イル] -プロピオニル } メチルアミノ) 安息香酸メチルエステル (6.80 g、13.2 mmol) および水酸化リチウム (1.58 g、65.9 mmol) を含むアセトニトリル : 水の 1 : 1 混合物 (25.0 mL) の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物の pH を塩酸水溶液 (1M) で pH 5 に調整し、この混合物を DCM (20 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (0-10% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (5.80 g、収率 87%) をオフホワイト粉末として得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.15 分; m/z 502.2 [M+H]⁺。

【0270】

実施例 52

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1- { 2- [(3-クロロカルボニルフェニル) メチル-カルバモイル] エチル } ピペリジン-4-イルエステルの調製

3- ({ 3- [4- (ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ) ピペリジン-1-イル] プロピオニル } -メチルアミノ) 安息香酸 (1.00 g、2.00 mmol) および塩化チオニル (1.50 mL、20.6 mmol) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で直ちに使用した。

【0271】

実施例53

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-フェニルカルバモイル)フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

室温の4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニルアミン(0.0826g、0.500mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(348μL、2.00mmol)を含むDCM(2.0mL)の攪拌溶液に、ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[3-クロロカルボニルフェニル]メチルカルバモイル}エチル}ピペリジン-4-イルエステル(0.260g、0.500mmol)を含むDCM(1.0mL)の溶液を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MS(方法10-90)は生成物が存在することを示した(Rt 3.41分; m/z 649.4 [M+H]⁺)。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-5% MeOHを含むDCM)によって精製して、表題化合物(345mg、いくらかの溶媒残渣を含む、収率約100%)を褐色オイルとして得た。

10

【0272】

実施例54

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-ホルミルフェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

室温のビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニルカルバモイル)フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル(345mg、いくらかの溶媒残渣を含む、約0.500mmol)を含むアセトニトリル(2.00mL)の攪拌溶液に、塩酸水溶液(1N、2.00mL)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。LC-MS(方法10-90)は生成物が存在することを示した(Rt 3.45分; m/z 605.0 [M+H]⁺)。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

20

【0273】

実施例55

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]-メチル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-ホルミルフェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル(151mg、0.250mmol)および5-[(R)-2-アミノ-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン酢酸塩(98.6mg、0.250mmol)を含む1:1のMeOH:DCM(2.0mL)の溶液を室温で3時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(159mg、0.750mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。LC-MS(方法10-90)は生成物が存在することを示した(Rt 3.32分; m/z 923.6 [M+H]⁺)。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

30

40

【0274】

実施例56

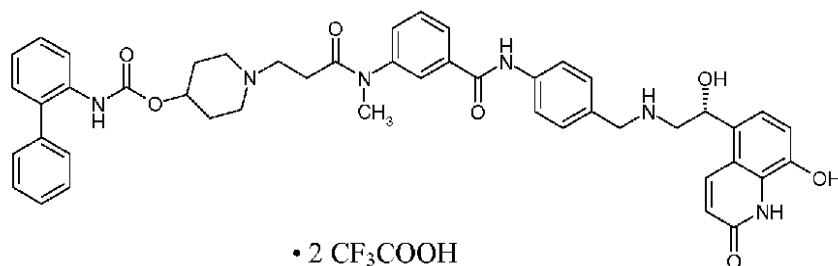
ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]

50

〕メチル} - 3-メトキシフェニル) - メチルカルバモイル] エチル} ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸 (化合物 I-25) の調製

【0275】

【化33】



10

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1 - { 2 - [(4 - { [(R) - 2 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (8 - ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] メチル} - 3-メトキシフェニル) メチルカルバモイル] エチル} ピペリジン-4-イルエステル (231 mg、0.250 mmol) およびトリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (204 μL、1.25 mmol) を含む DCM (2.00 mL) の溶液を室温で一晩撹拌した。LC-MS (方法 10-90) は生成物が存在することを示した (R_t 2.73 分; m/z 809.6 [M+H]⁺)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を HPLC (方法 10-50) によって精製して、表題化合物 (47.3 mg、収率 23.4%、純度 99%) を白色固体として得た。

20

【0276】

実施例 57

4-ニトロベンゼンスルホン酸 2 - (4-ニトロフェニル) エチルエステルの調製

0℃の 4-ニトロベンゼンエタノール (3.34 g、20.0 mmol) およびトリエチレンジアミン (3.36 g、30.0 mmol) を含む DCM (62.7 mL) の撹拌溶液に、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (4.97 g、22.43 mmol) を 5 分間にわたって少しずつ添加した。次いで、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、得られた混合物を 10 分間撹拌した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (5.8 g、収率 82%) を黄色固体として得た。

30

HPLC (方法 2-90) : R_t 4.23 分 (214 nm)。

【0277】

実施例 58

5 - [(R) - 2 - { ベンジル - [2 - (4-ニトロフェニル) エチル] アミノ } - 1 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 8 - ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オンの調製

4-ニトロベンゼンスルホン酸 2 - (4-ニトロフェニル) エチルエステル (3.78 g、10.7 mmol)、5 - [(R) - 2 - ベンジルアミノ-1 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 8 - ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン (4.620 g、8.975 mmol)、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.59 mL、20.6 mmol) を含むアセトニトリル (39.2 mL) の撹拌溶液を 65℃で一晩加熱した。反応混合物の室温への冷却後、EtOAc (20 mL) を添加し、この混合物をブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0-30% EtOAc を含むヘキサン) によって精製して、表題化合物 (3.0 g、収率 50%) を黄色オイルとして得た。

40

LC-MS (方法 10-90) : R_t 2.94 分; m/z 664.4 [M+H]⁺。

【0278】

実施例 59

50

5-[(R)-2-{[2-(4-アミノフェニル)エチル]ベンジルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オンの調製

5-[(R)-2-{ベンジル-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン(3.00g、4.52mmol)、鉄(2.52g、45.2mmol)、および塩化鉄(II)四水和物(0.18g、0.90mmol)を含むEtOH(27.3mL)およびAcOH(9.09mL)の混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、EtOAc(20mL)で洗浄した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをいかなるさらなる精製も行わずに使用した。

10

LC-MS(方法10-90): Rt 2.43分; m/z 634.4 [M+H]⁺。

【0279】

実施例60

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[4-(2-{ベンジル-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-アミノ}エチル)フェニルカルバモイル]フェニル}メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルの調製

5-[(R)-2-{[2-(4-アミノフェニル)エチル]ベンジルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン(1.27g、2.00mmol)、3-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}メチルアミノ)安息香酸(1.00g、2.00mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(0.286g、2.10mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.697mL、4.00mmol)を含むDCM(5.00mL)の混合物を室温で30分間攪拌した。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.575g、3.00mmol)を添加し、得られた混合物を3時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)を添加し、この混合物をDCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-10%MeOHを含むDCM)によって精製して、表題化合物(1.74g、収率77%)を黄色固体として得た。

20

30

LC-MS(方法10-90): Rt 2.73分; m/z 1117.8 [M]⁺。

【0280】

実施例61

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]-エチル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルの調製

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[4-(2-{ベンジル-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-アミノ}エチル)フェニルカルバモイル]フェニル}メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステル(1.74g、1.56mmol)を含むEtOH(12.2mL)およびAcOH(0.122mL)の溶液に、窒素を3分間フラッシングした。炭素担持パラジウム(10%、約50%水、0.18g)を添加し、反応混合物に水素を4分間フラッシングした。混合物を水素雰囲気下(バルーン)で一晩攪拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(0-15%MeOHを含むDCM)によって精製して、表題化合物(1.11g、収率76%)を濃厚な茶色がかった液体として得た。

40

50

LC-MS (方法10-90) : Rt 2.46分; m/z 937.6 [M+H]⁺。

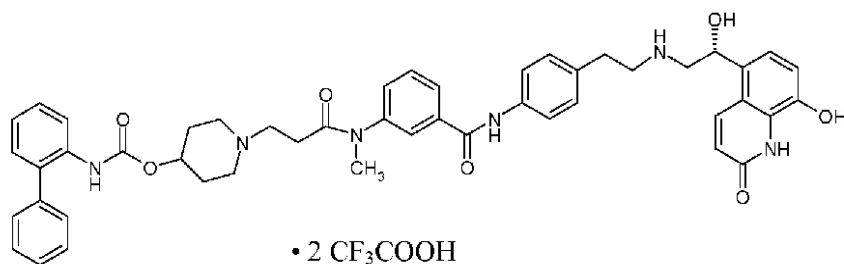
【0281】

実施例62

ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロアセタート(化合物I-34)の調製

【0282】

【化34】



ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]-エチル}フェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル(推定量は約1.56mmol)およびトリエチルアミン三フッ化水素酸塩(299μL、1.84mmol)を含むDCM(3.06mL)の溶液を、80℃で10分間マイクロ波で処理した(300ワット)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をHPLC(方法10-50)によって精製して、表題化合物(280mg、17%)を白色固体として得た。

LC-MS (方法10-90) : Rt 1.98分; m/z 823.4 [M+H]⁺。

【0283】

実施例63

[3-(2-オキソプロピル)フェニル]アセトニトリルの調製

3-ブロモフェニルアセトニトリル(10.0g、51.0mmol)、トリブチルスズメトキシド(17.6mL、61.2mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(500mg、0.5mmol)、酢酸イソプロペニル(6.74mL、61.2mmol)、および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(800mg、2mmol)を含むトルエン(100mL、脱気)の攪拌溶液を、100℃の窒素下で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc(30mL)を添加した。次いで、フッ化カリウム(10g、200mmol)の水溶液(52mL)を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。ブラインを添加し、混合物をセライトパッドで濾過した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し(綿栓)、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0-30% EtOAcを含むヘキサン)によって精製して、表題化合物(6.1g、収率69%)を褐色オイルとして得た。

¹H NMR(CD₃OD) δ 7.32(t, 1H); 7.24(d, 1H); 7.19(s, 1H); 7.16(d, 1H); 3.85(s, 2H); 3.77(s, 2H); 2.14(s, 3H)。

【0284】

実施例64

{3-[(R)-2-((R)-1-フェニルエチルアミノ)プロピル]フェニル}アセトニトリル塩酸塩の調製

[3-(2-オキソプロピル)フェニル]アセトニトリル(2.00g、11.5mmol)および(R)-1-フェニルエチルアミン(1.52mL、11.9mmol)を含むDCM(50.0mL)の攪拌溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(7

10

20

30

40

50

． 59 g、35.8 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、10 mL) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (0–5% MeOH を含む DCM) によって部分精製した。得られた材料を MeOH に溶解し、塩化アセチル (0.5 mL) を添加した。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を MeOH (15 mL) に溶解した。ジイソプロピルエーテル (30 mL) をゆっくり添加して溶液の上部に第 2 の層を形成させた。室温での静置後、表題化合物 (2.0 g、収率 55%) が沈殿し、これを濾過によって回収した。

^1H NMR(CD_3OD) δ 7.53-7.51(m, 5H); 7.32(t, 1H); 7.24(t, 1H); 7.10(s, 1H); 7.05(d, 1H); 4.64-4.59(m, 1H); 3.21-3.16(m, 2H); 1.70(d, 3H); 1.17(d, 3H)。

【0285】

実施例 65

{(R)-2-[3-(2-アミノエチル)フェニル]-1-メチルエチル}-(R)-1-フェニルエチル)アミンの調製

0℃の{(R)-2-[(R)-1-フェニルエチルアミノ]プロピル}フェニル}-アセトニトリル塩酸塩 (2.00 g、6.35 mmol) および塩化コバルト (II) 六水和物 (4.27 g、18.0 mmol) を含む MeOH (40.0 mL) の撹拌溶液に、ナトリウムテトラヒドロボラート (2.72 g、71.8 mmol) を少しずつ添加した (反応は発熱性であった)。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで、濃塩酸水溶液を添加し、形成された固体が破壊されるまで撹拌続けた。次いで、混合物を、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) の添加によって塩基性にした。この混合物を濾過し、濾液を DCM (50 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 0.938 分; m/z 283.6 [M+H]⁺。

【0286】

あるいは、この還元を、水素化アルミニウムリチウムおよび塩化コバルト (II) 六水和物を含む THF を使用して行うことができる。

【0287】

実施例 66

(2-{3-[(R)-2-[(R)-1-フェニルエチルアミノ]プロピル]フェニル}エチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

{(R)-2-[3-(2-アミノエチル)フェニル]-1-メチルエチル}-(R)-1-フェニルエチル)アミン (約 6.35 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.41 g、6.46 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.50 mL、8.62 mmol) を含む DCM (20.0 mL) の溶液を室温で約 72 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加し、得られた混合物を DCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0–5% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (1.24 g、収率 51%、2 工程) を無色オイルとして得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.42 分; m/z 383.2 [M+H]⁺。

【0288】

実施例 67

{2-[3-((R)-2-アミノプロピル)フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

(2-{3-[(R)-2-[(R)-1-フェニルエチルアミノ]プロピル]フェニル}エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.54 g、4.02 mmol)、炭素担持水酸化パラジウム (10 重量%、約 50% 水、2.24 g、0.805 mmol)、およびギ酸アンモニウム (1.27 g、20.1 mmol) を含む EtOH (5

10

20

30

40

50

0.0 mL) の攪拌溶液を段階的に 50℃ に加熱し、次いで、50℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 1.91 分; m/z 279.4 [M+H]⁺。

【0289】

実施例 68

[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

8-ベンジルオキシ-5-[(R)-2-ブromo-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-1H-キノリン-2-オン (3.14 g、6.43 mmol)、{2-[3-((R)-2-アミノプロピル)-フェニル]エチル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.79 g、6.43 mmol)、およびトリエチルアミン (1.08 mL、7.72 mmol) を含む DMF (21.0 mL) の攪拌溶液を、80℃ で 15 時間マイクロ波で処理した (300 ワット)。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を添加し、得られた混合物を DCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0-5% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (2.8 g、収率 63%) をオフホワイト固体として得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.97 分; m/z 686.4 [M+H]⁺。

【0290】

実施例 69

5-[(R)-2-{(R)-2-[3-(2-アミノエチル)フェニル]-1-メチルエチルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オンの調製

[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.8 g) を含む 20% トリフルオロ酢酸を含む DCM の溶液を室温で 3 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加して TFA を中和し、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物得、これをさらに精製することなく使用した。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 1.91 分; m/z 586.4 [M+H]⁺。

【0291】

実施例 70

メチル (4-ホルミルアミノフェニル) アセタートの調製

無水酢酸 (14.3 mL、151 mmol) およびギ酸 (22.8 mL、605 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。メチル (4-アミノフェニル) アセタート (5.00 g、30.3 mmol) を添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を添加し、得られた混合物を DCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物 (4.31 g) を黄色オイルとして得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 1.57 分; m/z 194.4 [M+H]⁺。

【0292】

実施例 71

メチル (4-メチルアミノフェニル) アセタートの調製

0℃ のメチル (4-ホルミルアミノフェニル) アセタート (4.31 g) を含む THF (20.0 mL) の攪拌溶液に、ボランジメチルスルフィド (8.61 mL、90.8 mmol)

mol) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 0 °C に冷却した。MeOH (15 mL) を慎重に添加し、得られた混合物を 3 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して表題化合物 (4.0 g、収率 73%、2 工程) を透明オイルとして得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 0.67 分; m/z 180.2 [M+H]⁺。

【0293】

実施例 72

[4-(アクリロイルメチルアミノ)フェニル]酢酸メチルエステルの調製

0 °C のメチル (4-メチルアミノフェニル) アセタート (4.00 g、22.3 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (7.78 mL、44.6 mmol) を含む DCM (20.0 mL) の溶液に、2-プロペノイルクロリド (2.18 mL、26.8 mmol) をゆっくり添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20.0 mL) を添加した。この混合物を DCM (10 mL) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.20 分; m/z 234.0 [M+H]⁺。

【0294】

実施例 73

[4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}-メチルアミノ)フェニル]酢酸メチルエステルの調製

[4-(アクリロイルメチルアミノ)フェニル]酢酸メチルエステル (約 22.3 mmol) および ビフェニル-2-イルカルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル (6.61 g、22.3 mmol) を含む EtOH (15.0 mL) の攪拌溶液を、一晩加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0-5% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (8.41 g、収率 71%、2 工程) を褐色の粘着性固体として得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.36 分; m/z 530.6 [M+H]⁺。

【0295】

実施例 74

[4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]プロピオニル}-メチルアミノ)フェニル]酢酸の調製

[4-({3-[4-(ビフェニル-2-イルカルバモイルオキシ)ピペリジン-1-イル]-プロピオニル}メチルアミノ)フェニル]酢酸メチルエステル (8.00 g、15.1 mmol) および 水酸化リチウム (1.81 g、75.5 mmol) を含む アセトニトリル (20.0 mL) および 水 (20.0 mL) の攪拌溶液を 60 °C で 3 時間加熱した。反応混合物の pH を、塩酸水溶液 (1 M) で pH 5 に調整し、混合物を DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0-20% MeOH を含む DCM) によって精製して、表題化合物 (6.7 g、収率 86%) をオフホワイト固体として得た。

LC-MS (方法 10-90) : Rt 2.17 分; m/z 516.4 [M+H]⁺。

【0296】

実施例 75

ビフェニル-2-イルカルバミン酸 1-{2-[(4-{ [2-(3-{ (R)-2-[(R)-2-(8-ベンジルオキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチルカルバモイル]メチル}フェニル)-メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルの調製

5-[(R)-2-{ (R)-2-[3-(2-アミノエチル)フェニル]-1-メチルエチルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]-8-ベンジルオキシ-1H-キノリン-2-オン (0.586 g、1.00 mmol)、[4-

10

20

30

40

50

({ 3 - [4 - (ビフェニル - 2 - イルカルバモイルオキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロピオニル } メチルアミノ) - フェニル] 酢酸 (0. 5 1 6 g , 1 . 0 0 m m o l) 、 W a n g 樹脂担持 2 - クロロピリジウムトリフラート (ポリマー支持向山試薬) (1 . 1 9 m m o l / g ロードニング ; 1 . 6 8 g , 2 . 0 0 m m o l) 、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 2 2 μ L , 3 . 0 0 m m o l) を含む D C M (5 . 0 0 m L) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 - 5 % M e O H を含む D C M) によって精製して、表題化合物 (4 1 2 m g 、収率 3 8 %) をオフホワイトオイルとして得た。

L C - M S (方法 1 0 - 9 0) : R t 2 . 6 5 分 ; m / z 1 0 8 3 . 8 [M + H] ⁺。

【 0 2 9 7 】

10

実施例 7 6

ビフェニル - 2 - イルカルバミン酸 1 - { 2 - [(4 - { [2 - (3 - { (R) - 2 - [(R) - 2 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチルアミノ] - プロピル } フェニル) エチルカルバモイル] メチル } - フェニル) メチルカルバモイル] エチル } ピペリジン - 4 - イルエステル の調製

乾燥窒素を、ビフェニル - 2 - イルカルバミン酸 1 - { 2 - [(4 - { [2 - (3 - { (R) - 2 - [(R) - 2 - (8 - ベンジルオキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) - 2 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - エチルアミノ] プロピル } フェニル) エチルカルバモイル] - メチル } フェニル) メチルカルバモイル] エチル } - ピペリジン - 4 - イルエステル (0 . 7 0 4 g , 0 . 6 5 0 m m o l) を含む E t O H (5 . 0 0 m L) の攪拌溶液に 3 分間バブリングし、次いで、炭素担持パラジウム (1 0 重量 % 、約 5 0 % 水 ; 0 . 2 8 9 g , 0 . 1 3 0 m m o l) を添加した。水素を反応混合物に 3 分間バブリングし、次いで、混合物を水素 (バルーン) 雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

L C - M S (方法 1 0 - 9 0) : R t 2 . 4 9 分 ; m / z 9 9 4 . 0 [M + H] ⁺。

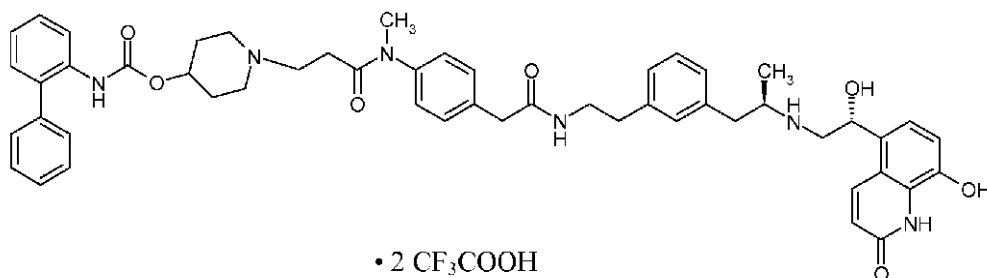
【 0 2 9 8 】

実施例 7 7

ビフェニル - 2 - イルカルバミン酸 1 - { 2 - [(4 - { [2 - (3 - { (R) - 2 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチルアミノ] プロピル } フェニル) - エチルカルバモイル] メチル } フェニル) メチルカルバモイル] エチル } ピペリジン - 4 - イルエステルジトリフルオロ酢酸塩 (化合物 I - 8 6) の調製

【 0 2 9 9 】

【 化 3 5 】



40

ビフェニル - 2 - イルカルバミン酸 1 - { 2 - [(4 - { [2 - (3 - { (R) - 2 - [(R) - 2 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ) - 2 - (8 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル) エチルアミノ] - プロピル } フェニル) エチルカルバモイル] メチル } フェニル) メチルカルバモイル] エチル } ピペリジン - 4 - イルエステル (約 0 . 6 5 m m o l) およびトリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (

50

184 μ L、1.13 mmol)を含むDCM (3.00 mL)の溶液を、80℃で10分間マイクロ波で処理した(300ワット)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をHPLC (方法10-50)によって精製して、表題化合物(24.7 mg、収率4%、2工程)を白色固体として得た。

LC-MS (方法10-90) : Rt 1.78分 ; m/z 879.8 [M+H]⁺。

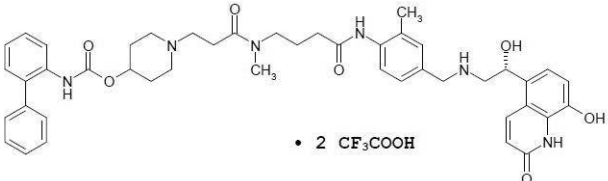
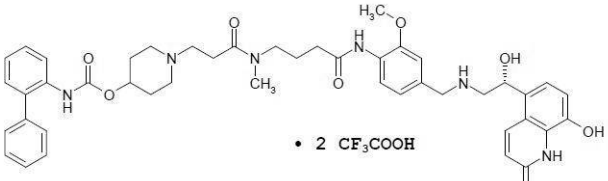
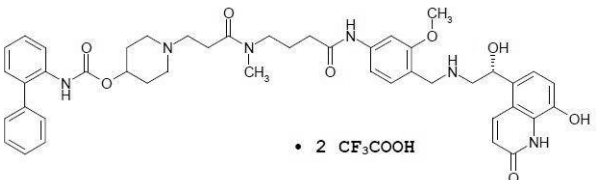
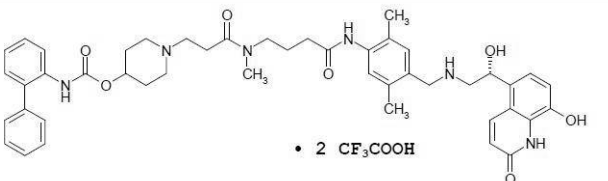
【0300】

前の実施例で使用した出発物質の修正または類似の手順の使用により、表IIに示す化合物を調製した。

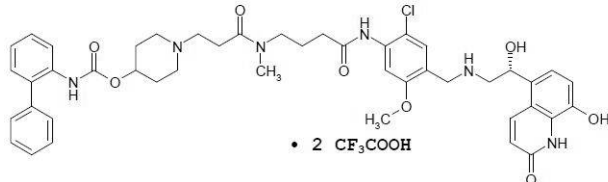
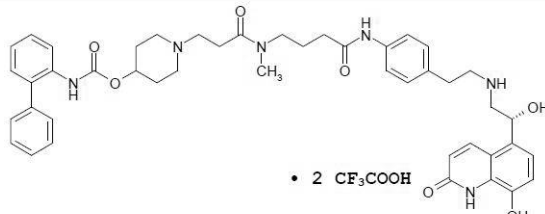
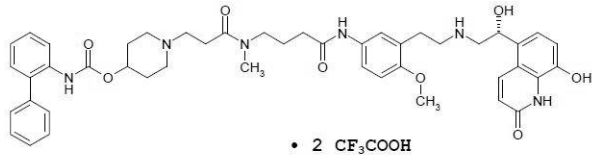
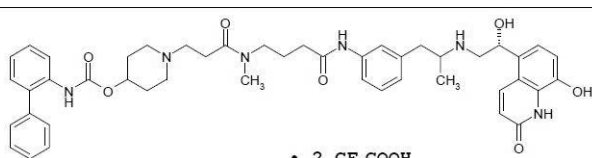
【0301】

【表 2 - 1】

表 I I

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
78	I-2	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-2-メチルフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	39 mg Rt 2.94分; m/z 789.6
79	I-3	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-2-メトキシフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	14 mg Rt 2.90分; m/z 805.8
80	I-4	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-3-メトキシフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	9 mg Rt 3.18分; m/z 805.6
81	I-5	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	50 mg Rt 2.20分; m/z 803.6

【表 2 - 2】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
82	I-6	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(2-クロロ-4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]エチル}-5-メトキシフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	20 mg Rt 2.15分; m/z 839.6
83	I-8	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{2-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]エチル}-フェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	144 mg Rt 2.77分; m/z 789.6
84	I-9	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{2-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]エチル}-4-メトキシフェニルカルバモイル)-プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	29 mg Rt 2.81分; m/z 819.6
85	I-10	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{2-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}-フェニルカルバモイル)プロピル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	38 mg Rt 2.93分; m/z 803.6

【0303】

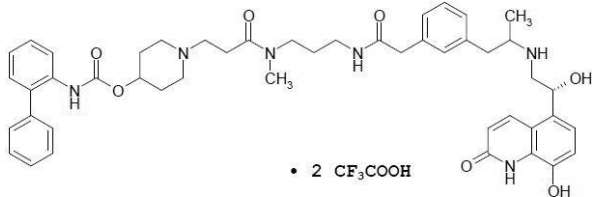
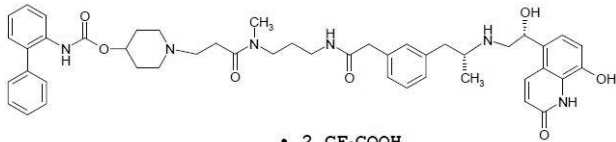
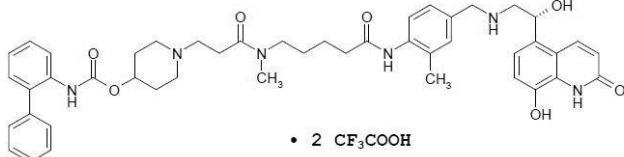
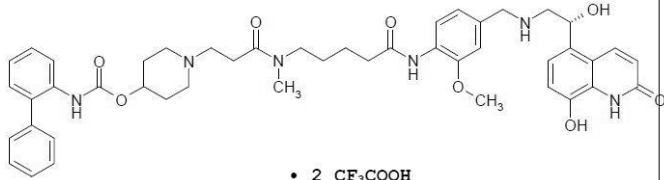
10

20

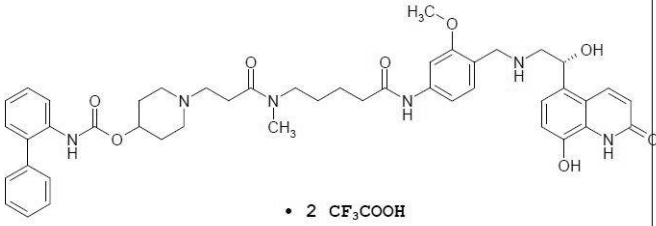
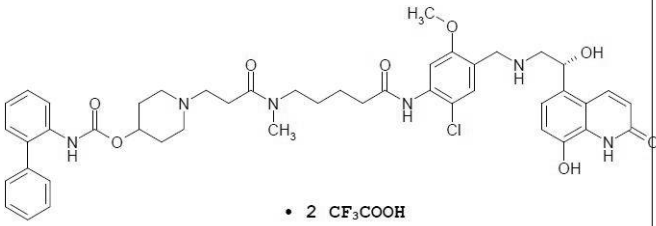
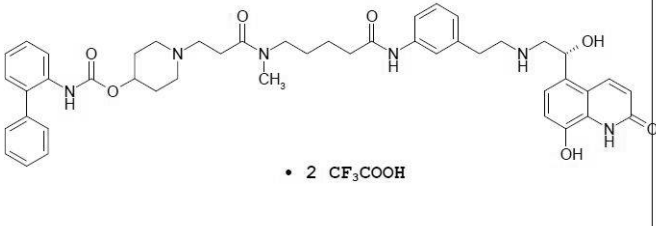
30

40

【表 2 - 3】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
86	I-11	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[2-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]プロピル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	35 mg Rt 2.95分; m/z 817.8
87	I-12	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]プロピル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 2.23分; m/z 817.6
88	I-15	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2-メチルフェニルカルバモイル)ブチル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	43 mg Rt 2.81分; m/z 803.6
89	I-16	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2-メトキシフェニルカルバモイル)-ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 2.18分; m/z 819.8

【表 2 - 4】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
90	I-17	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-3-メトキシフェニルカルバモイル)-ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	85 mg Rt 2.18分; m/z 819.8
91	I-19	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(2-クロロ-4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-5-メトキシフェニルカルバモイル)-ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	30 mg Rt 3.52分; m/z 853.4
92	I-20	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(3-{2-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)ブチル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	53 mg Rt 2.84分; m/z 803.6

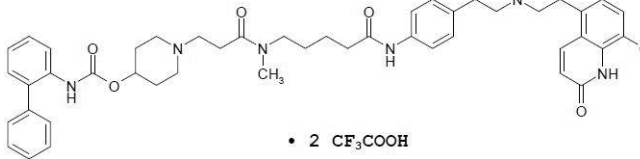
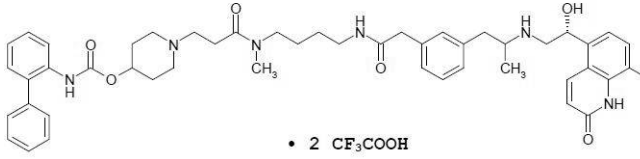
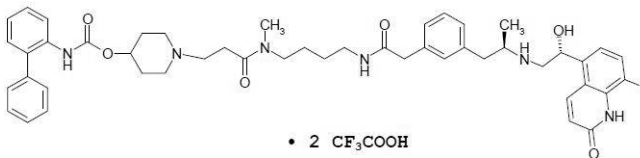
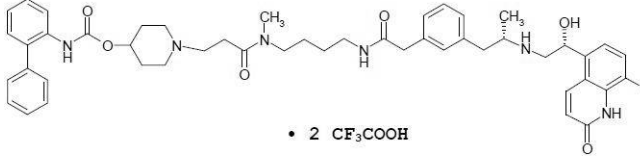
【0305】

10

20

30

【表 2 - 5】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
93	I-21	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-([4-(4-(2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)ブチル}メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	46 mg Rt 2.82分; m/z 803.6
94	I-22	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-([4-[2-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]ブチル)-メチルカルバモイル}エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	25 mg Rt 2.95分; m/z 831.8
95	I-23	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-([4-[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]ブチル}メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 2.26分; m/z 831.6
96	I-24	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-([4-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]ブチル}メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	4 mg Rt 4.34分; m/z 831.4

【0306】

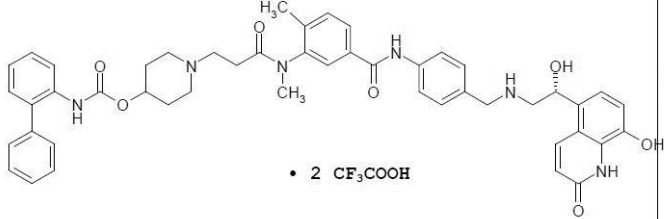
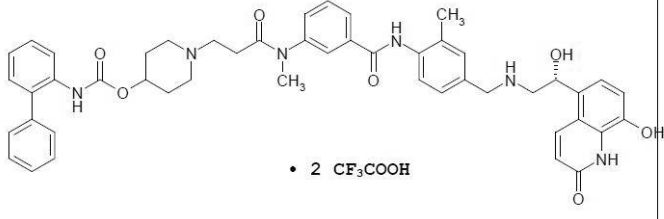
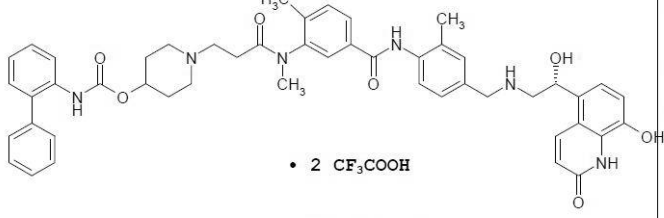
10

20

30

40

【表 2 - 6】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
97	I-26	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}フェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	21 mg Rt 2.78分; m/z na
98	I-27	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2-メチルフェニルカルバモイル)フェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	92 mg Rt 2.66分; m/z 823.6
99	I-28	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2-メチルフェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	37 mg Rt 3.07分; m/z 837.5

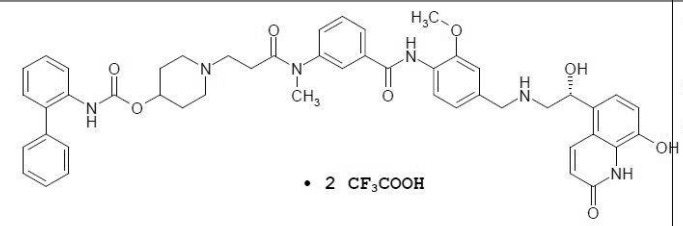
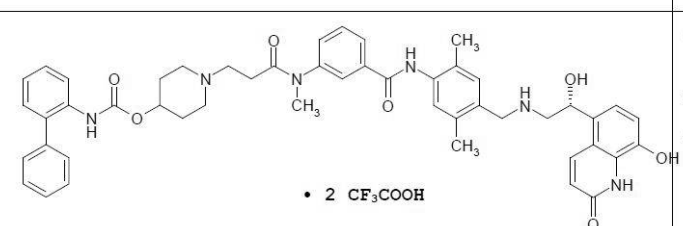
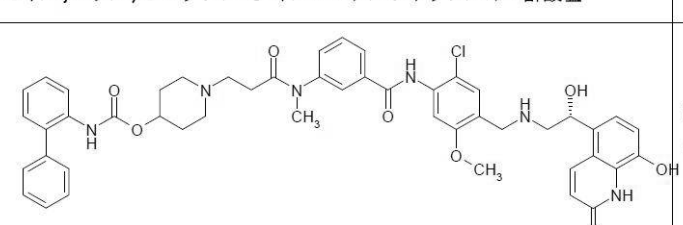
【0307】

10

20

30

【表 2 - 7】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
100	I-29	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2-メトキシフェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	28 mg Rt 2.76分; m/z 839.4
101	I-30	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	29 mg Rt 3.51分; m/z 837.5
102	I-31	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(2-クロロ-4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-5-メトキシフェニルカルバモイル)-フェニル]メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	45 mg Rt 3.42分; m/z 873.6

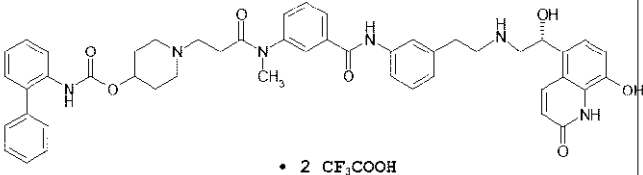
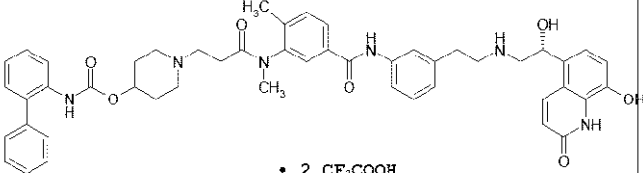
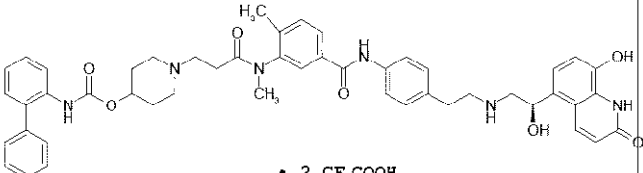
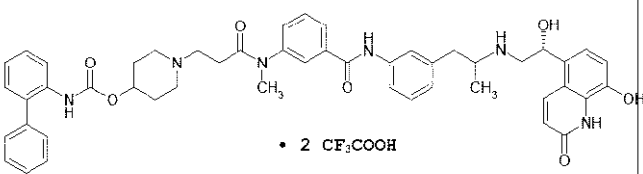
【0308】

10

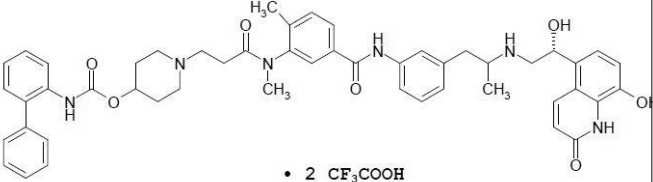
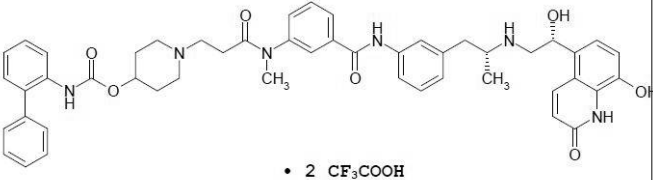
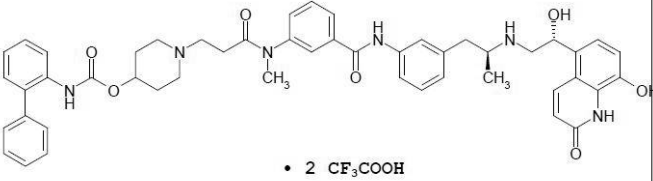
20

30

【表 2 - 8】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
103	I-32	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル}フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	31 mg Rt 2.92分; m/z 823.5
104	I-33	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	48 mg Rt 3.21分; m/z 837.5
105	I-35	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	56 mg Rt 3.15分; m/z 837.4
106	I-36	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル}フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	20 mg Rt 3.16分; m/z 837.4

【表 2 - 9】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
107	I-37	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	13 mg Rt 3.10分; m/z 851.6
108	I-38	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 4.15分; m/z 837.5
109	I-39	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	28 mg Rt 2.12分; m/z 837.8

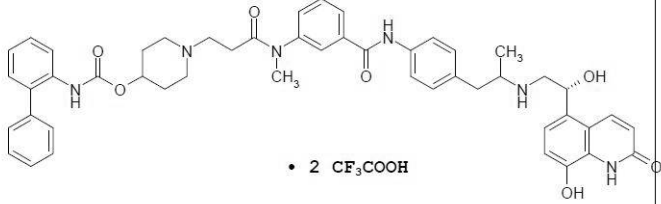
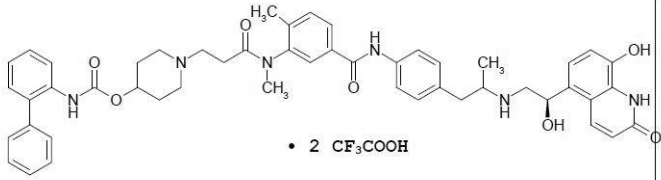
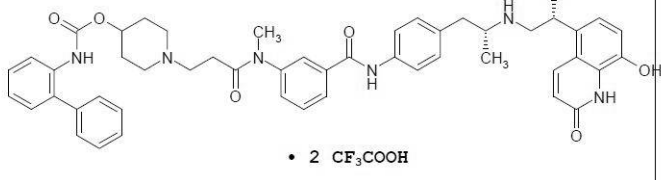
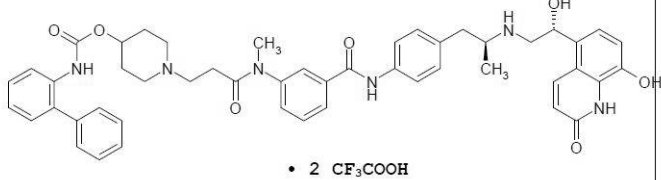
【0310】

10

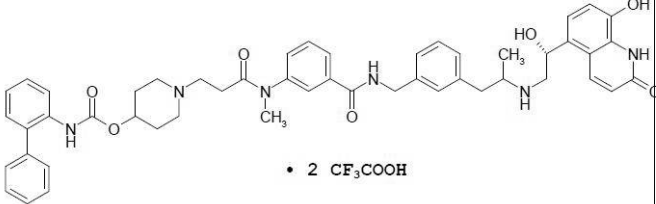
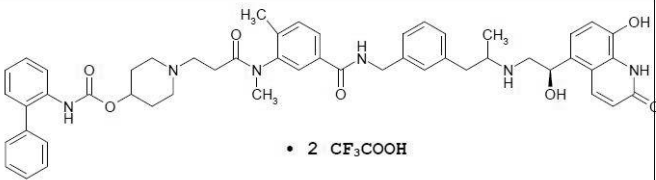
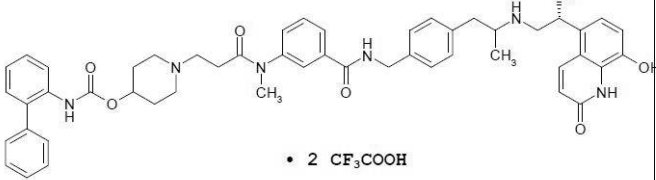
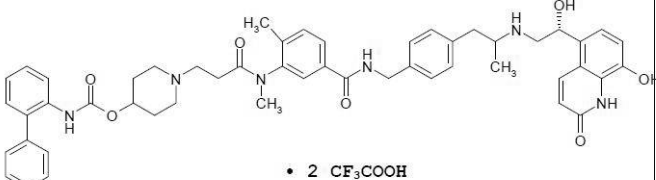
20

30

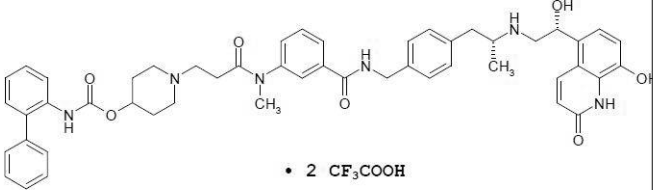
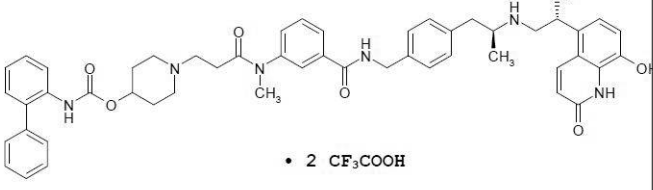
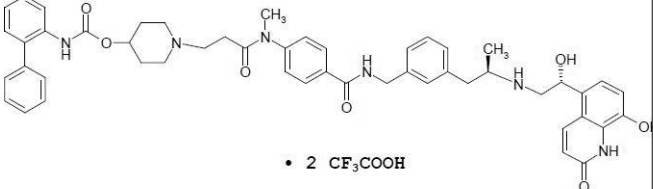
【表 2 - 1 0】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
110	I-40	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 3.06分; m/z 837.5
111	I-41	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステル	13 mg Rt 3.26分; m/z 851.3
112	I-42	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 3.64分; m/z 837.6
113	I-43	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	39 mg Rt 3.51分; m/z 837.5

【表 2 - 1 1】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
114	I-44	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	11 mg Rt 3.20分; m/z 851.5
115	I-45	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 3.20分; m/z 865.5
116	I-46	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	6 mg Rt 3.11分; m/z 851.6
117	I-47	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)-2-メチルフェニル]-メチルカルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	19 mg Rt 3.30分; m/z 865.7

【表 2 - 1 2】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
118	I-48	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	41 mg Rt 3.47分; m/z 851.5
119	I-49	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[3-(4-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	108 mg Rt 3.58分; m/z 851.6
120	I-50	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(3-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	6 mg Rt 2.35分; m/z 851.4

【0 3 1 3】

【表 2 - 1 3】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
121	I-51	 • 2 CF ₃ COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-{[4-(3-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)フェニル]メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	6 mg Rt 2.33分; m/z 851.4
122	I-52	 • 2 CF ₃ COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[2-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]フェニル}メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	11 mg Rt 3.31分; m/z 851.6
123	I-53	 • 2 CF ₃ COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[2-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]フェニル}メチル-カルバモイル}エチル)ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	11 mg Rt 3.17分; m/z 851.4

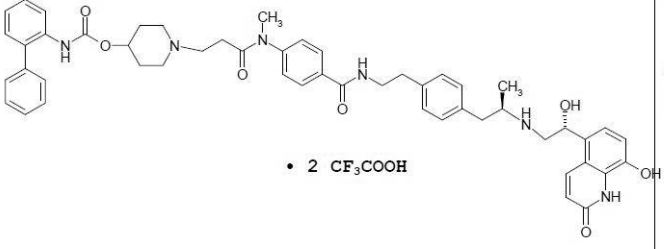
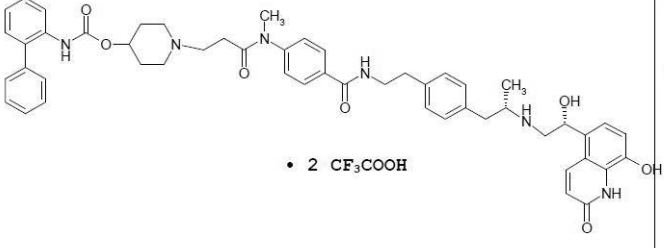
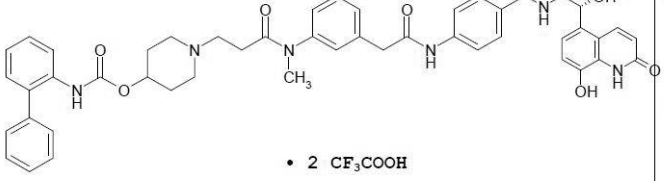
【0 3 1 4】

10

20

30

【表 2 - 1 5】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
127	I-57	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[2-(4-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチルカルバモイル]フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 4.38分; m/z 865.4
128	I-58	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[2-(4-{(S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチルカルバモイル]フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	4 mg Rt 4.56分; m/z 865.5
129	I-59	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[4-{[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}フェニルカルバモイル)メチル]フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	65 mg Rt 2.02分; m/z 823.6

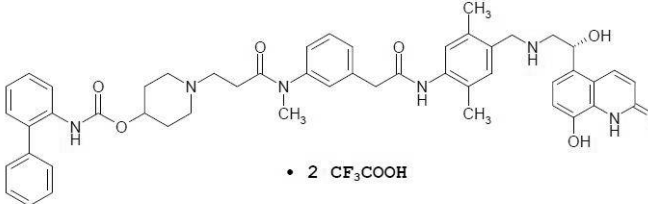
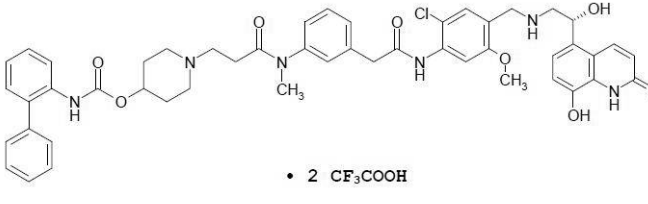
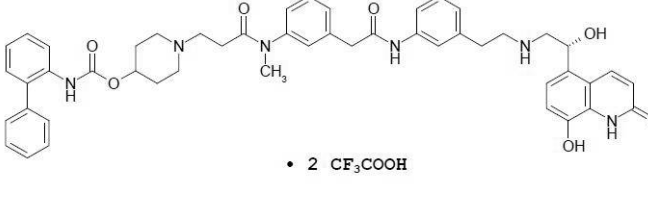
10

20

30

【0 3 1 6】

【表 2 - 1 6】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
130	I-60	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[(4-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}-2,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-メチル]フェニル}メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	28 mg Rt 2.05分; m/z 851.6
131	I-61	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[(2-クロロ-4-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]メチル}-5-メトキシフェニルカルバモイル)-メチル]フェニル}メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステル	41 mg Rt 2.32分; m/z 887.6
132	I-62	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[(3-[2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)メチル]フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	42 mg Rt 2.05分; m/z 837.4

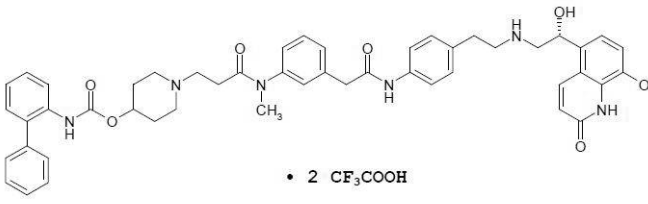
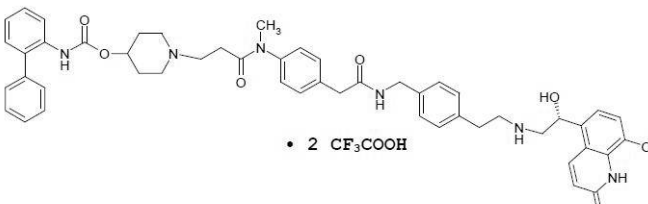
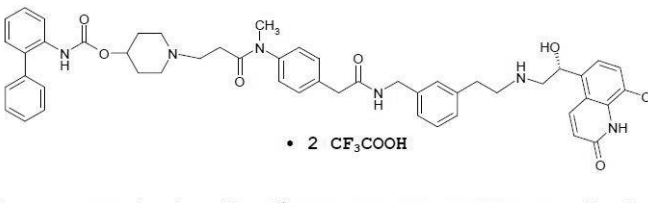
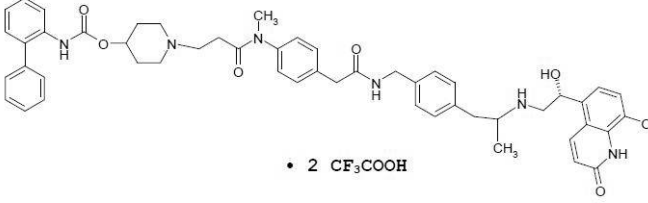
10

20

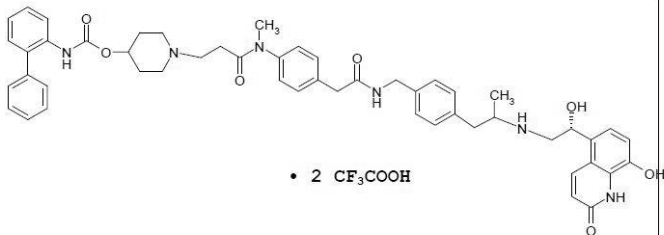
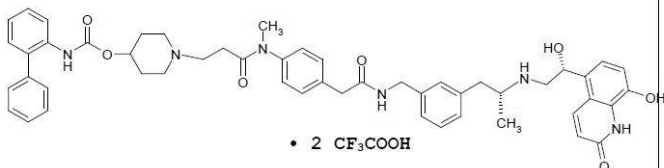
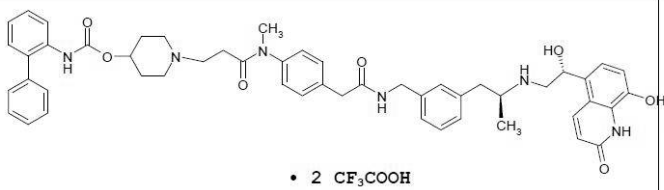
30

【0 3 1 7】

【表 2 - 1 7】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
133	I-63	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({3-[4-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニルカルバモイル)メチル}フェニル)-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	34 mg Rt 2.02分; m/z 837.4
134	I-64	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[4-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}ベンジルカルバモイル)メチル}フェニル)-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	na Rt 2.29分; m/z 851.6
135	I-65	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[3-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}ベンジルカルバモイル)メチル}フェニル)-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 2.33分; m/z 851.6
136	I-66	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[4-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)メチル}フェニル)-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	na Rt 3.57分; m/z 865.7

【表 2 - 1 8】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
137	I-67	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)メチル]フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	15 mg Rt 3.70分; m/z 865.4
138	I-68	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[(3-{ (R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)メチル]-フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 4.41分; m/z 865.6
139	I-69	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-({4-[(3-{ (S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}ベンジルカルバモイル)メチル]-フェニル}-メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 4.50分; m/z 865.6

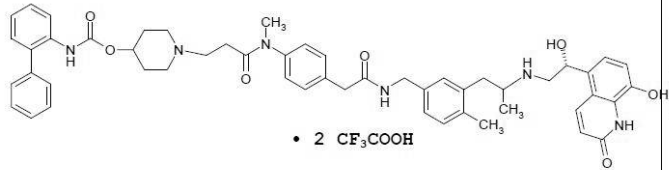
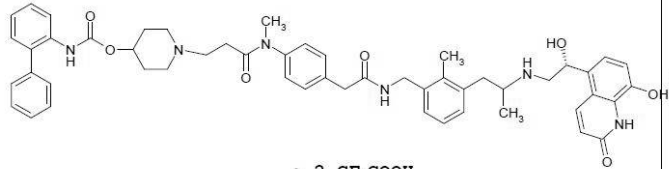
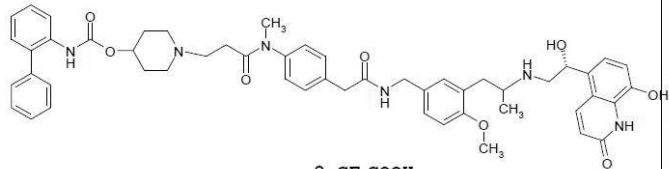
【0 3 1 9】

10

20

30

【表 2 - 1 9】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
140	I-70	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-((4-[(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}-4-メチルベンジルカルバモイル)メチル]-フェニル)メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	2 mg Rt 4.14分; m/z 879.6
141	I-71	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-((4-[(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}-2-メチルベンジルカルバモイル)メチル]-フェニル)メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 2.37分; m/z 879.6
142	I-72	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-((4-[(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}-4-メトキシベンジルカルバモイル)メチル]-フェニル)メチルカルバモイル)エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	2 mg Rt 4.24分; m/z 895.7

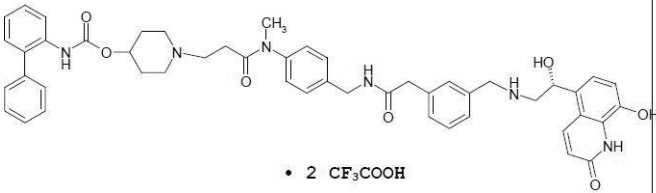
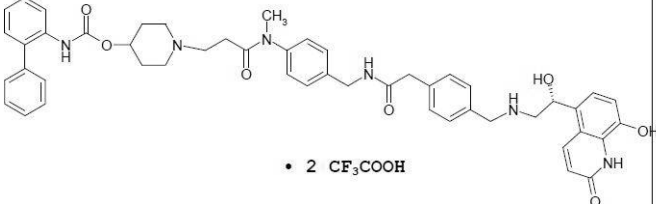
【 0 3 2 0 】

10

20

30

【表 2 - 2 0】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
143	I-73	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-((4-[4-フルオロ-3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}-ペンシルカルバモイル)メチル}フェニル)メチルカルバモイル)-エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	3 mg Rt 4.14分; m/z 883.6
144	I-74	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-[4-[2-(3-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	15 mg Rt 3.23分; m/z 837.5
145	I-75	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-[4-[2-(4-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル]ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 3.63分; m/z 837.5

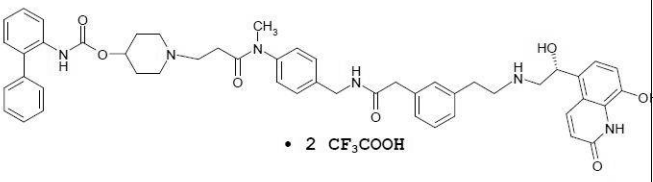
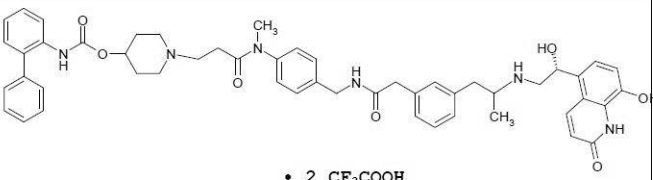
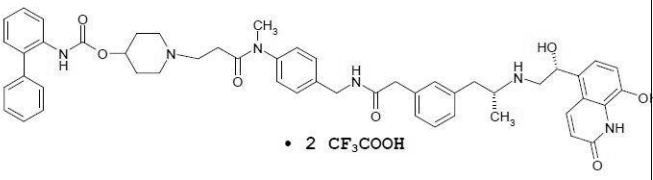
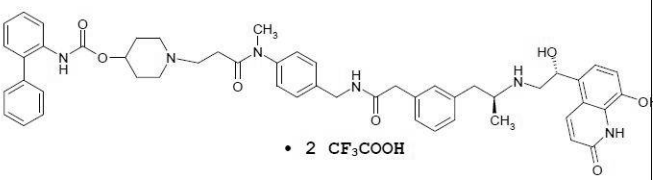
【0 3 2 1】

10

20

30

【表 2 - 2 1】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
146	I-76	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2- (3-{2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]エチル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}フェニル)-メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	0.6 mg Rt 3.56分; m/z 851.4
147	I-77	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2- (3-{2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	15 mg Rt 4.31分; m/z 865.3
148	I-78	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2- (3-{ (R)-2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 3.73分; m/z 865.5
149	I-79	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2- (3-{ (S)-2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 3.50分; m/z 865.5

【0 3 2 2】

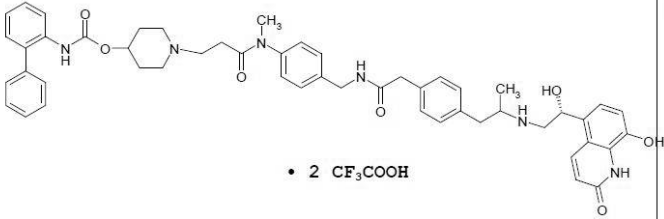
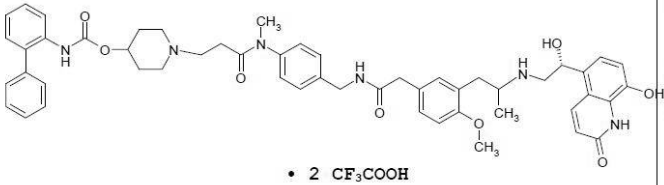
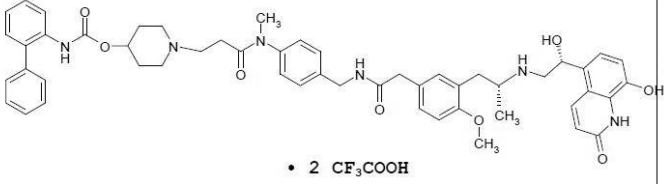
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
150	I-80	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(4-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg
151	I-81	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}-4-メトキシフェニル)アセチルアミノ]メチル}フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 3.78分; m/z 895.5
152	I-82	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(3-{(R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}-4-メトキシフェニル)アセチルアミノ]メチル}フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 3.78分; m/z 895.6

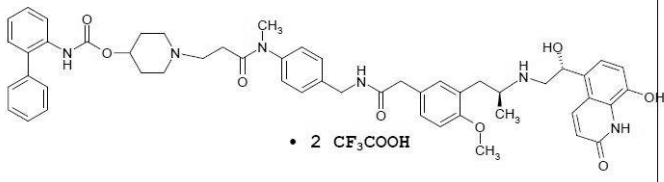
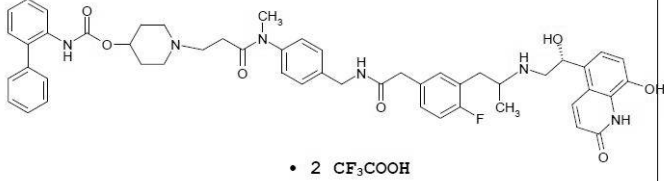
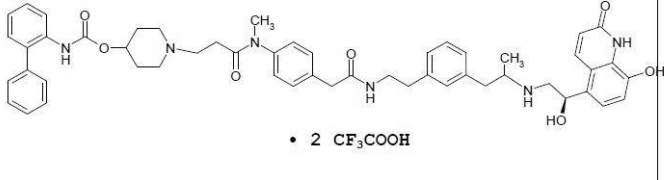
【0 3 2 3】

10

20

30

【表 2 - 2 3】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
153	I-83	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(3-{ (S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}-4-メトキシフェニル)アセチルアミノ]-メチル}フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 3.02分; m/z 895.6
154	I-84	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(4-フルオロ-3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)アセチルアミノ]-メチル}フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	15 mg Rt 3.50分; m/z 883.6
155	I-85	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチルカルバモイル]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 3.05分; m/z 879.8

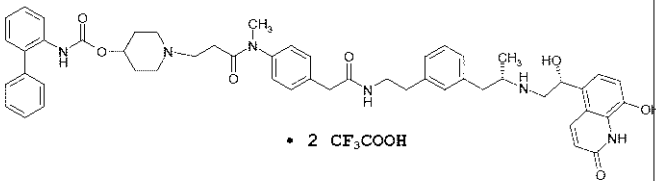
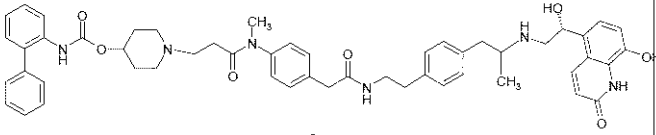
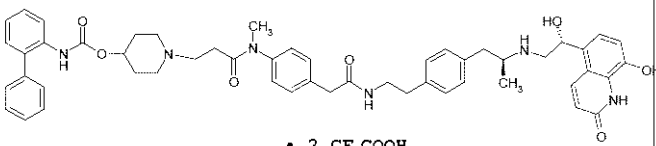
【0 3 2 4】

10

20

30

【表 2 - 2 4】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
156	I-87	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-[4-[2-(3-((S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]-プロピル)-フェニル)エチルカルバモイル]-メチル]フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	5 mg Rt 4.45分; m/z 879.6
157	I-88	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-[4-[2-(4-((R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル)-フェニル)エチルカルバモイル]メチル]-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 3.03分; m/z 879.6
158	I-89	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-[2-[4-[2-(4-((S)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル)-フェニル)エチルカルバモイル]メチル]-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	8 mg Rt 4.53分; m/z 879.5

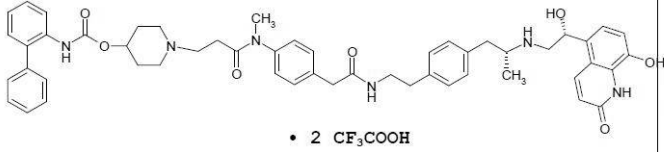
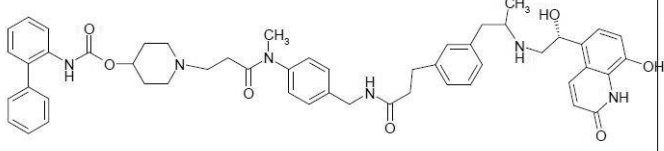
【0 3 2 5】

10

20

30

【表 2 - 2 5】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
159	I-90	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2-(4-{ (R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)エチルカルバモイル]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	10 mg Rt 2.36分; m/z 879.6
160	I-91	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [3-(3-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]プロピル}フェニル)プロピオニルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	20 mg Rt 3.61分; m/z 879.6
161	I-92	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [3-(3-{ (R)-2-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)エチルアミノ]プロピル}フェニル)プロピオニルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	7 mg Rt 4.52分; m/z 879.7

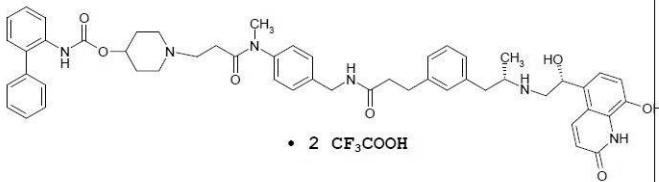
【 0 3 2 6】

10

20

30

【表 2 - 2 6】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
162	I-93	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [3- (3-{ (S)-2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル } フェニル) プロピオニルアミノ] メチル } -フェニル) メチルカルバモイル] エチル } ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	4 mg Rt 4.24分; m/z 879.7
163	I-94	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2- (5-{2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) -エチルアミノ] プロピル } -2-メトキシフェニル) アセチルアミノ] -メチル } フェニル) メチルカルバモイル] エチル } ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	15 mg Rt 3.39分; m/z 895.5
164	I-95	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-{2-[(4-{ [2- (2-フルオロ-5-{2- [(R)-2-ヒドロキシ-2- (8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル) エチルアミノ] プロピル } フェニル) -アセチルアミノ] -メチル } フェニル) メチルカルバモイル] エチル } -ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	12 mg Rt 4.10分; m/z 883.5

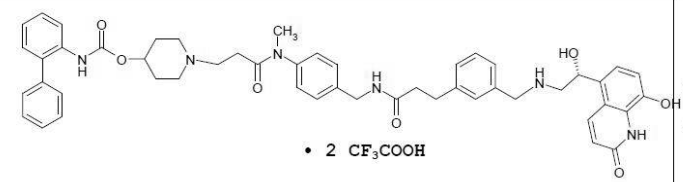
【 0 3 2 7】

10

20

30

【表 2 - 2 7】

実施例 番号	ID 番 号	化合物	量/ LC-MS ¹
165	I-96	 • 2 CF₃COOH ビフェニル-2-イルカルバミン酸1-(2-[(4-{ [3-(3-{ [(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-5-イル)-エチルアミノ]メチル}フェニル)プロピオニルアミノ]メチル}-フェニル)メチルカルバモイル]エチル}ピペリジン-4-イルエステルジトリフルオロ酢酸塩	3 mg Rt 4.34分; m/z 851.4

¹単離量（粗または純粋）をミリグラムで示す；R t = 保持時間（分）；LC-MS：m / z の実測値、典型的には [M+H]⁺；n a = 該当なし。

生物学的アッセイおよび調製

実施例 A

ヒト M₁、M₂、M₃、および M₄ ムスカリン受容体を発現する細胞由来の細胞培養および膜調製

クローン化したヒト hM₁、hM₂、hM₃、および hM₄ ムスカリン受容体サブタイプをそれぞれ安定に発現する CHO 細胞株を、10% FBS および 250 μg/mL ジェネテシンを補足したハムの F-12 培地中でコンフルエント付近まで成長させた。細胞を 5% CO₂ で 37℃ のインキュベーター中で成長させ、2 mM EDTA を含む dPBS を使用してリフトした。細胞を 650 × g で 5 分間の遠心分離で回収し、細胞ペレットを -80℃ で冷凍保存するか、使用直前に膜を調製した。

【0328】

膜調製のために、細胞ペレットを溶解緩衝液に再懸濁し、Polytron PT-2 100 組織粉砕機 (Kinematica AG; 20 秒 × 2 バースト) を使用してホモジナイズした。粗膜を、4℃ の 40,000 × g で 15 分間遠心分離した。次いで、膜ペレットを再懸濁緩衝液を使用して再懸濁し、Polytron 組織粉砕機を使用して再度ホモジナイズした。

【0329】

膜懸濁液のタンパク質濃度を、Lowry et al., 1951, Journal of Biochemistry, 193, 265 に記載の方法によって決定した。全ての膜を等分して -80℃ で冷凍保存するか直ちに使用した。

【0330】

調製済の hM₅ 受容体膜のアリコートは PerkinElmer, Inc. (Wellesley, MA) から購入し、使用するまで -80℃ で保存した。

【0331】

実施例 B

ムスカリン受容体についての放射性リガンド結合アッセイ

クローン化ムスカリン受容体についての放射性リガンド結合アッセイを、96 ウェルマイクロタイタープレート中で総アッセイ体積 100 μL にて行った。hM₁、hM₂、hM₃、hM₄、または hM₅ ムスカリンサブタイプのいずれかを安定に発現する CHO 細胞膜を、アッセイ緩衝液で以下の特異的な標的タンパク質濃度 (μg/ウェル) に希釈した：hM₁ について 10 μg、hM₂ について 10~15 μg、hM₃ について 10~20 μg、hM₄ について 10~20 μg、および hM₅ について 10~12 μg (類似の

10

20

30

40

50

シグナル (c p m) を得るため)。膜を、アッセイプレートへの添加前に P o l y t r o n 組織粉碎機を使用して短時間 (10 秒間) ホモジナイズした。

【0332】

放射性リガンドの K_D 値の決定のための飽和結合研究を、L - [N - メチル - 3H] スコポラミンメチルクロリド ($[^3H]$ - NMS) (TRK 666, 84.0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, England) を 0.001 nM ~ 20 nM の範囲の濃度で使用して行った。

【0333】

試験化合物の K_i 値決定のための置換アッセイを、1 nM の $[^3H]$ - NMS および 11 種の異なる試験化合物濃度を使用して行った。試験化合物を希釈緩衝液で濃度 400 μ M に最初に溶解し、次いで、希釈緩衝液を用いて 10 pM ~ 100 μ M の範囲の最終濃度に連続的に 5 倍希釈した。アッセイプレートへの添加の順序および添加体積は以下であった: 25 μ L 放射性リガンド、25 μ L 希釈試験化合物、および 50 μ L 膜。アッセイプレートを、37 °C で 6 時間インキュベートした。1 % BSA で前処理した GF/B グラスファイバーフィルタープレート (PerkinElmer, Inc.) での迅速な濾過によって結合反応を停止させた。フィルタープレートを洗浄緩衝液 (10 mM HEPES) で 3 回リンスして、非結合の放射能を除去した。次いで、プレートを風乾し、50 μ L Microscint-20 液体シンチレーション液 (PerkinElmer, Inc.) を各ウェルに添加した。次いで、プレートを、PerkinElmer Topcount 液体シンチレーションカウンター (PerkinElmer, Inc.) で計数した。

【0334】

結合データを、一部位競合モデルを使用した GraphPad Prism ソフトウェアパッケージ (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) での非線形回帰分析によって分析した。試験化合物の K_i 値を、チェンーブルソフの式を使用して放射性リガンドの実測の IC_{50} 値および K_D 値から計算した (Cheng Y; Prusoff WH. (1973) Biochemical Pharmacology, 22 (23): 3099-108)。 K_i 値を pK_i 値に変換して、幾何平均および 95 % 信頼区間を決定した。次いで、これらの要約統計量を、データ報告のために K_i 値に戻した。

【0335】

このアッセイでは、 K_i 値が低いほど試験化合物の受容体に対する結合親和性が高いことを意味する。本発明の化合物の hM_3 受容体結合 (K_i) データを表 III に示す。

【0336】

実施例 C

ヒト β_1 、 β_2 、または β_3 アドレナリン作動性受容体を発現する細胞由来の細胞培養および膜調製

クローン化したヒト β_1 および β_2 アドレナリン作動性受容体を安定に発現するヒト胚腎臓 (HEK-293) 細胞株またはクローン化したヒト β_3 アドレナリン作動性受容体を安定に発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株を、500 μ g/mL ジェネテシンの存在下で 10 % FBS を有する DMEM 培地または Ham F-12 培地中でコンフルエンスに付近まで成長させた。細胞単層を、2 mM EDTA を含む PBS でリフトした。細胞を、1,000 rpm での遠心分離によってペレット化し、細胞ペレットを -80 °C で冷凍保存するか、使用するために膜を直ちに調製した。

【0337】

β_1 および β_2 受容体を発現する膜の調製のために、細胞ペレットを溶解緩衝液 (10 mM HEPES / HCl, 10 mM EDTA, 4 °C で pH 7.4) に再懸濁し、tight のペストルを使用したダウンス型ガラスホモジナイザー (30 ストローク) を使用して氷上でホモジナイズした。

【0338】

プロテアーゼ感受性がより高い β_3 受容体を発現する膜のために、細胞ペレットを、50mL緩衝液(Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)あたり1錠の「完全プロテアーゼインヒビターカクテル錠(2mM EDTA含有)」を補足した溶解緩衝液(10mMトリス/HCl、pH7.4)中でホモジナイズした。ホモジネートを20,000×gで遠心分離し、得られたペレットを、本明細書中に記載の再懸濁および遠心分離によって溶解緩衝液で1回洗浄した。次いで、最終ペレットを、氷冷結合アッセイ緩衝液(75mMトリス/HCl(pH7.4)、12.5mM MgCl₂、1mM EDTA)に再懸濁した。

【0339】

膜懸濁液のタンパク質濃度を、Lowry et al., 1951, Journal of Biological Chemistry, 193, 265およびBradford, Analytical Biochemistry, 1976, 72, 248-54に記載の方法によって決定した。全ての膜を等分して-80℃で冷凍保存するか直ちに使用した。

【0340】

実施例D

アドレナリン作動性受容体アゴニストの潜在性を決定するためのアッセイ

cAMPアッセイを、製造者の説明書にしたがって、[¹²⁵I]-cAMP(NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)を用いたFlashplateアデニルシクラーゼ活性化アッセイシステムを使用した放射免疫アッセイ形式にて行った。このアッセイのために、クローン化したヒト β_1 または β_2 受容体を安定に発現するHEK-293細胞株を、10%FBSおよびジェネテシン(500μg/mL)を補足したDMEM中でコンフルエンス付近まで成長させたか、クローン化したヒト β_3 アドレナリン作動性受容体を安定に発現するCHO-K1細胞株を、10%FBSおよびジェネテシン(250μg/mL)を補足したハムF-12培地中でコンフルエンス付近まで成長させた。細胞をPBSでリンスし、2mM EDTAまたはトリプシン-EDTA溶液(0.05%トリプシン/0.53mM EDTA)を含むdPBS(ダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水、CaCl₂およびMgCl₂なし)中で分離した。コールター細胞カウンターでの細胞の計数後、細胞を1,000rpmでの遠心分離によってペレット化し、室温に予め加温したIBMX(PerkinElmerキット)を含む刺激緩衝液で $1.6 \times 10^6 \sim 2.8 \times 10^6$ 細胞/mLの濃度に再懸濁した。約40,000~80,000細胞/ウェルをこのアッセイで使用した。試験化合物(10mMを含むDMSO)を、Beckman Biomek-2000において0.1%BSAを含むPBSで希釈し、100μM~1pMの範囲の11種の異なる濃度で試験した。反応物を37℃で10分間インキュベートし、[¹²⁵I]-cAMPを含む100μLの冷検出緩衝液(NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)の添加によって反応停止させた。cAMPの産生量(pmol/ウェル)を、製造者のユーザーマニュアルに記載のように、サンプルおよびcAMP標準について認められた数に基づいて計算した。

【0341】

GraphPad Prismソフトウェアパッケージ(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)を使用したS字式を用いた非線形回帰分析によってデータを分析した。チェン-プルソフの式(Cheng Y, and Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 23, 3099-108)を使用して、EC₅₀値を計算した。

【0342】

このアッセイでは、EC₅₀値が低いほど試験化合物が試験した受容体に対する機能活性が高いことを意味する。本発明の化合物についてのh β_2 有効性(EC₅₀)データを表IIIに示す。

10

20

30

40

50

【0343】

実施例 E

アイントフォーフェンアッセイ

このアッセイは、試験化合物がラットにおけるメタコリン (MCh) 誘導性気管支狭窄に対して気管支保護を示す能力を測定する。

【0344】

雄 Sprague-Dawley ラット (Harlan, Indianapolis, IN) (体重 200 g と 350 g との間) を、全研究のために使用した。

【0345】

試験化合物またはビヒクル (滅菌脱イオン水) を、パイ型吸入チャンバー (R+S Models, San Carlos, CA) において投与溶液 5 mL を使用して吸入 (IH) によって 10 分間にわたって投与した。ラットを、圧力 22 psi で Bioblend (5% CO₂ / 95% 大気) によって駆動された LC Star 噴霧器セットモデル 22 F51 (PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) から発生したエアロゾルに曝露した。他で示さない限り、ラットに 100 µg の試験化合物を投与した。

【0346】

所定の時点で、ラットを、120 mg/kg イナクチン (チオブタバルビタール) の腹腔内 (IP) 注射を使用して麻酔した。動物が物理的刺激 (例えば、つま先のつねり) に応答する場合、補足用量 (40 mg/kg、IP) を投与した。手術部位の毛を剃り、頸部の腹側面の 1~2 cm を正中切開した。頸静脈を単離し、MCh を IV 注入するための生理食塩水を充填したポリエチレンカテーテル (PE-50) を挿入した。気管を切り離し、14G ニードル (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL) をカニューレ挿入した。気管カニューレの留置後、各ラットを、1 mL/100 g 体重 (しかし、2.5 mL 体積を超えない) の一回拍出量および 90 ストローク/分の速度に設定した人工呼吸器 (Model 683, Harvard Apparatus, Inc., MA) を使用して換気した。Tコネクタを、Biopac (TSD 137C) 前置増幅器に接続した Biopac トランスデューサを使用して通気圧 (VP) の変化を測定できるように人工呼吸器の呼気管に沿って配置した。温熱パッドを使用して、体温を 37 °C に維持した。

【0347】

VP の変化を、Acknowledge データ収集ソフトウェア (Santa Barbara, CA) を使用して記録した。ベースライン値を、少なくとも 2.5 分間収集した。次いで、ラットを、40 および 80 µg/kg の MCh の非累積的静脈内 (IV) 注入を使用して曝露した。MCh を、2 mL/kg/分の速度で 2 回の MCh 投与の間に 2 分間の間隔をあけてシリンジポンプ (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) から 2.5 分間静脈内注入した。処置した動物における通気圧 (cm H₂O) の変化を、コントロール動物に対する MCh 応答の阻害%として示す。

【0348】

他の気管支収縮剤 (ヒスタミンおよびアセチルコリンなど) を、このアッセイで MCh の代わりに使用することができる。さらに、ラットの代わりにモルモットを使用することができる。

【0349】

このアッセイでは、MCh 応答のより高い阻害%は、試験化合物からより高い気管支保護効果が得られることを示す。24 時間で 30% 以上の阻害は、作用持続時間が長いことを示す。本発明の化合物についての気管支保護データを、表 III に示す。

【0350】

【表 3 - 1】

表 I I I

ID 番号	hM ₃ K _i (nM) ¹	hβ ₂ EC ₅₀ (nM) ²	24時間での 気管支 保護 ³	ID 番号	hM ₃ K _i (nM) ¹	hβ ₂ EC ₅₀ (nM) ²	24時間での 気管支 保護 ³
I-1	0.1	3	nd	I-2	0.1	1	なし
I-3	0.1	1	あり	I-4	0.1	2	あり
I-5	0.1	1	あり	I-6	0.1	1	あり
I-7	0.1	1	あり	I-8	0.1	1	あり
I-9	0.1	6	nd	I-10	0.1	1	あり
I-11	0.1	1	あり	I-12	0.1	1	なし
I-13	0.1	1	あり	I-14	0.1	1	あり
I-15	0.1	1	あり	I-16	0.1	1	あり
I-17	0.1	1	あり	I-18	0.1	1	あり
I-19	0.1	1	あり	I-20	0.1	1	あり
I-21	0.1	1	あり	I-22	0.1	1	あり
I-23	0.1	1	あり	I-24	0.1	1	あり
I-25	0.1	1	あり	I-26	0.2	1	あり
I-27	0.1	1	なし	I-28	0.2	1	なし
I-29	0.1	1	なし	I-30	0.2	1	なし
I-31	0.2	1	あり	I-32	0.1	1	なし
I-33	0.2	1	なし	I-34	0.1	1	あり
I-35	0.2	1	あり	I-36	0.2	1	あり
I-37	0.2	1	なし	I-38	0.2	1	なし
I-39	0.2	1	なし	I-40	0.1	1	あり
I-41	0.3	1	なし	I-42	0.2	1	なし
I-43	0.1	1	あり	I-44	0.1	1	なし
I-45	0.2	1	なし	I-46	0.1	1	あり
I-47	0.2	3	nd	I-48	0.3	1	あり
I-49	0.1	1	あり	I-50	0.4	nd	nd

【 0 3 5 1 】

【表 3 - 2】

ID 番号	hM ₃ K _i (nM) ¹	hβ ₂ EC ₅₀ (nM) ²	24時間での気管支保護 ³	ID 番号	hM ₃ K _i (nM) ¹	hβ ₂ EC ₅₀ (nM) ²	24時間での気管支保護 ³
I-51	0.2	1	nd	I-52	0.2	1	なし
I-53	0.1	1	なし	I-54	0.2	2	nd
I-55	0.2	1	あり	I-56	0.2	1	なし
I-57	0.1	1	nd	I-58	0.2	1	nd
I-59	0.1	3	nd	I-60	0.1	3	nd
I-61	0.1	1	あり	I-62	0.1	1	あり
I-63	0.1	1	nd	I-64	0.3	1	なし
I-65	0.1	1	あり	I-66	0.2	1	なし
I-67	0.1	1	あり	I-68	0.1	1	あり
I-69	0.1	1	あり	I-70	0.3	1	nd
I-71	0.1	1	nd	I-72	0.4	4	nd
I-73	0.2	1	nd	I-74	0.3	2	nd
I-75	0.2	2	nd	I-76	0.3	1	nd
I-77	0.1	1	あり	I-78	0.3	1	あり
I-79	0.1	1	なし	I-80	0.2	1	なし
I-81	0.1	1	あり	I-82	0.1	1	あり
I-83	0.2	2	あり	I-84	0.1	1	nd
I-85	0.2	2	あり	I-86	0.2	1	あり
I-87	0.1	1	あり	I-88	0.1	1	あり
I-89	0.1	1	あり	I-90	0.1	1	nd
I-91	0.2	1	あり	I-92	0.2	1	あり
I-93	0.8	11	nd	I-94	0.1	1	あり
I-95	0.2	1	あり	I-96	0.1	3	nd

n d = 未検。

【 0 3 5 2 】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

- ¹ hM_3 ムスカリン受容体結合 (K_i) (0.1 nM で四捨五入したデータ)。
- ² $h\beta_2$ アドレナリン作動性受容体アゴニスト潜在性 (EC_{50}) (1 nM で四捨五入したデータ)。
- ³ 24時間で存在する気管支保護効果、例えば、ラットアイントフォーフェンアッセイ ($100 \mu\text{g}$) における24時間でのMCh応答の30%以上の阻害。

表 I I I 中のデータは、試験した全ての化合物の hM_3 受容体結合 (K_i) 値が $0.1 \text{ nM} \sim 0.8 \text{ nM}$ の範囲であったことを証明している。さらに、試験した全ての化合物の $h\beta_2$ 有効性 (EC_{50}) 値が $1 \text{ nM} \sim 11 \text{ nM}$ の範囲であった。さらに、ラットアイントフォーフェンアッセイ ($100 \mu\text{g}$ の試験化合物を使用) で試験した化合物の大部分が投与24時間後に有意な気管支保護効果を示した (MCh誘導性気管支狭窄の30%以上の阻害)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K	31/573	
A 6 1 P	5/44	(2006.01)	A 6 1 P	5/44	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ヒューズ, アダム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ジャドソン ストリート 1 2 2 1

(72)発明者 ビュン, ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 0 1, アラメダ, フランシスカン ウェイ 1 9 4 0, アpartment 3 0 3

(72)発明者 チェン, ヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 0, バーリンゲーム, ベルビュー ストリート 1 4 2 1 ナンバー 2 0 1

(72)発明者 フルーリー, メリッサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, ポート ドライブ 6 1 5, アpartment 2 0 2

(72)発明者 ジェイコブセン, ジョン アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, オーク バレー ロード 1 6

(72)発明者 スタンジェランド, エリック エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, コロナ ドライブ 8 9 6

(72)発明者 ウィルソン, リチャード ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 6 3, オリンダ, クレストビュー ドライブ 8

(72)発明者 イェン, ローズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 0, サンフランシスコ, ショットウェル ストリート 1 1 5 6

審査官 天野 皓己

(56)参考文献 特開 2 0 0 6 - 5 1 7 9 7 1 (JP, A)

特表 2 0 0 6 - 5 1 7 9 7 8 (JP, A)

特表 2 0 0 3 - 5 1 6 3 9 0 (JP, A)

特表 2 0 0 3 - 5 1 6 3 9 1 (JP, A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 7 4 6 0 (JP, A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 7 4 5 7 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9

A 6 1 K 3 1 / 5 7 3

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 5 / 4 4

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 1 / 0 8

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)