

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6657196号
(P6657196)

(45) 発行日 令和2年3月4日 (2020. 3. 4)

(24) 登録日 令和2年2月7日 (2020. 2. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 A

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

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

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 13 (全 65 頁)

(21) 出願番号 特願2017-516367 (P2017-516367)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月22日 (2015. 9. 22)
 (65) 公表番号 特表2017-528504 (P2017-528504A)
 (43) 公表日 平成29年9月28日 (2017. 9. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/071782
 (87) 国際公開番号 W02016/046230
 (87) 国際公開日 平成28年3月31日 (2016. 3. 31)
 審査請求日 平成30年9月12日 (2018. 9. 12)
 (31) 優先権主張番号 1417094.8
 (32) 優先日 平成26年9月26日 (2014. 9. 26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

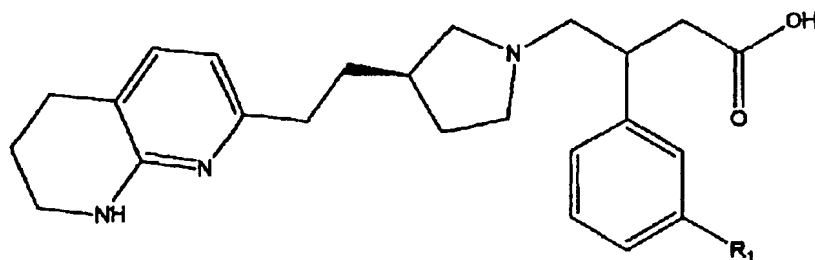
(54) 【発明の名称】 線維性疾患などの治療のための $\alpha \vee \beta 6$ インテグリンアンタゴニストとしてのナフチリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



(I)

〔式中、 R_1 は、N - 結合型もしくは C - 結合型一置換もしくは二置換ピラゾール、N - 結合型もしくは C - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されているもよいトリアゾール、または N - 結合型もしくは C - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されてい

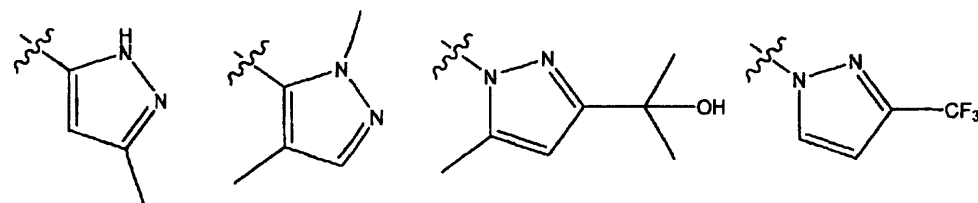
てもよいイミダゾールから選択される5員芳香族複素環を表し、この5員芳香族複素環は、水素原子、メチル基、エチル基、フッ素原子、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはフルオロメチル基から選択される基のうち1または2個により置換されていてもよく、ただし、 R_1 がN-結合型一置換もしくは二置換ピラゾールを表す場合には、 R_1 は3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、5-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、3,5-ジエチル-1H-ピラゾール-1-イル、または3-メチル-1H-ピラゾール-1-イルを表さない]。

【請求項2】

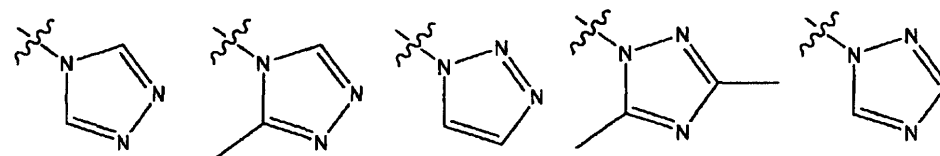
R_1 が下記から選択される基を表す、請求項1に記載の化合物またはその塩：

10

【化2】



20



30

【請求項3】

R_1 が、3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、および1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イルから選択されるC-結合型一置換または二置換ピラゾールを表す、請求項1に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項4】

R_1 が、3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル、および3-(フルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イルから選択されるN-結合型一置換または二置換ピラゾールを表す、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

R_1 が、4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルおよび1H-1,2,4-トリアゾール

50

ル - 1 - イルから選択される N - 結合型または C - 結合型の場合により一置換または二置換されていてもよいトリアゾールを表す、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

R_1 が、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、(1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)、1 H - イミダゾール - 1 - イル、または (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) を表す、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

薬学的に許容可能な塩の形態である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、1 種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 9】

v_6 インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療において使用するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

線維性疾患の治療および / または予防において使用するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

特発性肺線維症の治療および / または予防において使用するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

v_6 受容体の拮抗作用が有益である障害の治療および / または予防において使用するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

[18 F] 3 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

技術分野

本発明は、 v_6 インテグリンアンタゴニストであるピロリジン化合物、そのような化合物を含んでなる医薬組成物および療法、特に、 v_6 インテグリンアンタゴニストが指示される病態の治療におけるそれらの使用、 v_6 インテグリンのアンタゴニストが指示される病態の治療のための薬剤の製造における化合物の使用、およびヒトにおける v_6 インテグリンの拮抗作用が指示される障害の治療または予防のための方法に関する。

【0002】

背景技術

インテグリンスーパーファミリータンパク質は、およびサブユニットからなるヘテロ二量体の細胞表面受容体である。少なくとも 18 種のサブユニットと 8 種のサブユニットが報告されており、それらは、24 種の異なる / ヘテロ二量体を形成することが実証されている。各鎖は、鎖 1 本当たり 20 前後のアミノ酸の膜貫通領域を備えた大きな細胞外ドメイン (サブユニットでは 640 を越えるアミノ酸、サブユニットでは 940 を越えるアミノ酸) と、一般に、鎖 1 本当たり 30 ~ 50 アミノ酸の短い細胞質テールを含んでなる。種々のインテグリンが、細胞外マトリックスとの細胞接着、細胞 - 細胞相互作用、ならびに細胞の遊走、増殖、分化および生存に対する作用を含む多くの細胞生物学に参与していることが示されている (Barczyk et al, Cell and Tissue Research, 2010, 339, 269)。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

インテグリン受容体は、短いタンパク質 - タンパク質結合界面を介して結合タンパク質と相互作用する。インテグリンファミリーは、そのようなリガンドにおける類似の結合認識モチーフを共有するサブファミリーに分類され得る。主なサブファミリーは、R G D - インテグリンであり、これはそれらのタンパク質配列内に R G D (アルギニン - グリシン - アスパラギン酸) モチーフを含有するリガンドを認識する。このサブファミリーには、8 種のインテグリン、すなわち、 α_1 、 α_3 、 α_5 、 α_6 、 α_8 、 β_1 、 β_3 、 β_5 、 β_6 、および β_8 が存在し、命名は、 α_1 、 α_3 、 α_5 、 α_6 、および α_8 が、サブユニットは異なるが、共通の β サブユニットを有し、 α_1 、 α_5 および α_8 が、サブユニットは異なるが、共通の β_1 サブユニットを有することを示している。 β_1 サブユニットは、11 種の異なるサブユニットと対を成し、そのうち、上記に列挙した3種のみが、R G D ペプチドモチーフを共通に認識することが示されている (Humphries et al, Journal of Cell Science, 2006, 119, 3901)。

10

【 0 0 0 4 】

8 種の R G D 結合インテグリンは、異なる R G D 含有リガンドに対して、異なる結合親和性および特異性を有する。リガンドには、フィブロネクチン、ビトロネクチン、オステオポンチン、ならびにトランスフォーミング増殖因子 α_1 および α_3 (T G F α_1 および T G F α_3) の潜伏関連ペプチド (L A P) などのタンパク質が含まれる。T G F α_1 および T G F α_3 の L A P と結合するインテグリンは、いくつかのシステムで、T G F α_1 および T G F α_3 生物活性の活性化、およびその後の T G F 駆動性の生物学を可能にすることが示されている (Worthington et al, Trends in Biochemical Sciences, 2011, 36, 47)。このようなリガンドの多様性は、R G D 結合インテグリンの発現パターンと相まって、疾患介入のための多くの機会を作り出す。このような疾患には、線維性疾患 (Marga dant et al, EMBO reports, 2010, 11, 97)、炎症性障害、癌 (Desgrosellier et al, Nature Reviews Cancer, 2010, 10, 9)、再狭窄、および血管形成要素を有する他の疾患 (Wei s et al, Cold Spring. Harb. Perspect. Med. 2011, 1, a 006478) が含まれる。

20

【 0 0 0 5 】

阻害性の抗体、ペプチドおよび小分子を含め相当な数の α インテグリンアンタゴニスト (Goodman et al, Trends in Pharmacological Sciences, 2012, 33, 405) が文献に開示されている。抗体では、これらには、pan - α アンタゴニストのインテツムマブおよびアピツズマブ (Gras, Drugs of the Future, 2015, 40, 97)、選択的 α_3 アンタゴニストのエタラシズマブ、および選択的 α_6 アンタゴニストの S T X - 1 0 0 が含まれる。シレンジタイドは、 α_3 および α_5 の両方を阻害する環状ペプチドアンタゴニストであり、S B - 2 6 7 2 6 8 は、 α_3 および α_5 の両方を阻害する化合物の例である (Wilkinson-Berka et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2006, 47, 1600)。種々の組合せの α インテグリンのアンタゴニストとして作用する化合物を発明することで、新規薬剤を、特定の疾患兆候のために作出、適合させることが可能となる。

30

【 0 0 0 6 】

肺線維症は、特発性間質性肺炎を含むいくつかの間質性肺疾患の最終段階であり、肺間質内での細胞外マトリックスの過剰な沈積を特徴とする。特発性間質性肺炎のうち、特発性肺線維症 (I P F) は、診断後 3 ~ 5 年の典型的生存期間を有する最も一般的かつ最も致命的な病態である。I P F における線維症は、一般に、進行性で、現行の薬理学的介入に不応であり、無情にも機能性肺泡単位の閉塞のために呼吸不全につながる。I P F は米国および欧州の約 5 0 0 , 0 0 0 人を侵している。

40

【 0 0 0 7 】

T G F - α_1 の活性化における上皮限定インテグリン α_6 の重要な役割を裏付ける *in vitro* の実験的動物および I P F 患者の免疫組織化学データが存在する。このインテグリンの発現は、正常な上皮組織では低く、I P F における活性化上皮を含む、損傷および炎症上皮において有意にアップレギュレートされる。従って、このインテグリン

50

を標的とすることで、より広いTGF β 恒常性の役割に干渉する理論的可能性が低くなる。抗体遮断による $\alpha_v\beta_6$ インテグリンの部分的阻害は、炎症を悪化させることなく、肺線維症を予防することが示されている(Horan GS et al Partial inhibition of integrin $\alpha_v\beta_6$ prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2008 177: 56-65)。肺線維症の他、 $\alpha_v\beta_6$ はまた、肝臓および腎臓を含む他の器官の線維性疾患の重要な促進因子と考えられ(Reviewed in Henderson NC et al Integrin-mediated regulation of TGF β in Fibrosis, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease 2013 1832:891-896)、このことは、 $\alpha_v\beta_6$ アンタゴニストが複数の器官の線維性疾患を治療する上で有効であり得ることを示唆している。

【0008】

いくつかのRGD結合インテグリンがTGF β と結合してこれを活性化し得るという所見と一致して、種々の α_v インテグリンが最近、線維性疾患に関連付けられている(Henderson NC et al Targeting of α_v integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs Nature Medicine 2013 Vol 19, Number 12: 1617-1627; Sarrazy V et al Integrins $\alpha_v\beta_5$ and $\alpha_v\beta_3$ promote latent TGF β_1 activation by human cardiac fibroblast contraction Cardiovasc Res 2014 102:407-417; Minagawa S et al Selective targeting of TGF β activation to treat fibroinflammatory airway disease Sci Transl Med 2014 Vol 6, Issue 241: 1-14; Reed NI et al .

The $\alpha_v\beta_1$ integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis Sci Transl Med 2015 Vol 7, Issue 288: 1-8)。従って、RGD結合インテグリンファミリーの特定のメンバーに対する、またはRGD結合インテグリンファミリー内の特定の選択的フィンガープリントを有する阻害剤は、複数の器官の線維性疾患を治療する上で有効であり得る。

【0009】

$\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_v\beta_6$ および $\alpha_v\beta_8$ に対する一連のインテグリンアンタゴニストのSAR関係が記載されている(Macdonald, SJF et al. Structure activity relationships of α_v integrin antagonists for pulmonary fibrosis by variation in aryl substituents. ACS MedChemLett 2014, 5, 1207-1212. 19 Sept 2014)。

【0010】

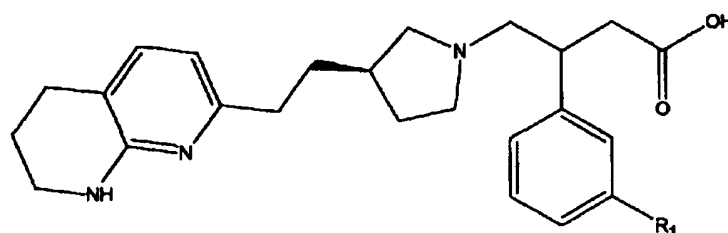
本発明の目的は、好ましくは $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ または $\alpha_v\beta_8$ などの他の α_v インテグリンに対して活性を有する、 $\alpha_v\beta_6$ アンタゴニストを提供することである。

【発明の概要】

【0011】

本発明の第1の側面では、式(I)の化合物またはその塩、より詳しくは、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化1】



(I)

[式中、R₁は、N-結合型もしくはC-結合型一置換もしくは二置換ピラゾール、N-結合型もしくはC-結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいトリアゾ

ール、またはN - 結合型もしくはC - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいイミダゾールから選択される5員芳香族複素環を表し、この5員芳香族複素環は、水素原子、メチル基、エチル基、フッ素原子、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはフルオロメチル基から選択される基のうち1または2個により置換されていてもよく、ただし、 R_1 がN - 結合型一置換もしくは二置換ピラゾールを表す場合には、 R_1 は3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、5 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、3, 5 - ジエチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イルまたは1H - ピラゾール - 1 - イルを表さない]

10

が提供される。

【0012】

式(I)の化合物およびそれらの塩は、 $\alpha_v \alpha_6$ インテグリンアンタゴニスト活性を有し、特定の障害の治療または予防に使用される可能性があると考えられる。用語 $\alpha_v \alpha_6$ アンタゴニスト活性には、本明細書では $\alpha_v \alpha_6$ 阻害剤活性を含む。

【0013】

本発明の第2の側面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、1種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0014】

本発明の第3の側面では、療法において、特に、 $\alpha_v \alpha_6$ インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療において使用するための式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

20

【0015】

本発明の第4の側面では、必要とするヒトにおける $\alpha_v \alpha_6$ インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療または予防方法が提供され、その方法は、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる。

【0016】

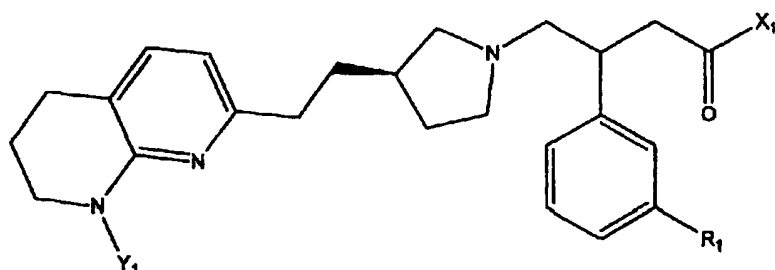
本発明の第5の側面では、 $\alpha_v \alpha_6$ インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

30

【0017】

本発明の第6の側面では、式(XI)の化合物：

【化2】



40

(XI)

[式中、 R_1 は、以上に定義される通りであり、

X_1 は、ヒドロキシルまたはヒト身体の代謝によって加水分解されて X_1 が-OHである式(I)の対応する酸化合物を形成し得る部分を表し、

50

Y_1 は、水素またはヒト身体の代謝によって加水分解されて Y_1 が水素である式 (I) の対応するアミノ化合物を形成し得る部分を表し、

ただし、 X_1 がヒドロキシルである場合には、 Y_1 は水素でない] が提供される。

【発明の具体的説明】

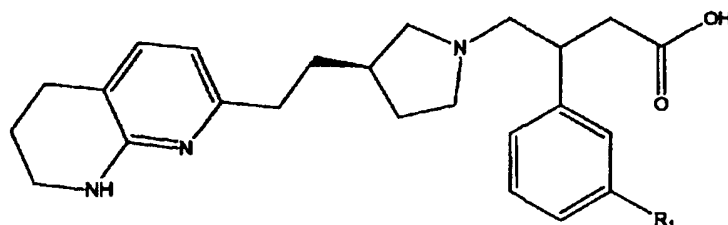
【0018】

本発明の第1の側面では、式 (I) の化合物またはその塩、より詳しくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【0019】

【化3】

10



(I)

20

[式中、 R_1 は、N - 結合型もしくはC - 結合型一置換もしくは二置換ピラゾール、N - 結合型もしくはC - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいトリアゾール、またはN - 結合型もしくはC - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいイミダゾールから選択される5員芳香族複素環を表し、この5員芳香族複素環は、水素原子、メチル基、エチル基、フッ素原子、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはフルオロメチル基から選択される基のうち1または2個により置換されていてもよく、ただし、 R_1 がN - 結合型一置換もしくは二置換ピラゾールを表す場合には、 R_1 は3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、5 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、3, 5 - ジエチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル、または3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イルを表さない]

30

が提供される。

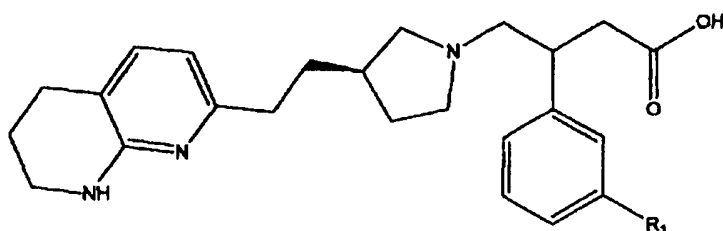
【0020】

一実施形態では、式 (I) の化合物またはその塩、より詳しくは、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【0021】

【化4】

40



(I)

50

〔式中、 R_1 は、N - 結合型もしくはC - 結合型一置換もしくは二置換ピラゾール、N - 結合型もしくはC - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいトリアゾール、またはN - 結合型もしくはC - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいイミダゾールから選択される5員芳香族複素環を表し、この5員芳香族複素環は、水素原子、メチル基、エチル基、フッ素原子、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはフルオロメチル基から選択される基のうち1または2個により置換されていてもよく、ただし、 R_1 がN - 結合型一置換もしくは二置換ピラゾールを表す場合には、 R_1 は3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、5 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3, 5 - ジエチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イルまたは1 H - ピラゾール - 1 - イルを表さない〕

が提供される。

【0022】

一実施形態では、 R_1 は、C - 結合型一置換または二置換ピラゾールである。

【0023】

別の実施形態では、 R_1 は、N - 結合型一置換または二置換ピラゾールである。

【0024】

別の実施形態では、 R_1 は、N - 結合型またはC - 結合型の場合により一置換または二置換されていてもよいトリアゾールである。

【0025】

別の実施形態では、 R_1 は、N - 結合型またはC - 結合型の場合により一置換または二置換されていてもよいイミダゾールである。

【0026】

一実施形態では、 R_1 は、3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、および1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルから選択されるC - 結合型一置換または二置換ピラゾールである。

【0027】

別の実施形態では、 R_1 は、- (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、および3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イルから選択されるN - 結合型一置換または二置換ピラゾールである。

【0028】

別の実施形態では、 R_1 は、4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル、3, 5 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、3 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル、1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルから選択されるN - 結合型またはC - 結合型の場合により一置換または二置換されていてもよいトリアゾールである。

【0029】

別の実施形態では、 R_1 は、1 H - イミダゾール - 1 - イルおよびモノ - またはジ - メチルイミダゾール 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、(1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ならびに(2, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)から選択されるN - 結合型またはC - 結合型の場合により一置換または二置換されていてもよいイミダゾールである。

【0030】

別の実施形態では、 R_1 は、1 H - イミダゾール - 1 - イルおよびモノ - もしくはジ - メチルイミダゾール 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルならびに(1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)から選択されるN - 結合型またはC - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されてい

10

20

30

40

50

てもよいイミダゾールである。

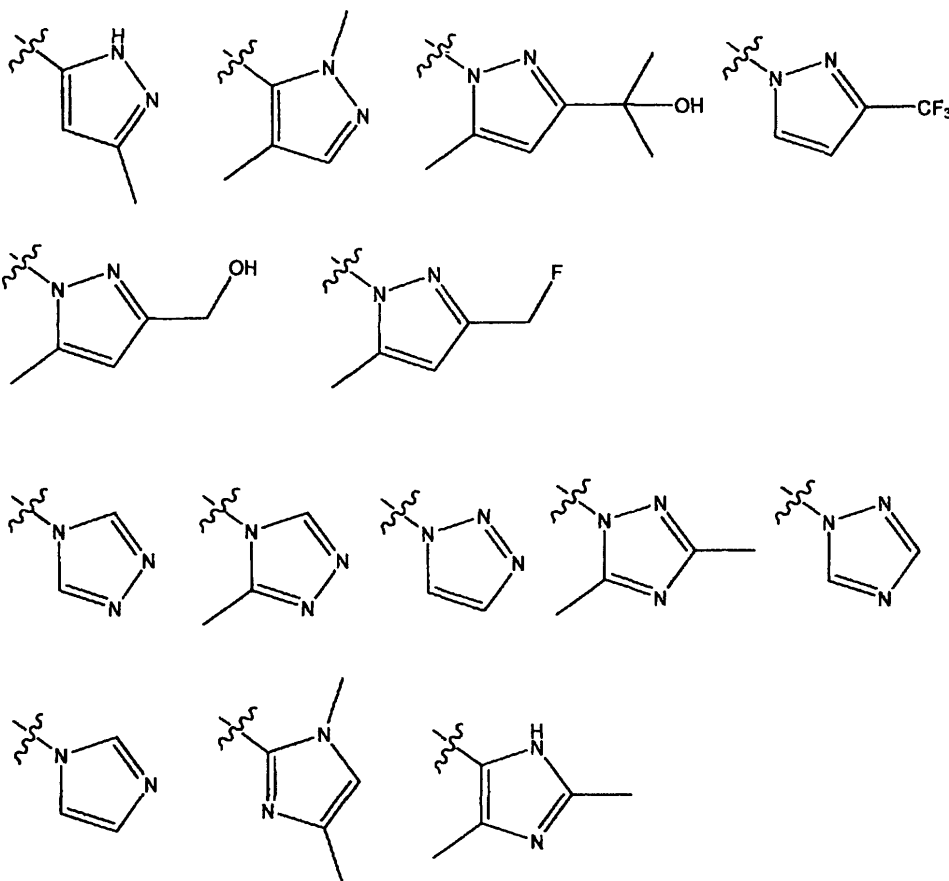
【 0 0 3 1 】

別の実施形態では、 R_1 は、1H-イミダゾール-1-イルおよび(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)および(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)から選択されるN-結合型またはC-結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいイミダゾールである。

【 0 0 3 2 】

一実施形態では、 R_1 は、以下の複素環：

【化5】

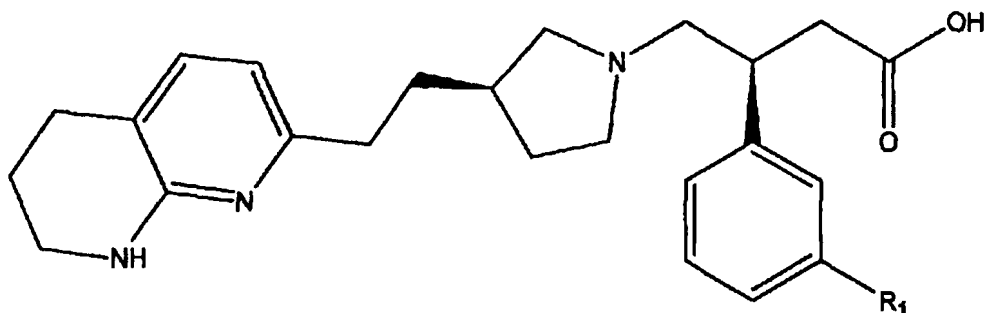


から選択される。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその塩は、構造式(IA)：

【化6】



10

20

30

40

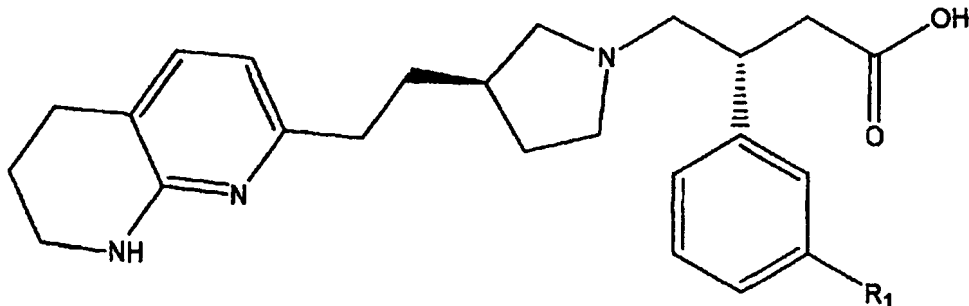
50

を有し、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 3 4 】

他の実施形態では、式 (I) の化合物またはその塩は、構造式 (I B) :

【 化 7 】



10

を有し、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 3 5 】

本発明は上記された特定の好ましい基のあらゆる組合せを包含すると理解されるべきである。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル基、1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イルを表し ;

【 0 0 3 7 】

他の実施形態では、 R_1 は、4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル、3 , 5 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル、3 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルおよび 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルから選択される N - 結合型または C - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいトリアゾールであり ;

【 0 0 3 8 】

他の実施形態では、 R_1 は、1 H - イミダゾール - 1 - イルおよびモノ - またはジ - メチルイミダゾール、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、特に、1 H - イミダゾール - 1 - イルおよび (1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) および (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) から選択される N - 結合型または C - 結合型の場合により一置換もしくは二置換されていてもよいイミダゾールである。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル基を表す。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル基を表す。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル基を表す。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル基を表す。

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イルを表す。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル基を表す。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル基を表す。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 , 5 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル基を表す。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、3 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル基を表す。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル基を表す。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル基を表す。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、1 H - イミダゾール - 1 - イル基を表す。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル基を表す。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、(2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) 基を表す。

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、本化合物は、

3 - (3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジ - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (3 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン -

10

20

30

40

50

2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)
- 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) ブタン酸、

3 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R)
- 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル)
ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 -
(5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジ
ン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフ
チリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フ
ェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチ
リジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

3 - (3 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル)
エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、

(S) - 3 - (3 - (2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル)
- 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン -
2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸、および

(S) - 3 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 -
((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イ
ル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸

またはその薬学的に許容可能な塩

から選択される。

【 0 0 5 4 】

式 (I) または (I A) または (I B) の化合物は、塩基性アミン基とカルボン酸基の
両方を有し、結果として内部塩、すなわち、両性イオンまたは分子内塩を形成し得る。従
って、ある実施形態では、式 (I) の化合物は両性イオン塩形態にある。別の実施形態で
は、式 (I A) の化合物は両性イオン塩形態にある。別の実施形態では、式 (I B) の化
合物は両性イオン塩形態にある。

【 0 0 5 5 】

本発明は親化合物としてのおよびその塩としての、例えば、その薬学的に許容可能な塩
としての式 (I) の化合物を包含することが認識されるであろう。1つの実施形態では、
本発明は、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。

【 0 0 5 6 】

適切な塩の総説としては、Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977)を参照。
適切な薬学的に許容可能な塩は、P H Stahl and C G Wermuth編, Handbook of Pharmaceu
tical Salts; Properties, Selection and Use, Weinheim/Surich: Wiley- VCH/VHCA, 20
02に列挙されている。適切な薬学的に許容可能な塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、オ
ルトリン酸、硝酸、リン酸、もしくは硫酸などの無機酸、または例えば、メタンスルホン
酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸
、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸、サリチル酸、マレイン酸、グリセロリン酸、酒石酸、
安息香酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホ
ン酸などのナフタレンスルホン酸、ヘキサン酸、もしくはアセチルサリチル酸などの有機
酸との酸付加塩が含まれ得る。

【 0 0 5 7 】

一般に、薬学的に許容可能な塩は、適当であれば所望の酸または塩基を使用することによ
って容易に調製することができる。得られた塩は、溶液から沈澱させ、濾取することが
できるか、または溶媒の蒸発により回収することができる。

【 0 0 5 8 】

他の薬学的に許容されない塩、例えば、ギ酸塩、シュウ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩も、式 (I) の化合物を単離する際に使用することができ、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 5 9 】

薬学的に許容可能な塩基付加塩を、場合により好適な溶媒中で、式 (I) の化合物を好適な有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、コリン、アルギニン、リシンもしくはヒスチジン) と反応させることにより形成して塩基付加塩を得ることができ、この塩基付加塩を通常、例えば、結晶化および濾過により単離する。薬学的に許容可能な無機塩基塩には、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムの塩などのアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウムの塩などのアルカリ土類金属、ならびにイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよび N - メチル - D - グルカミンなどの第一級、第二級および第三級アミンの塩を含む有機塩基との塩が含まれる。

10

【 0 0 6 0 】

1 つの実施形態では、式 (I) の化合物は親化合物の形態である。

【 0 0 6 1 】

本発明は、その範囲内に、総ての可能な化学量論的および非化学量論的形態の式 (I) の化合物の塩を含む。

【 0 0 6 2 】

多くの有機化合物は、それらが反応される、またはそれらが沈澱もしくは結晶化される溶媒と複合体を形成することができることが認識されるであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られる。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られる。水、キシレン、N - メチルピロリジノン、メタノールおよびエタノールなどの、高沸点を有しかつ/または水素結合を形成することができる溶媒を、溶媒和物を形成するために使用することができる。溶媒和物を同定するための方法には、限定されるものではないが、NMR および微量分析が含まれる。結晶形態は場合により、例えば、薬学的に許容可能な溶媒和物、例えば、化学量論水和物ならびに変動量の水を含有する化合物であり得る水和物を形成するように溶媒和され得ることが認識されるであろう。溶媒和物には、化学量論溶媒和物および非化学量論的溶媒和物が含まれる。式 (I) の化合物は、溶媒和形態または非溶媒和物形態で存在し得る。

20

30

【 0 0 6 3 】

式 (I) の化合物は、結晶形または非晶質形であり得る。さらに、式 (I) の化合物の結晶形の一部は多形として存在することもあり、これらも本発明の範囲内に含まれる。式 (I) の化合物の多形形態は、限定されるものではないが、X 線粉末回折 (XRPD) パターン、赤外 (IR) スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱分析 (DSC)、熱重量分析 (TGA)、および固相核磁気共鳴 (SSNMR) を含むいくつかの従来の分析技術を使用して、特性評価および識別を行うことができる。

【 0 0 6 4 】

本明細書に記載の化合物は 2 個の不斉中心を含有するので、光学異性体、例えば、ジアステレオ異性体および鏡像異性体が形成され得る。従って、本発明は、他の異性体を実質的に含まないように単離された (すなわち、純粋な) 個々の異性体としてであれ、または混合物としてであれ、式 (I) の化合物の異性体を包含する。他の異性体を実質的に含まないように単離された (すなわち、純粋な) 個々の異性体は、10 % 未満、特に、約 1 % 未満、例えば約 0 . 1 % 未満の他の異性体が存在するように単離され得る。

40

【 0 0 6 5 】

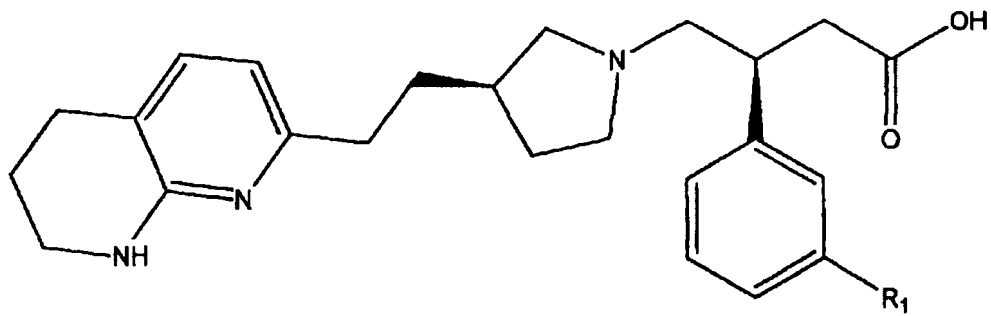
当業者には、ある特定のジアステレオ異性体は他のものよりも活性が劣ることがあり、個々のジアステレオ異性体の活性は選択限界を下回ることがあることが理解されるであろう。

【 0 0 6 6 】

1 つの実施形態では、化合物は (I A) :

50

【化 8】



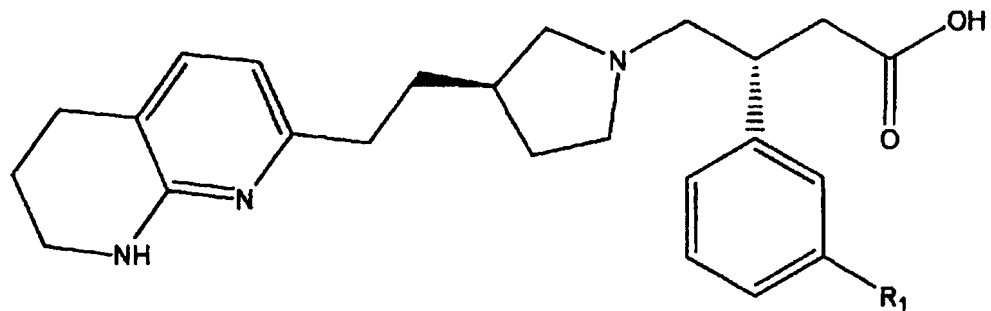
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態では、化合物は (I B) :

【化 9】



20

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 6 8 】

異性体の分離は、当業者に公知の従来技術によって、例えば、分別結晶化、クロマトグラフィーまたは H P L C またはこれらの技術の組合せによって達成することができる。

30

【 0 0 6 9 】

式 (I) の化合物は、いくつかの互変異性型の 1 つとして存在し得る。本発明は、個々の互変異性体としてであれまたはその混合物としてであれ、式 (I) の化合物の総ての互変異性体を包含することが認識されるであろう。

【 0 0 7 0 】

以上から式 (I) の化合物およびその塩の溶媒和物、異性体および多形が本発明の範囲内に含まれることが認識されるであろう。

【 0 0 7 1 】

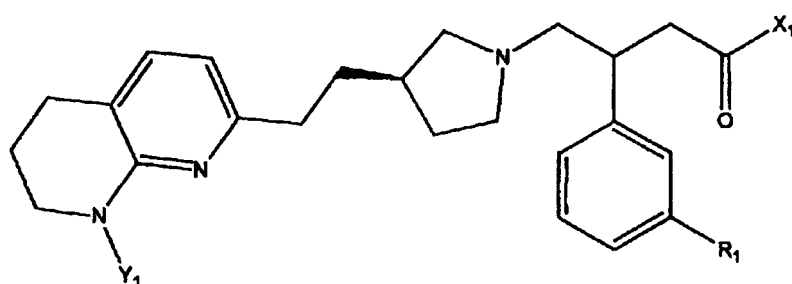
ある特定の式 (I) の化合物は、特発性肺線維症などの疾患の診断のための P E T リガンドとして使用するのに好適な化合物を形成するために [1 8 F] で標識することができる。結果として得られる [1 8 F] 標識化合物は、本発明の範囲内に含まれる。

40

【 0 0 7 2 】

本発明の第 6 の側面では、式 (X I) の化合物

【化 10】



10

(XI)

〔式中、

R₁ は、上記で定義される通りであり、

X₁ は、ヒドロキシルまたはヒト身体の代謝によって加水分解されて X₁ が -OH である式 (I) の対応する酸化合物を形成し得る部分を表し；

Y₁ は、水素またはヒト身体の代謝によって加水分解されて Y₁ が水素である式 (I) の対応するアミノ化合物を形成し得る部分を表し；

ただし、X₁ がヒドロキシルである場合には、Y₁ は水素でない]

20

【0073】

いくつかの実施形態では、X₁ は部分 -OR_a であり得、従って、式 (I) の化合物はエステルである。

【0074】

例えば、部分 R_a は、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル（およびその異性体）もしくはヘキシル（およびその異性体）などの C₁ - 6 アルキル（上述の例外がある）；または 2 - メトキシエチルなどの C₁ - 6 アルコキシアルキル；または 2 - （ジメチルアミノ）エチルなどの C₁ - 6 アルキルアミノアルキル；または（5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソ 1 - 4 - イル）メチルなどの C₁ - 6 環式炭酸基；または（ピバロイルオキシ）メチルなどの C₁ - 6 アシルオキシアルキルから選択され得る。

30

【0075】

例えば、部分 R_a は、フェニル、5 - インダニルまたは L - チロシニルなどのアリール基から選択され得る。

【0076】

例えば、部分 R_a は、式 - (CH₂)_nNR_bR_c または - (CH₂)_nCO NR_bR_c の C₁ - 6 基などのアミノ基またはアミド基を含有する基から選択され得、式中、n は 1 ~ 3 であり、R_a および R_b は独立に H もしくは C₁ - 6 アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルであるか、または R_a および R_b は一緒にモルホリニルなどの環式基を形成している。このような部分の例としては、ジメチルアミノエチル、2 - （4 - モルホリノ）エチル、およびジメチルアミノ - 2 - オキソエチルが挙げられる。

40

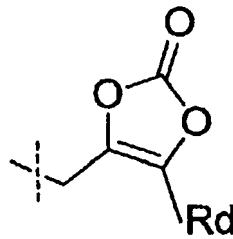
【0077】

例えば、部分 R_a は、L - セリンおよび L - トレオニンなどの - アミノ酸を含有するヒドロキシルから選択され得る。

【0078】

例えば、部分 R_a は、式：

【化 1 1】



10

(式中、Rdは水素、メチル、エチルまたはイソ・プロピルである)
の環式カーボネートであり得る。

【0079】

例えば、部分Raは、 $-\text{CHRe}-\text{O}-\text{CO}-\text{Rf}$ から選択され得、式中、Reは、水素、またはメチル、エチルもしくはイソ・プロピルなどの C_{1-3} アルキルであり、Rfは、メチル、エチル、イソ・プロピル、tert・ブチルもしくは C_{5-6} シクロアルキルなどの C_{1-4} アルキル、またはテトラヒドロピラニルである。

【0080】

例えば、部分Raは、 $-\text{CH}(\text{Rg})-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{Ri}$ から選択され得、式中、Rgは、水素、またはメチル、エチルもしくはイソ・プロピルなどの C_{1-3} アルキルであり、Riは、メチル、エチル、tert・ブチルもしくは C_{5-6} シクロアルキルなどの C_{1-4} アルキル、またはテトラヒドロピラニルである。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、 X_1 は部分 $-\text{NHR}_j$ であり得、従って、式(I)の化合物はアミドであり、式中、 R_j は例えば C_{1-6} アルキルであり得る。例えば、式(I)の化合物は、アミノ酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、ロイシン、バリン、イソロイシン、プロリン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン、リシン、アスパラギン、グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン酸、もしくはアルギニンなどの天然に存在するL-タンパク質構成アミノ酸の
-アミノ基、または上述のタンパク質構成アミノ酸のジ・ペプチドに連結されたアミノ酸に由来するアミドであり得る。例えば、 R_j は、アミノ酸の側鎖 -アミノ基に連結されたL-リシン部分などのタンパク質構成アミノ酸部分、例えば、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ であり得る。

30

【0082】

例えば、 R_j は、 $-\text{SO}_2-\text{R}_k$ などのスルホンアミド部分であり得、式中、 R_k はメチルなどの C_{1-6} アルキル、または $-\text{NR}_m\text{R}_n$ であり、 R_m および R_n は独立にHもしくは C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルであるか、または R_m および R_n は一緒にモルホリニルなどの環式基を形成している。

【0083】

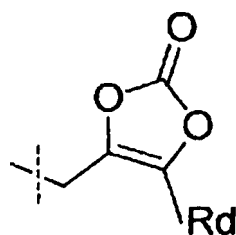
いくつかの実施形態では、 Y_1 は水素であり得る。

40

【0084】

1つの実施形態(a)では、 Y_1 は、 C_{1-6} 環式炭酸基により置換された C_{1-6} アルキル、例えば、

【化 1 2】



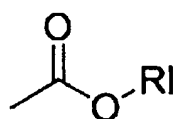
10

(式中、R d は、メチル、エチルまたはイソ - プロピルなどの C₁ - ₃ アルキルである)
 などの (オキシジオキソニル) メチル基である。

【 0 0 8 5】

別の実施形態 (b) では、Y は、カルバミン酸基、例えば、

【化 1 3】



20

(式中、R l は、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、n - ペンチル、または n - ヘキシルなどの C₁ - ₆ アルキルである)
 であり得る。

【 0 0 8 6】

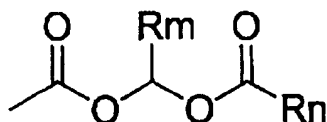
別の実施形態では、R l は、OH または NMe₂ 基で置換された C₁ - ₆ アルキル、例えば、- CH₂CH₂OH または - CH₂CH₂NMe₂ である。

【 0 0 8 7】

別の実施形態 (c) では、Y₁ は、一般構造

30

【化 1 4】



の基であり得る。

【 0 0 8 8】

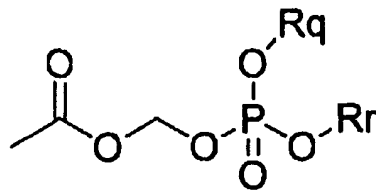
40

ここで、R m は水素、メチルまたはイソ - プロピルであり、R n は C₁ - ₆ アルキル、例えば、メチル、エチル、イソ - プロピル、tert - ブチル、シクロアルキル、例えば、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ヘテロシクリル、例えば、4 - テトラヒドロピラニル、アリール、例えば、フェニル、置換フェニル、ヘテロアリール、例えば、2 - 、3 - または 4 - ピリジルである。

【 0 0 8 9】

別の実施形態 (d) では、Y₁ は、一般構造

【化 15】



の基であり得、式中、R_qおよびR_rは独立に、水素、フェニル、ナフチル、アルキル、Et₂NC(O)CH₂-であるか、またはR_qおよびR_rは、サリゲニンなどのC₁-6環を形成してもよい。

10

【0090】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、X₁およびY₁が任意の組合せで上記に定義されるような二重プロドラッグである。

【0091】

本発明は、レシピエントに投与した際に式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、またはその活性代謝物もしくは残渣を(直接的または間接的に)もたらし得る式(I)の化合物およびその薬学的に許容可能な塩のあらゆるプロドラッグに関する。式(I)の化合物の他の好適なプロドラッグは当業者に容易に明らかになる(例えば、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, Vol 1: Principles and Practice, and J. Rautio et al (Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255-270)。

20

【0092】

化合物の製造

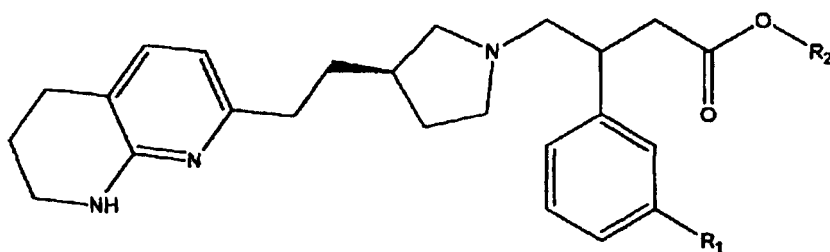
本発明の化合物は、標準的な化学作用を含む様々な方法によって製造することができる。従前に定義された変数はいずれも、そうではないことが示されない限り、従前に定義された意味を有し続ける。一般合成法の実例を以下に示し、次いで、具体的な本発明の化合物を、実施例において調製する。

【0093】

構造式(I)の化合物は、構造式(II)：

30

【化 16】



40

(II)

(式中、

R₁は以上に定義された通りであり、かつ、

R₂は、C₁~C₆アルキル基、例えば、メチル、またはtert-ブチルである)の化合物の第1の脱保護、すなわち、エステル基の切断、続いて、塩への変換を伴う工程によって製造され得る。

【0094】

R₂がメチルである式(II)の化合物の脱保護は、例えば、メタノール、1,4-ジ

50

オキサンなどの好適な溶媒中の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液を用いた塩基加水分解により達成され得る。

【0095】

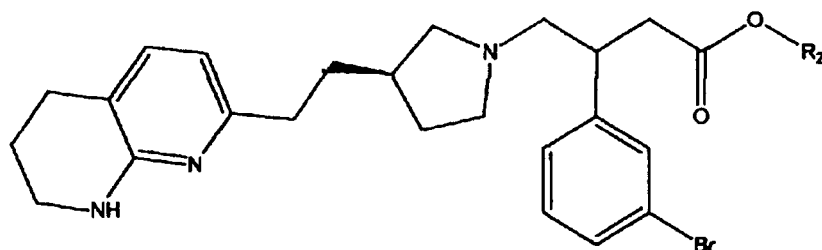
R_2 が *tert*-ブチルである、構造式 (II) の化合物の脱保護は、例えば、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、または水などの好適な溶媒中のトリフルオロ酢酸または HCl を用いた酸切断により達成され得る。

【0096】

エステル基の切断後、得られた生成物は、当業者に周知の方法により必要な塩に変換され得る。

【0097】

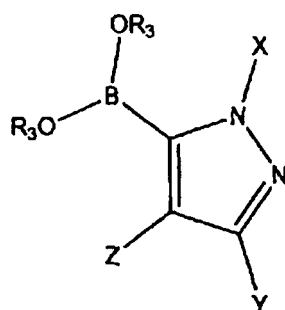
R_1 5員複素環式芳香環が炭素を介して結合されている構造式 (II) の化合物は、高温下、例えば、130℃、場合によりマイクロ波反応器内、エタノール水溶液などの好適な溶媒中、リン酸三カリウムなどの塩基およびクロロ (ジ-ノルボニルホスフィノ) (2'-ジメチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) などの触媒の存在下での、構造式 (III)



(III)

の化合物と構造化合物 (IV)

【化18】



(IV)

(式中、 R_3 は、水素、またはピナコールなどの環式アルコールであり、構造式 (IV) の化合物は、純粋なボロン酸 ($R_3 = H$)、またはボロン酸エステル ($R_3 =$ アルキル基、例えば、ピナコリル) として使用してよく、ボロン酸エステルは水および水酸化カリウムなどの塩基の存在下で *in situ* にてボロン酸に変換され得、X、Y および Z は、水素またはアルキル基、例えば、メチルである)

の前記芳香族複素環のボロン酸エステルまたはボロン酸を含むカップリングプロセスによって製造され得る。このカップリング工程中、化合物 (II) のメチルエステル基は、独

10

20

30

40

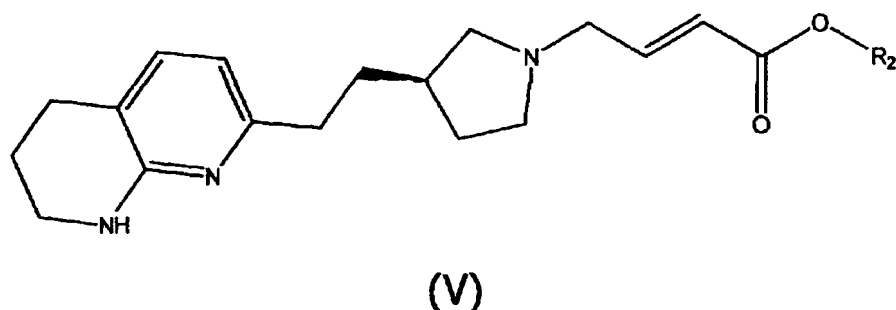
50

立した加水分解工程の必要なく、塩基性反応条件下で加水分解して直接、化合物 (I) を提供し得る。

【0098】

構造式 (III) の化合物は、クロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) 二量体またはビス (ノルボルナジエン) ロジウム (I) テトラフルオロホウ酸塩などの好適な触媒の存在下、場合により (R) - BINAP などのキラルリガンドの存在下、1, 4 - ジオキサンなどの好適な溶媒中、例えば 95 などの高温での、構造式 (V) :

【化19】



(式中、 R_2 は従前に定義された通りであり、二重結合の幾何学は、(E) 異性体、または (E) 異性体と (Z) 異性体の混合物、好ましくは、純粋な (E) 異性体であり得る) の化合物と (3 - プロモフェニル) ボロン酸 (Aldrich から入手可能) を含むカップリングにより製造され得る。

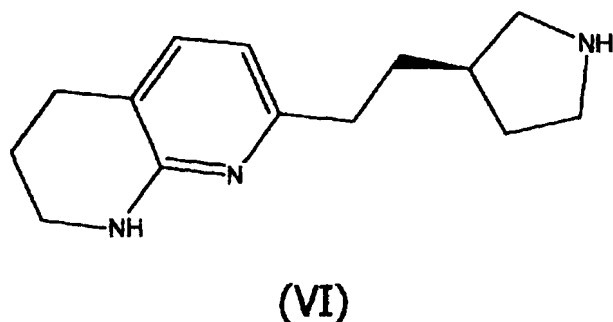
【0099】

(R) - BINAP の存在下でのカップリング反応は、主要な異性体を含むジアステレオ異性混合物をもたらした。ジアステレオ異性体は、結晶化、クロマトグラフィー、または好ましくは、キラルパックまたはキラルカラムでの分取キラル HPLC を含む様々な分離技術によって分離され得る。(R) - BINAP を用いた場合の主要なジアステレオ異性体は、(S) 配置を有する。

【0100】

構造式 (V) の化合物は、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、 R_2 がメチルである場合には 4 - プロモプト - 2 - エン酸 (E) - メチルまたは R_2 が tert - ブチルである場合には 4 - プロモプト - 2 - エン酸 (E) - tert - ブチルを用いた構造式 (VI) :

【化20】



の化合物のアルキル化反応により製造され得る。

【0101】

あるいは、構造式(VI)の化合物のアルキル化は、周囲温度で、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下での、構造式(VI)の化合物と、 R_2 がメチルである場合には4-アセトキシブト-2-エン酸(E)-メチルとの、または R_2 がtert-ブチルである場合には4-アセトキシブト-2-エン酸tert-ブチル(E)-tert-ブチルとのカップリングによって達成され得る。

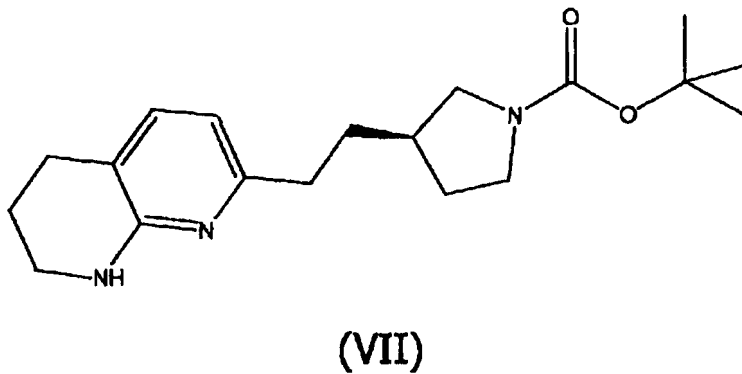
【0102】

構造式(VI)の化合物は、1,4-ジオキサン中、塩化水素などの酸を用いた、式(VII)：

10

【0103】

【化21】



20

【0104】

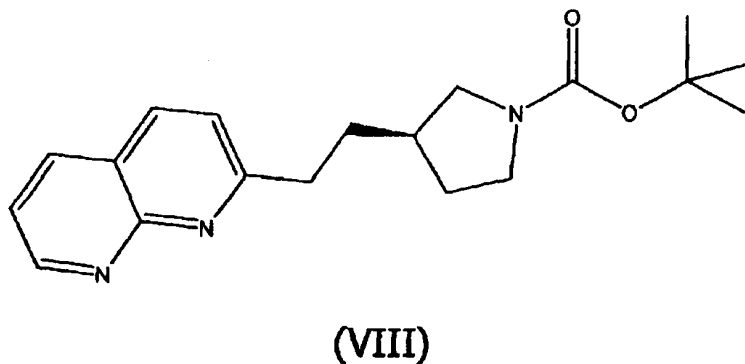
の化合物のtert-ブトキシカルボニル保護基の切断によって製造され得る。

【0105】

構造式(VII)の化合物は、構造式(VIII)：

【化22】

30



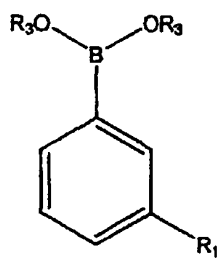
40

の化合物から、エタノールなどの溶媒中、5%ロジウム/炭素などの触媒上での水素化によって製造され得る。

【0106】

別法では、構造式(II)の化合物は、式(V)の化合物から、構造式(IX)：

【化 2 3】



(IX)

10

のボロン酸またはボロン酸エステルとの反応により製造され得る。

【0107】

R - B I N A P の存在下でのカップリング反応は、主要な異性体を含むジアステレオ異性混合物を提供する。ジアステレオ異性体は、結晶化、クロマトグラフィーまたは好ましくは分取キラル H P L C を含む様々な分離技術によって分離され得る。構造式 (IX) の化合物は、純粋なボロン酸 ($R_3 = H$) として、または水および水酸化カリウムなどの塩基の存在下で *i n s i t u* にてボロン酸に変換され得るボロン酸エステル ($R_3 =$ アルキル基、例えば、ピナコール) として使用され得る。化合物 (II) のメチルエステル基は、カップリング工程中に塩基性反応条件下で加水分解されて、独立した加水分解工程の必要なく、直接、化合物 (I) を提供し得る。

20

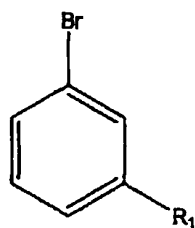
【0108】

R_1 は従前に定義されたような窒素結合型芳香族複素環であり、 R_3 は水素またはピナコールなどの環式アルコールである。

【0109】

R_3 がピナコールである構造式 (IX) の化合物は、構造式 (X) :

【化 2 4】



(X)

30

の化合物から、窒素などの不活性雰囲気中、高温下、例えば、110 で、1,4 - ジオキサンなどの不活性溶媒中、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (Aldrich から入手可能) などのパラジウム触媒の存在下、2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル (X - P H O S) (Aldrich から入手可能) などのホスフィンリガンドの存在下、酢酸カリウムの存在下で、ビス (ピナコラト) ニホウ素 (Aldrich から入手可能) を用いて製造され得る。反応の終了時に反応混合物に水を加えると、生じたピナコラトエステルの加水分解が起こり、必要とされるボロン酸が得られる。

40

【0110】

構造式 (X) の化合物は、本発明に記載の方法により製造され得る。

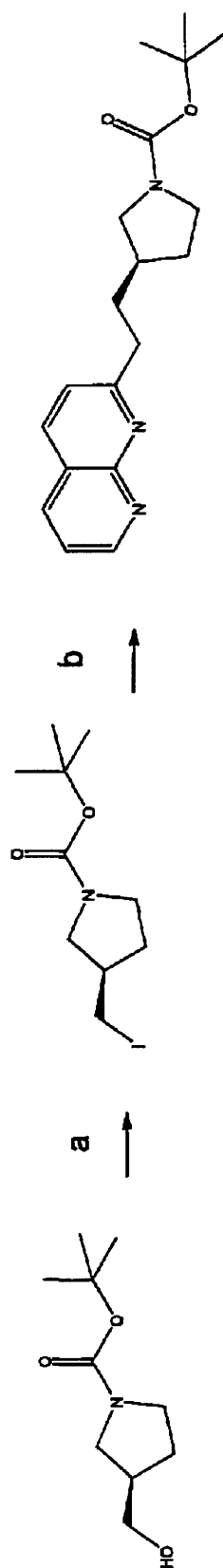
【0111】

50

構造式(VIII)の化合物[3-(2-(1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル]は、スキーム1に記載の方法により製造され得る。

スキーム1

【化25】



10

20

30

40

50

【 0 1 1 2 】

試薬および条件：(a) ヨウ素、イミダゾール、トリフェニルホスフィン、DCM、0；(b) 2 - メチル - [1 , 8] - ナフチリジン、LiN(TMS)₂、THF、0。

【 0 1 1 3 】

上記の経路のいずれにおいても、1以上の官能基を保護することが遊離であり得ることが認識されるであろう。保護基およびそれらの除去のための手段の例は、T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3rd edition, J. Wiley and Sons, 1999)に見出すことができる。好適なアミン保護基としては、アシル(例えば、アセチル、カルバメート(例えば、2', 2', 2' - トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはt - ブトキシカルボニル)およびアリアルキル(例えば、ベンジル)が含まれ、これらは、適当であれば、加水分解(例えば、ジオキサン中の塩酸、もしくはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの酸を使用)によって、または還元的に(例えば、ベンジルもしくはベンジルオキシカルボニル基の水素化分解、または酢酸中で亜鉛を使用する2', 2', 2' - トリクロロエトキシカルボニル基の還元的除去)によって除去することができる。他の好適なアミン保護基としては、トリフルオロアセチル(-COCF₃)が含まれ、これは塩基触媒による加水分解によって除去することができる。

【 0 1 1 4 】

上記いずれの経路でも、様々な基および部分が分子に導入される合成段階の正確な順序は可変であることが認識されるであろう。この工程の一段階で導入される基または部分が、その後の変換および反応によって影響を受けないように保証し、それに応じて合成段階の順序を選択することは当業者の技術の範囲内である。

【 0 1 1 5 】

化合物(I)の絶対立体配置は、既知の絶対立体配置の中間体からの独立したエナンチオ選択的不斉合成によって得ることができる。あるいは、鏡像異性体的に純粋な化合物(I)は、絶対立体配置が既知の化合物に変換され得る。いずれの場合にも、分光分析データ、旋光度および分析的キラルHPLCでの保持時間の比較を絶対立体配置の確認に使用することができる。実現可能であれば、第3の選択肢として、X線結晶構造からの絶対立体配置の決定がある。

【 0 1 1 6 】

式(II)~(X)の特定の化合物もまた新規であると考えられ、従って、本発明のさらなる側面をなす。

【 0 1 1 7 】

使用方法

式(I)の化合物およびその塩は、_vインテグリンアンタゴニスト活性、特に、_v₆受容体活性を有すると考えられ、従って、_v₆アンタゴニストが指示される疾患または病態の治療において潜在的有用性を有する。

【 0 1 1 8 】

従って、本発明は、療法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、_v₆インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療において使用することができる。

【 0 1 1 9 】

従って、本発明は、_v₆インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 1 2 0 】

また、_v₆インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。

【0121】

また、必要とする対象において、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態を治療する方法であって、治療上有効な量の式(1)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0122】

好適には、それを必要とする対象は哺乳動物、特に、ヒトである。

【0123】

本明細書で使用する場合、用語「有効な量」は、例えば、研究者または臨床家が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または薬剤の量を意味する。さらに、用語「治療有効な量」は、そのような量を受容していない対応する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは寛解の改善、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増進するために有効な量を含む。

【0124】

線維性疾患は、修復過程または反応過程にある器官または組織において過剰な線維性結合組織の形成を伴う。 $\alpha_v\beta_6$ アンタゴニストは、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン機能および α_v インテグリンを介してのトランスフォーミング増殖因子の活性化に依存するものを含む、様々なそのような疾患または病態の治療において有用であると考えられる。疾患には、限定されるものではないが、肺線維症（例えば、特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎（NSIP）、通常型間質性肺炎（UIP）、Hermansky-Pudlak症候群、進行性塊状線維症（炭坑夫塵肺症の合併症）、結合組織疾患関連肺線維症、喘息およびCOPDでの気道線維症、ARDS関連線維症、急性肺損傷、放射線誘発線維症、家族性肺線維症、肺高血圧）；腎線維症（糖尿病性腎障害、IgA腎障害、狼瘡性腎炎、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、移植腎障害、自己免疫腎障害、薬物誘発性腎障害、高血圧関連腎障害、腎性全身性線維症）；肝線維症（ウイルス誘発性線維症（例えば、C型またはB型肝炎）、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む非アルコール性脂肪肝疾患、先天性肝線維症、原発性硬化性胆管炎、薬物誘発性肝炎、肝硬変）；皮膚線維症（肥厚性瘢痕、強皮症、ケロイド、皮膚筋炎、好酸球性筋膜炎、Dupuytren's拘縮、Ehlers-Danlos症候群、Peyronie病、栄養障害型表皮水疱症、口腔粘膜下線維症）；眼線維症（加齢黄斑変性（AMD）、糖尿病性黄斑浮腫、ドライアイ、緑内障）；角膜瘢痕化、角膜損傷および角膜創傷治癒、線維柱帯切除術後の濾過胞瘢痕化の予防；心臓線維症（鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、心内膜心筋線維症、肥大性心筋症（HCM））、ならびに他の多種の線維性病態（縦隔線維症、骨髄線維症、腹膜後線維症、クローン病、神経線維腫症、子宮平滑筋腫（線維性）、慢性臓器移植拒絶）が含まれ得る。 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_5$ または $\alpha_v\beta_8$ インテグリンのさらなる阻害に関するさらなる利点も存在し得る。

【0125】

加えて、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリンに関連する前癌病変または癌も治療することができる（これらには、限定されるものではないが、子宮内膜癌、基底細胞癌、肝臓癌、結腸癌、子宮頸癌、口腔癌、膵臓癌、乳癌および卵巣癌、カボジ肉腫、巨細胞腫瘍、ならびに癌関連間質が含まれ得る）。血管新生に対する作用から利点を得ることができる病態も、利益を受け得る（例えば、固形腫瘍）。

【0126】

用語「 $\alpha_v\beta_6$ アンタゴニストが指示される疾患または病態」は、上記病的状態のいずれかまたは総てを含むことが意図される。

【0127】

1つの実施形態では、 $\alpha_v\beta_6$ アンタゴニストが指示される疾患または病態は、特発性肺線維症である。

【0128】

別の実施形態では、 v_6 アンタゴニストが指示される疾患または病態は、角膜癒痕化、角膜損傷および角膜創傷治癒から選択される。

【0129】

組成物

療法において使用するために、式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容可能な塩を、そのままの化学物質として投与してもよいが、有効成分を医薬組成物として提供することが一般的である。

【0130】

従って、本発明は、さらなる側面で、式(I)の化合物またその薬学的に許容可能な塩と1種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤および/または賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。式(I)の化合物および薬学的に許容可能な塩は上記の通りである。担体、希釈剤または賦形剤は、組成物の他の成分と適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で許容されなければならない。

【0131】

本発明の別の側面によれば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、1種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む、医薬組成物の調製方法も提供される。医薬組成物は、本明細書に記載の病態のいずれかの治療において使用することができる。

【0132】

さらに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる、 v_6 インテグリンアンタゴニストが指示される疾患または病態を治療するための医薬組成物も提供される。

【0133】

さらに、0.01~3000mgの式(I)の化合物またはその薬学的塩と0.1~2gの1種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物も提供される。

【0134】

式(I)の化合物は医薬組成物における使用を意図されているので、それらがそれぞれ、好ましくは実質的に純粋な形態で、例えば、少なくとも純度60%、より好適には少なくとも純度75%、好ましくは少なくとも純度85%、特には少なくとも純度98%(重量に対する重量の%)で提供されることが容易に理解されるであろう。

【0135】

医薬組成物は、単位用量当たり所定量の有効成分を含有する単位投与形で提供され得る。好ましい単位投与組成物は、有効成分の1日用量もしくは部分用量、またはその適切な分数を含有するものである。従って、そのような単位用量は、1日2回以上投与することができる。好ましい単位投与組成物は、本明細書の上記で挙げたような1日用量もしくは部分用量(1日2回以上投与するため)、または適切なその分数の有効成分を含有するものである。

【0136】

医薬組成物は、任意の適切な経路、例えば、経口(頬側または舌下を含む)、直腸、吸入、鼻腔内、局所(頬側、舌下または経皮を含む)、膣、目または非経口(皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む)経路による投与に適合させることができる。そのような組成物は、薬学分野で知られている任意の方法によって、例えば、有効成分を担体または賦形剤と会合させることによって製造することができる。

【0137】

1つの実施形態では、医薬組成物は経口投与に適合される。

【0138】

経口投与に適合させた医薬組成物は、カプセル剤もしくは錠剤などの分離した単位; 散剤もしくは顆粒; 水性液もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液; 可食フォームまたはホイップ; または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして提

10

20

30

40

50

供され得る。

【0139】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与では、有効薬物成分を、エタノール、グリセロール、水などの経口用の非毒性で薬学的に許容可能な不活性担体と合わせることができる。錠剤またはカプセル剤に組み込むために適した散剤は、化合物を好適な微細な粒径（例えば、微粉化によって）に縮小し、例えば、デンプンまたはマンニトールなどの可食炭水化物などの同様に調製された医薬担体と混合することによって調製され得る。香味剤、保存剤、分散剤および着色剤も存在することができる。

【0140】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を調製し、成形ゼラチンシースに充填することによって製造することができる。コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールなどの、流動促進剤および滑沢剤を、充填操作の前に、粉末混合物に添加することができる。カプセル剤が摂取される際に、薬剤の利用度を改善するために、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加することもできる。

10

【0141】

さらに、所望の場合または必要な場合には、好適な結合剤、流動促進剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、崩壊剤および着色剤も、混合物に組み込むことができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然の糖（グルコースまたはベータ-ラクトースなど）、トウモロコシ甘味剤、天然および合成ゴム（アラビアガム、トラガカントガムまたはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。

20

【0142】

これらの投与形で使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。

【0143】

崩壊剤には、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラグとし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、打錠することによって製剤化する。粉末混合物は、適切に微粉化された化合物を、上記のように希釈剤または基剤、ならびに任意選択でカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリンもしくはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することによって調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム漿またはセルロースもしくはポリマー材料の溶液などの結合剤で湿らせ、篩に通すことによって顆粒化することができる。造粒の代わりに、粉末混合物を、打錠機に掛けることができ、結果として不完全に形成されたスラグが破碎されて顆粒となる。顆粒剤は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することによって、錠剤成形金型に粘着することを防止するために滑沢化することができる。次いで、滑沢化された混合物を打錠する。本発明の化合物は、流動性不活性担体と混合して、造粒またはスラグ化工程を行うことなく直接、打錠することもできる。セラックのシールコート、糖またはポリマー材料のコーティング、およびワックスの艶出コーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを施すことができる。異なる単位用量を識別するために、これらのコーティングに染料を添加することができる。

30

40

【0144】

溶液、シロップ、およびエリキシルなどの経口用液体は、所定量が、予め決定された量の化合物を含有するように、単位投与形で調製することができる。シロップは、化合物を適宜矯味した水溶液に溶かすことによって調製することができ、エリキシルは、非毒性アルコールビヒクルの使用によって調製する。懸濁剤は、化合物を非毒性ビヒクルに分散さ

50

せることによって製剤化することができる。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミントオイルなどの香味添加剤、または天然甘味剤もしくはサッカリンもしくは他の人口甘味剤なども添加することができる。

【0145】

適当であれば、経口投与用の用量単位組成物を、マイクロカプセル化することができる。処方物は、例えば、粒子材料をポリマー、ワックスなどでコーティングまたはそれに包埋することによって、放出を延長また持続させるように調製することもできる。

【0146】

本発明の化合物は、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞および多重ラメラ小胞などのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

【0147】

経皮投与に適合させた医薬組成物は、長期間にわたってレシピエントの表皮と密着して接触して留まるように意図された別個のパッチ剤として提供することができる。

【0148】

局所投与に適合させた医薬組成物は、軟膏、クリーム、懸濁剤、ローション、散剤、液剤、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして製剤化することができる。

【0149】

眼または他の外部組織、例えば、口および皮膚の治療では、組成物は、好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏に製剤化する場合、有効成分を、パラフィン系または水混和性軟膏剤基剤のいずれかとともに使用することができる。あるいは、有効成分を、水中油型クリーム基剤又は油中水型基剤を用いてクリーム剤に製剤化することができる。本発明の化合物は、局所用点眼剤として投与することができる。本発明の化合物は、1日より長い投与間隔を要する結膜下、房内または硝子体内経路を介して投与することができる。

【0150】

眼への局所投与に適合させた医薬組成物には、有効成分が好適な担体、特に、水性溶媒に溶解または懸濁している点眼剤が含まれる。眼に投与される処方物は、眼科的に適合するpHおよびモル浸透圧濃度を有する。酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および乳酸ナトリウムなどの塩基；ならびにクエン酸塩/デキストロース、重炭酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどのバッファーを含め、1種以上の眼科的に許容可能なpH調整剤および/または緩衝剤が本発明の組成物に含まれ得る。このような酸、塩基、およびバッファーは、組成物のpHを眼科的に許容可能な範囲に維持するのに必要な量で含まれ得る。1以上の眼科的に許容可能な塩は、組成物のモル浸透圧濃度を眼科的に許容可能な範囲とするのに十分な量で組成物を含み得る。このような塩としては、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウム陽イオンおよび塩化物、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、硫酸、チオ硫酸または重亜硫酸陰イオンを有するものが含まれる。

【0151】

眼送達デバイスは、複数の定義された放出速度ならびに持続的用量動態および透過性を持った1種以上の治療薬の放出制御のために設計することができる。放出制御は、生分解性/声帯浸食性ポリマー（例えば、ポリ（エチレンビニル）アセテート（EVA）、超加水分解するd PVA）、ヒドロキシアルキルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリカプロラクトン、ポリ（グリコール）酸、ポリ（乳）酸、ポリ無水物の、薬物の拡散、腐食、溶解および浸透を増強するポリマー分子量、ポリマー結晶度、共重合体比、加工条件、表面仕上げ、幾何学、賦形剤添加およびポリマーコーティングの、種々の選択および特性を組み込んだポリ

10

20

30

40

50

マーマトリックスの設計を通して得ることができる。

【 0 1 5 2 】

眼用デバイスを用いた薬物送達のための処方物は、1種以上の有効薬剤と指示される投与経路に適当なアジュバントを組み合わせることができる。例えば、有効薬剤を、任意の薬学的に許容可能な賦形剤、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、アラビアガム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリジン、および/またはポリビニルアルコールと混合し、従来の投与向けに錠剤化またはカプセル化することができる。あるいは、本化合物をポリエチレングリコール、プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースコロイド溶液、エタノール、トウモロコシ油、落花生油、綿実油、ゴマ油、トラガカントガム、および/または種々のバッファーに溶解させてもよい。本化合物はまた、生分解性および非生分解性ポリマーの両方の組成物および時間遅延特性を有する担体または希釈剤と混合してもよい。生分解性組成物の代表例としては、アルブミン、ゼラチン、デンプン、セルロース、デキストラン、多糖類、ポリ(D、L-ラクチド)、ポリ(D、L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(アルキルカーボネート)およびポリ(オルトエステル)およびそれらの混合物が挙げられる。非生分解性ポリマーの代表例としては、EVAコポリマー、シリコーンゴムおよびポリ(メチルアクリレート)、およびそれらの混合物が挙げられる。

10

【 0 1 5 3 】

眼送達用の医薬組成物はまた、*in situ*ゲル化可能水性組成物も含む。このような組成物は、眼または涙液と接触した際にゲル化を促進するのに効果的な濃度でゲル化剤を含んでなる。好適なゲル化剤としては、限定されるものではないが、熱硬化性ポリマーが含まれる。用語「*in situ*ゲル化可能」とは、本明細書で使用する場合、眼または涙液と接触した際にゲルを形成する低粘度の液体を含むだけでなく、眼に投与した際に実質的に高い粘度またはゲル強度を示す半液体およびチキソトロピックゲルなどのより粘稠な液体も含む。例えば、眼への薬物送達に使用するためのポリマーの例の教示の目的で引用することにより本明細書の開示の一部とされるLudwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3; 57:1595-639を参照。

20

【 0 1 5 4 】

口腔中への局所投与に適合させた医薬組成物には、ロゼンジ剤、香錠および洗口液が含まれる。

30

【 0 1 5 5 】

直腸投与に適合させた医薬組成物は、坐剤または浣腸として提供することができる。

【 0 1 5 6 】

鼻腔または吸入投与用の投与形は、好都合には、エアロゾル、溶液、懸濁液、ゲルまたはドライパウダーとして処方され得る。

【 0 1 5 7 】

吸入投与に好適かつ/または適合させた組成物では、本発明の化合物は粒径縮小形態であることが好ましく、より好ましくは、粒径縮小形態は微粉化により得られるか、または得ることができる。粒径縮小(例えば、微粉化)化合物または塩の好ましい粒径は、約0.5~約10ミクロン(例えば、レーザー回折を用いて測定した場合)のD50値により定義される。

40

【 0 1 5 8 】

例えば吸入投与用のエアロゾル処方物は、薬学的に許容可能な水性または非水性溶媒中の有効物質の溶液または微細懸濁液を含んでなり得る。エアロゾル処方物は、噴霧装置または吸入器とともに使用するためのカートリッジまたはレフィルの形態と採り得る密閉容器内に無菌形態で単回または複数回用量として提供することができる。あるいは、密閉容器は、単回用量鼻腔用吸入器または容器の内容物が使い尽くされた際に処分することが意図される定量バルブを取り付けたエアロゾルディスペンサー(定量噴霧式吸入器)などの

50

単位分注デバイスであり得る。

【 0 1 5 9 】

投与形がエアロゾルディスペンサーを含んでなる場合、それは好ましくは、圧縮空気、二酸化炭素、またはヒドロフルオロカーボン（HFC）などの有機噴射剤といった加圧下の好適な噴射剤を含有する。好適なHFC噴射剤としては、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンおよび1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンが含まれる。エアロゾル投与形はまた、ポンプ式アトマイザーの形態と採ることもできる。与圧エアロゾルは、有効化合物の溶液または懸濁液を含有し得る。これは、懸濁液処方物の分散特性および均一性を改良するために、付加的賦形剤、例えば、補助溶媒および/または界面活性剤の配合を必要とする場合がある。溶液処方物もまた、エタノールなどの補助溶媒の添加を必要とする場合がある。他の賦形剤としての改質剤も、例えば、処方物の安定性および/または味および/または微粒子塊特性（量および/または特性）を改良するために配合され得る。

10

【 0 1 6 0 】

吸入投与に好適なかつ/または適合させた医薬組成物では、医薬組成物はドライパウダー吸入用組成物であり得る。このような組成物は、ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトールまたはデンプンなどの粉末基剤、式（I）の化合物またはその塩（好ましくは、粒径縮小形態、例えば、微粉化形態）、および場合により、L - ロイシンもしくは別のアミノ酸および/またはステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムなどのステアリン酸の金属といった性能改質剤を分でなり得る。好ましくは、ドライパウダー吸入用組成物は、ラクトースおよび式（I）の化合物またはその塩のドライパウダーブレンドを含んでなる。ラクトースは好ましくは、ラクトース水和物、例えば、ラクトース一水和物であり、かつ/または好ましくは吸入級および/もしくは微細級ラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の90%（重量または用量）以上が直径1000ミクロン（マイクロメートル）（例えば、10～1000ミクロン、例えば、30～1000ミクロン）未満であり、かつ/またはラクトース粒子の50%以上が直径500ミクロン（例えば、10～500ミクロン）未満であることにより定義される。より好ましくは、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の90%以上が直径300ミクロン未満（例えば、10～300ミクロン、例えば、50～300ミクロン）であり、かつ/またはラクトース粒子の50%以上が直径100ミクロン未満であることにより定義される。場合により、ラクトースの粒径は、ラクトース粒子の90%以上が直径100～200ミクロン未満であり、かつ/またはラクトース粒子の50%未満が直径40～70ミクロン未満であることにより定義される。最も重要には、粒子の約3～約30%（例えば、約10%）（重量または容量）が直径50ミクロン未満または20ミクロン未満であることが望ましい。例えば、限定されるものではないが、好適な吸入級ラクトースはE 9334ラクトース（10%微粒）（Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, オランダ）である。

20

30

【 0 1 6 1 】

場合により、特に、ドライパウダー吸入用組成物では、吸入投与用の医薬組成物は、好適な吸入デバイスの内部のストリップまたはリボンの長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器（例えば、ドライパウダー組成物を含有）中に組み込むことができる。この容器は、要求に応じて裂開可能なまたは剥離開封可能であり、例えばドライパウダー組成物の用量が、グラクソスミスクラインにより市販されているDISKUS（商標）デバイスなどのデバイスを介した吸入により投与することができる。DISKUS（商標）吸入デバイスは、例えば、GB 2 242 134 Aに記載され、このようなデバイスでは、粉末形態の医薬組成物用の少なくとも1つの容器（これらの1または複数の容器は好ましくは、ストリップまたはリボンの長手方向に取り付けられた複数の密閉用量容器である）が、互いに剥離可能に取り付けられた2つの部材間に画定され；このデバイスは、前記1または複数の容器の開封ステーションを画定する手段；容器を開封するために開封ステーションから部材を剥離するための手段；および開封された容器と連絡し、それを通して使用者

40

50

が開封容器から粉末形態の医薬組成物を吸入することができる出口を含んでなる。

【0162】

本発明の化合物は、液体ディスペンサーから送達するための液体処方物として吸入または鼻腔投与されるように処方することができ、例えば、液体ディスペンサーは、使用者によりかけられる力が液体ディスペンサーのポンプ機構に適用された際に定量された用量の液体処方物がそれを通して分注される分注ノズルまたは分注オリフィスを備える。このような液体ディスペンサーは一般に、液体処方物の複数の定量された用量のリザーバーが設けられ、それらの用量が連続ポンプ作動時に分注される。分注ノズルまたはオリフィスは、液体処方物を鼻腔に噴霧分注するために使用者の鼻孔に挿入するために構成され得る。上述のタイプの液体ディスペンサーは、その全内容が引用することにより本明細書の開示の一部とされるWO-A-2005/044354に記載および示されている。このディスペンサーは、液体処方物を含有するための容器に取り付けられた圧縮ポンプを備えた液体排出デバイスを収容するハウジングを備えている。このハウジングは、少なくとも1個の指で操作可能なサイドレバーを備え、このサイドレバーは、ハウジングに対して内側に動かすと、容器をハウジング内の上方向に移動させてポンプを圧縮させ、定量された用量の処方物をポンプステムから、ハウジングの鼻腔ノズルを介してポンピングすることができる。特に好ましい液体ディスペンサーは、WO-A-2005/044354の図30~40に示されている一般的なタイプのものである。

10

【0163】

吸入または鼻腔投与のための組成物は、噴霧化により肺および気道の他の領域にも投与することができる。そのような組成物は、水性溶液または懸濁液であり得る。噴霧化により吸入するための溶液は、酸もしくはアルカリ、緩衝塩、等張性調整剤、界面活性剤、または塩化ベンジルアルコニウム(BAC)などの抗微生物剤などの薬剤を添加して製剤化することができる。組成物は無菌で、抗微生物保存剤不含であってもよい。それらは、例えば、濾過またはオートクレーブ中での加熱によって滅菌してもよい。それらは、非滅菌溶液として提供してもよい。治療上有効な量の本発明の化合物の単回単位用量を、単一の容器内の予め混合され、予め定量された処方物として提供してもよい。

20

【0164】

腔投与に適合させた医薬組成物は、腔坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたは噴霧処方物として提供され得る。

30

【0165】

非経口投与に適合させた医薬組成物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および組成物を、意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有してよい、水性および非水性無菌液、ならびに懸沈殿防止剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁剤が含まれる。組成物を、単位用量または多回用量容器、例えば、密封アンプルおよびバイアル中で提供してもよく、使用直前に、無菌液体担体、例えば注射水を添加するだけのフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存してもよい。即時注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0166】

本発明の化合物の治療上有効な量は、例えば、対象の年齢および体重、治療を必要とする厳密な病態およびその重篤度、処方物の性質、ならびに投与経路を含む複数の因子によって決まり、最終的には担当の医師または獣医の裁量にある。本医薬組成物では、経口または非経口投与の各用量単位は、好ましくは、0.01~3000mg、0.1~2000mg、またはより一般には0.5~1000mgの親化合物として計算される本発明の化合物を含有する。

40

【0167】

鼻腔または吸入投与のための各用量単位は好ましくは、遊離塩基として計算される0.001~50mg、より好ましくは0.01~5mg、一層より好ましくは10~50mgの式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する。

【0168】

50

噴霧化溶液または懸濁液の投与では、用量単位は一般に 1 ~ 15 mg、例えば 2 mg ~ 10 mg、または 4 mg ~ 6 mg を含有し、これらは 1 日 1 回、1 日 2 回または 1 日 2 回を越える回数で適宜送達され得る。本発明の化合物は、薬局でのもしくは患者による再構成のための乾燥もしくは凍結乾燥粉末で提供してもよいし、または例えば生理食塩水溶液中で提供されてもよい。

【0169】

鼻腔または吸入投与のための各用量単位は好ましくは、遊離塩基として計算される 0.001 ~ 50 mg、より好ましくは 0.01 ~ 50 mg、一層より好ましくは 10 ~ 50 mg の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する。

【0170】

本発明の薬学的に許容可能な化合物は、例えば、遊離塩基として計算される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩 1 日当たり 0.01 mg ~ 3000 mg、もしくは 1 日当たり 0.5 ~ 1000 mg の経口もしくは非経口用量、または 1 日当たり 0.001 ~ 50 mg、もしくは 1 日当たり 0.01 ~ 50 mg、もしくは 10 ~ 50 mg の鼻腔もしくは吸入用量の 1 日用量 (成人患者) で投与することができる。この量は、1 日当たり単回用量で、またはより通常には、全 1 日用量は同じであるように 1 日当たり複数回 (2 回、3 回、4 回、5 回もしくは 6 回) の部分用量で与えてよい。その塩の有効量は、有効量の式 (I) の化合物自体の割合として決定することができる。

【0171】

本発明の化合物は、単独で、または他の治療薬と組み合わせて使用することができる。従って、本発明による併用療法は、少なくとも 1 種の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与、および少なくとも 1 種の他の薬学上活性な薬剤の使用を含んでなる。好ましくは、本発明による併用療法は、少なくとも 1 種の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも 1 種の他の薬学上活性な薬剤の投与を含んでなる。本発明の 1 または複数の化合物および 1 または複数の他の薬学上活性な薬剤は、一緒に単一の医薬組成物で、または別個に投与することができ、別個に投与される場合には、これを同時にまたは任意の順序で逐次に行うことができる。本発明の 1 または複数の化合物および他の 1 または複数の薬学上活性な薬剤の量、ならびに投与の相対なタイミングは、所望の併用治療効果が達成されるように選択される。

【0172】

よって、さらなる側面では、本発明の化合物と少なくとも 1 種の他の薬学上活性な薬剤を含んでなる組合せが提供される。

【0173】

従って、一側面では、本発明による化合物および医薬組成物は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の療法、抗線維性療法および閉塞性気道疾患の療法、糖尿病性眼疾患の療法、ならびに角膜瘢痕化、角膜損傷の療法および角膜創傷治癒を含む、1 種以上の他の治療薬と組み合わせて使用し得るか、それを含み得る。

【0174】

抗アレルギー療法としては、抗原免疫療法 (例えば、ハチ毒、花粉、牛乳、落花生、CpG モチーフ、コラーゲンの成分および断片、口腔または舌下抗原として投与され得る細胞外マトリックスの他の成分)、抗ヒスタミン薬 (例えば、セチリジン、ロラチジン、アクリバスチン、フェキソフェナジン、クロルフェナミン)、およびコルチコステロイド (例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フロ酸モメタゾン、トリアムシノロン、フルニソリド、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン) が含まれる。

【0175】

抗炎症療法としては、NSAID (例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン)、ロイコトリエンモジュレーター (例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、ブランドルカスト)、および他の抗炎症療法 (例えば、iNOS 阻害剤、トリプターゼ阻害剤、IKK2 阻害剤、p38 阻害剤 (ロスマピモド、ジルマピモド)、エラスターゼ阻害剤

10

20

30

40

50

、 2 アゴニスト、D P 1 アンタゴニスト、D P 2 アンタゴニスト、p I 3 K 阻害剤、I T K 阻害剤、L P (リゾホスファチジン酸) 阻害剤またはF L A P (5 - リボキシゲナーゼ活性化タンパク質) 阻害剤 (例えば、ナトリウム3 - (3 - (tert - ブチルチオ) - 1 - (4 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 5 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート) ; アデノシン a 2 a アゴニスト (例えば、アデノシンおよびリガデノソン) 、ケモカインアンタゴニスト (例えば、C C R 3 アンタゴニストまたはC C R 4 アンタゴニスト) 、メディエーター放出阻害剤が含まれる。

【0176】

自己免疫疾患の療法としては、D M A R D S (例えば、メトトレキサート、レフルノミド、アザチオプリン) 、生物薬剤療法 (例えば、抗I g E、抗T N F、抗インターロイキン (例えば、抗I L - 1、抗I L - 6、抗I L - 12、抗I L - 17、抗I L - 18) 、受容体療法 (例えば、エタネルセプトおよび類似の薬剤) ; 抗原非特異的免疫療法 (例えば、インターフェロンまたは他のサイトカイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体モジュレーター、サイトカインアゴニストまたはアンタゴニスト、T L R アゴニストおよび類似の薬剤) が含まれる。

【0177】

他の抗線維性療法としては、T G F 合成の阻害剤 (例えば、ビルフェニドン) 、血管内皮増殖因子 (V E G F) 、血小板由来増殖因子 (P D G F) および線維芽細胞増殖因子 (F G F) 受容体キナーゼを標的とするチロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、ニンテダニブ (B I B F - 1120) およびメシル酸イマチニブ (グリベック)) 、エンドセリン受容体アンタゴニスト (例えば、アンブリセンタンまたはマシテンタン) 、酸化防止剤 (例えば、N - アセチルシステイン (N A C) ; 広域抗生物質 (例えば、コトリモキサゾール、テトラサイクリン (塩酸ミノサイクリン)) 、ホスホジエステラーゼ5 (P D E 5) 阻害剤 (例えば、シルデナフィル) 、抗 v x 抗体および薬物 (例えば、W O 2003100033A2 に記載されているものなどの抗 v 6 モノクローナル抗体をインテツムマブ、シレンジチドと併用することができる) が併用可能である。

【0178】

閉塞性気道疾患の療法としては、短期作用型 2 - アゴニスト (例えば、サルブタモール) 、長期作用型 2 - アゴニスト (例えば、サルメテロール、フォルモテロールおよびピランテロール) 、短期作用型ムスカリン性アンタゴニスト (例えば、臭化イプラトロピウム) 、長期作用型ムスカリン性アンタゴニスト (例えば、チオトロピウム、ウメクリジニウム) などの気管支拡張薬が含まれる。

【0179】

いくつかの実施形態では、治療はまた、本発明の化合物と他の既存の治療様式、例えば、糖尿病性眼疾患の治療のための既存の薬剤、例えば、抗V E G F 療法、例えば、ルセンティス (商標) 、アバスチン (商標) 、およびアフリバーセプト、ならびにステロイド、例えば、トリアムシノロン、およびフルオシノロンアセトニド含有ステロイドインプラントの組合せも含み得る。

【0180】

いくつかの実施形態では、治療はまた、本発明の化合物と他の既存の治療様式、例えば、角膜癒着、角膜損傷の治療または角膜創傷治療のための既存の薬剤、例えば、ゲンテル (G e n t e l) (商標) 、ウシ血液抽出物、レボフロキサシン (商標) 、およびオフロキサシン (商標) の組合せも含み得る。

【0181】

本発明の化合物および組成物は、癌を治療するために単独で、または化学療法、放射線療法、標的薬剤、免疫療法および細胞もしくは遺伝子療法を含む癌療法と組み合わせて使用され得る。

【0182】

適当であれば、治療成分の活性および/または安定性および/または溶解度などの物理

10

20

30

40

50

的特徴を最適化するために、他の治療成分を、塩の形態で、例えば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩もしくは酸付加塩として、またはプロドラッグ、またはエステル、例えば低級アルキルエステル、または溶媒和物、例えば水和物として使用することができることは、当業者には明らかである。適当であれば、治療成分を、光学的に純粋な形態で使用することができることもまた明らかである。

【0183】

上記で言及した組合せは、好都合には、医薬組成物の形態で使用するために提供することができ、従って、上記で定義されたような組合せを薬学的に許容可能な希釈剤または担体とともに含んでなる医薬組成物は本発明のさらなる側面を表す。そのような組合せの個々の化合物を順次、または個別もしくは組み合わせた医薬組成物として同時に投与することができる。好ましくは、個々の化合物が、組み合わせた医薬組成物として同時に投与される。公知の治療薬の適切な用量は、当業者には容易に分かる。

10

【0184】

本発明の化合物が、通常、吸入、静脈内、経口、鼻腔内、眼内局所、または他の経路によって投与される1種以上の他の治療上有効な薬剤と組み合わせ投与される場合には、結果としての医薬組成物も同じ経路によって投与され得ることが認識されるであろう。あるいは、本組成物の個々の成分は異なる経路によって投与されてもよい。

【0185】

以下、本発明を単に例により示す。

【0186】

20

略語

以下のリストは、本明細書で使用される特定の略語の定義を示す。このリストは排他的ではなく、本明細書の下記で定義されていない略語の意味は当業者には容易に分かることが認識されるであろう。

【0187】

A c (アセチル)

B C E C F - A M (2 ' , 7 ' - ビス - (2 - カルボキシエチル) - 5 - (および - 6) - カルボキシフルオレセインアセトキシメチルエステル)

B E H (エチレン架橋ハイブリッド技術)

B u (ブチル)

30

C H A P S (3 - [(3 - コールアミドプロピル) ジメチルアンモニオ] - 1 - プロパンスルホネート)

キラル O D - H (5 μ m シリカゲル上のセルローストリス (3 , 5 - ジメチルフェニルカルバメート) コーティング)

キラルパック A D - H (5 μ m シリカゲル上のアミローストリス (3 , 5 - ジメチルフェニルカルバメート) コーティング)

キラルパック I D (5 μ m シリカゲル上の固定化されたアミローストリス (3 - クロロフェニルカルバメート))

キラルパック A S (5 μ m シリカゲル上のアミローストリス ((S) - - メチルベンジルカルバメート) コーティング)

40

C S H (表面チャージハイブリッド技術)

C V (カラム体積)

D C M (ジクロロメタン)

D I P E A (ジイソプロピルエチルアミン)

D M F (N , N - ジメチルホルムアミド)

D M S O (ジメチルスルホキシド)

E t (エチル)

E t O H (エタノール)

E t O A c (酢酸エチル)

h (時間)

50

H C l (塩 酸)
 H E P E S (4 - (2 - ヒ ド ロ キ シ エ チ ル) - 1 - ピ ペ ラ ジ ン エ タ ン ス ル ホ ン 酸)
 L C M S (液 体 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー 質 量 分 析)
 L i H M D S (リ チ ウ ム ヘ キ サ メ チ ル ジ シ ラ ジ ド)
 M D A P (質 量 分 析 自 動 分 取 H P L C)
 M e (メ チ ル)
 M e C N (ア セ ト ニ ト リ ル)
 M e O H (メ タ ノ ー ル)
 m i n m i n u t e / 分
 M S (質 量 ス ペ ク ト ル)
 P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ [1 , 1 ' - ビ ス (ジ フ ェ ニ ル ホ ス フ ィ ノ) フ
 ェ ロ セ ン] ジ ク ロ ロ パ ラ ジ ウ ム (I I) の ジ ク ロ ロ メ タ ン と の 複 合 体)
 P h (フ ェ ニ ル)
ⁱ P r (イ ソ プ ロ ピ ル)
 (R) - B I N A P (R) - (+) - 2 , 2 ' - ビ ス (ジ フ ェ ニ ル ホ ス フ ィ ノ) - 1 , 1
 ' - ビ ナ フ タ レ ン
 S i (シ リ カ)
 S P E (固 相 抽 出)
 T B M E (t e r t - ブ チ ル メ チ ル エ ー テ ル)
 T E A (ト リ エ チ ル ア ミ ン)
 T F A (ト リ フ ル オ ロ 酢 酸)
 T H F (テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン)
 T L C (薄 層 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー)

10

20

【 0 1 8 8 】

ブライン(brine)という場合には総て、塩化ナトリウムの飽和水溶液を指す。

【 実 施 例 】

【 0 1 8 9 】

実験の詳細

分析 L C M S

分析的 L C M S を、次のシステム A ~ C の 1 つで行った。

30

【 0 1 9 0 】

総てのシステムに対する U V 検出は、220 nm ~ 350 nm の波長の平均シグナルであり、質量スペクトルは、交互スキャンポジティブおよびネガティブモードエレクトロスプレーイオン化を使用する質量分析計で記録した。

【 0 1 9 1 】

本明細書において言及する L C M S システム A ~ C の実験の詳細は以下の通りである。

【 0 1 9 2 】

システム A

カラム： 50 mm x 2.1 mm I D、1.7 μ m A c q u i t y U P L C B E
H C ₁₈ カラム

40

流速： 1 m L / 分

温度： 40

溶媒： A : アンモニア溶液で p H 10 に調整した水中 10 m M 重炭酸アンモニウム

B : アセトニトリル

勾配：	時間 (分)	A %	B %
	0	99	1
	1.5	3	97
	1.9	3	97
	2.0	99	1

【 0 1 9 3 】

50

システム B

カラム： 50 mm × 2.1 mm ID、1.7 μm Acquity UPLC BEH C18 カラム

流速： 1 mL / 分

温度： 40

溶媒： A：水中 0.1 % v / v ギ酸溶液

B：アセトニトリル中 0.1 % v / v ギ酸溶液

勾配：	時間 (分)	A %	B %
	0	97	3
	1.5	0	100
	1.9	0	100
	2.0	97	3

10

【0194】

システム C

カラム： 50 mm × 2.1 mm ID、1.7 μm Acquity UPLC CSH C18 カラム

流速： 1 mL / 分

温度： 40

溶媒： A：アンモニア溶液で pH 10 に調整した水中 10 mM 重炭酸アンモニウム

B：アセトニトリル

勾配：	時間 (分)	A %	B %
	0	97	3
	1.5	5	95
	1.9	5	95
	2.0	97	3

20

【0195】

システム D

カラム： 50 mm × 2.1 mm ID、1.7 μm Acquity UPLC CSH C18 カラム

流速： 1 mL / 分

温度： 40

溶媒： A：水中 0.1 % v / v ギ酸溶液

B：アセトニトリル中 0.1 % v / v ギ酸

勾配：	時間 (分)	A %	B %
	0	97	3
	1.5	5	95
	1.9	5	95
	2.0	97	3

30

【0196】

質量分析自動分取 HPLC

40

粗製生成物を、次の方法 A による MDAP HPLC により精製した。実施時間は、そうではないことが述べられない限り、15 分であった。総ての方法での UV 検出は、210 nm ~ 350 nm の波長の平均シグナルであり、質量スペクトルは、交互スキャンポジティブおよびネガティブモードエレクトロスプレーイオン化を使用する質量分析計で記録した。

【0197】

方法 A：

方法 A は、X Bridge C₁₈ カラム（一般に 100 mm × 3.0 mm 内径、5 μm パッキング直径）にて周囲温度で行った。使用した溶媒は：

A = アンモニア溶液で pH 10 に調整した 10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液

50

B = アセトニトリル
であった。

【 0 1 9 8 】

使用した勾配：

【表 1】

時間(分)	流速(mL/分)	% A	% B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	45	55
11	40	1	99
15	40	1	99

10

【 0 1 9 9 】

中間体の製法

中間体 1：3 - (ヨードメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - t e r t - ブチル

20

5 L 真空ジャケット付きガラス反応容器 (R a d l e y ' s L A R A) に、DCM (2 L)、次いで、トリフェニルホスフィン (3 3 9 g、1 . 2 9 m o l) およびイミダゾール (8 8 g、1 . 2 9 m o l) を装填し、温度を 0 に下げた。次に、発熱を制御するために反応温度を 0 ~ 5 に維持しながらヨウ素 (3 2 8 g、1 . 2 9 m o l) を 3 0 分かけて少量ずつ加えた。添加中に粘稠な褐色沈澱が生じた。この沈澱を 1 0 分かけて室温まで温めた後、室温でさらに 3 0 分間撹拌した。DCM (2 0 0 m L) 中、3 - (ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - t e r t - ブチル (2 0 0 g、9 9 4 m m o l) (F l u o r o c h e m または B e P h a r m L t d から入手可能) の溶液を、反応温度を 2 4 ~ 3 0 の間に維持しながら、1 5 分かけて少量ずつ加えた。この反応混合物を 2 時間撹拌した後、T B M E (8 L) で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣 (7 0 0 g) を氷水浴にてジエチルエーテル (2 L) 中で摩砕し、3 3 3 g の粗生成物を得た。2 7 g 部の粗生成物を 3 0 分にわたって 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル - シクロヘキサンの勾配で溶出するシリカカートリッジ (1 0 0 g) でのクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させて標題化合物 (1 6 . 3 3 g、5 %) を黄色油状物として得た。残りの粗物質 (約 3 0 6 g) を、9 . 5 カラム容量にわたって 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル - シクロヘキサンの勾配で溶出するシリカカートリッジ (1 . 5 k g) のクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させて標題化合物 (2 3 3 . 9 4 g、7 6 %) を淡黄色油状物として得た：L C M S (システム A) R T = 1 . 1 9 分、1 0 0 %、E S + v e m / z 3 1 2 (M + H) + ; [] _D^{2 0} = + 2 3 (c 1 . 0 0 E t O H 中)。

30

40

【 0 2 0 0 】

中間体 2：3 - (2 - (1、8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - t e r t - ブチル

T H F (1 L) 中、2 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン (5 7 . 5 g、3 9 9 m m o l) (M a n c h e s t e r O r g a n i c s から入手可能) および 3 - (ヨードメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - t e r t - ブチル (1 2 4 . 2 g、3 9 9 m m o l) (中間体 1) の撹拌溶液を 0 に冷却し、窒素下、T H F 中リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (1 M、3 9 9 m L、3 9 9 m m o l) で 2 0 分かけて処理、この反応混合物を 0 で 3 時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 0 0 m

50

L) および水 (500 mL) で急冷し、酢酸エチル (1 L) を加えた。層を分離し、水相をさらなる酢酸エチル (1 L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空蒸発させた。残った褐色油状物 (162 g) を、8 カラム容量にわたって 0 ~ 100% [(5% MeOH - 95% 酢酸エチル) 中酢酸エチル] の勾配で溶出するシリカカートリッジ (750 g) でのクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させて標題化合物 (46.65 g、36%) を橙色固体として得た: LCMS (システム A) RT = 0.99 分、97%、ES + ve m/z 328 (M + H)⁺、[]_D²⁰ = +22 (c 1.00 EtOH 中)。

【0201】

中間体 3 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル

10

EtOH (20 mL) 中、3 - (2 - (1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (中間体 2) (4.0 g、12 mmol) の溶液を室温で一晩、湿潤 5% Rh/C 触媒 (1.2 g) 上で水素化した。触媒をセライトで濾去し、濾液を真空濃縮して標題化合物 (4.0 g、99%) を褐色ガムとして得た: LCMS (システム A) RT = 1.20 分、95.5%、ES + ve m/z 332 (M + H)⁺。

【0202】

中間体 4 (R) - 7 - (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン

20

冷水浴中、窒素下、DCM (120 mL) 中、3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (中間体 3) (18.92 g、57.1 mmol) の溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 M HCl (57.1 mL、228 mmol) を滴下した。添加が完了したところで、水浴を外した。この反応物を室温で一晩撹拌した後、真空濃縮した。残渣 (15.5 g) を、まずメタノールで洗浄し、次いでメタノール中 2 M アンモニアで溶出する SCX カートリッジで、数バッチに分けて精製し、標題化合物 (8.94 g、68%) を橙色油状物として得た: LCMS (システム A) RT = 0.70 分、100% ES + ve m/z 232 (M + H)⁺。

【0203】

30

中間体 5 4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R, E) - メチル

DCM (200 mL) 中、(R) - 7 - (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン (中間体 4) (10.6 g、45.8 mmol) の溶液に、窒素下、DIPEA (14.40 mL、82 mmol) を加えた。

【0204】

この反応混合物を 0 に冷却し、4 - ブロモブト - 2 - エン酸 (E) - メチル (5.39 mL、45.8 mmol) を滴下した。この反応物を室温で 3.75 時間撹拌した後、この反応混合物を水 (250 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を DCM (2 x 100 mL) でさらに抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO₄)、真空蒸発させた。残渣 (13.94 g) を、1% Et₃N を含有する 0 ~ 100% EtOAc - (3:1 EtOAc - EtOH) で溶出するシリカカートリッジ (330 g) でのクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0205】

適当な画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物 (7.66 g、51%) を黄色油状物として得、これは冷蔵庫内で保存すると固化した。LCMS (システム A) RT = 1.02 分、100%、ES + ve m/z 330 (M + H)⁺。

【0206】

中間体 6 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 -

50

テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸メチル

1 , 4 - ジオキサン (6 0 m L) 中、 4 - (3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R , E) - メチル (中間体 5) (2 . 8 g、 8 . 5 m m o l) の溶液を (3 - ブロモフェニル) ボロン酸 (A l d r i c h から入手可能) (5 . 9 7 g、 2 9 . 7 m m o l)、 (R) - B I N A P (0 . 5 2 9 g、 0 . 8 5 0 m m o l)、 K O H 水溶液 (3 . 8 M、 4 . 4 7 m L、 1 7 . 0 0 m m o l) およびクロロ (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (1) 二量体 (2 1 0 m g、 0 . 4 2 5 m m o l) で処理し、混合物を 9 5 で 1 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、真空濃縮した。残渣を水 (5 0 m L) と D C M (5 0 m L) とで分液した。水性画分にブライン (5 0 m L) を加え、さらなる D C M (5 0 m L) で抽出した。合わせた有機溶液をブライン (5 0 m L) で洗浄し、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。残渣を、 0 ~ 1 0 0 % E t O A c - シクロヘキサンの勾配で溶出するアミノプロピルカラム (7 0 g) でのクロマトグラフィー、次いで、 6 5 ~ 9 5 % アセトニトリル - (アンモニア溶液で p H 1 0 に調整した 1 0 m M 重炭酸アンモニウム) の勾配で溶出する B i o t a g e S N A P カートリッジ (1 2 0 g) での逆相クロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空濃縮し、 (4 0 0 m g) の標題化合物をジアステレオ異性体混合物として得た。L C M S (システム A) R T = 1 . 3 9 分、 E S + v e m / z 4 8 6、 4 8 8 (M + H) ⁺。ジアステレオ異性体を、 2 0 % E t O H (0 . 2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 3 0 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O J - H カラム (3 0 m m x 2 5 c m) での分取キラル H P L C により分離した。適当な画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物を得た。

【 0 2 0 7 】

異性体 1 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (S) - メチル (6 5 0 m g、 1 6 %) : L C M S (システム B) R T = 0 . 4 6 分、 S + v e m / z 4 8 6、 4 8 8 (M + H) ⁺ である。 2 0 % E t O H (0 . 2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 1 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O J - H カラム (4 . 6 m m i d x 2 5 c m) での分析的キラル H P L C R T = 1 7 . 9 分。

【 0 2 0 8 】

異性体 2 3 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (R) - メチル (1 0 3 m g、 2 %) : 2 0 % E t O H (0 . 2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 1 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O J - H カラム (4 . 6 m m i d x 2 5 c m) での分析的キラル H P L C R T = 1 4 . 3 分。

【 0 2 0 9 】

中間体 7 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1 H - イミダゾール

M e C N (7 0 m L) 中、 1 - ブロモ - 3 - ヨードベンゼン (A p o l l o から入手可能) (2 . 2 5 2 m L、 1 7 . 6 7 m m o l)、 1 H - イミダゾール (2 . 1 6 6 g、 3 1 . 8 m m o l)、 ヨウ化銅 (I) (0 . 6 7 3 g、 3 . 5 3 m m o l) および炭酸セシウム (1 1 . 5 2 g、 3 5 . 3 m m o l) の攪拌懸濁液を脱気 (3 回) した後、窒素下で一晩還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣を、 0 ~ 1 0 0 % E t O A c - シクロヘキサンの勾配で溶出する K P - シリカカートリッジ (1 0 0 g) でのクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空濃縮し、標題化合物 (3 . 5 5 g、 9 0 %) を無色の油状物として得た : L C M S (システム C) R T = 0 . 9 2 分、 9 9 %、 E S + v e m / z 2 2 3、 2 2 5 (M + H) ⁺。

【 0 2 1 0 】

中間体 8 1 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール

1, 4 - ジオキサン (25 mL) 中、1 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール (中間体7) (1.0 g、4.5 mmol) の溶液に、ビス (ピナコラト) ジホウ素 (Aldrich から入手可能) (1.25 g、4.93 mmol)、ジシクロヘキシル - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (0.103 g、0.215 mmol)、Pd₂dba₃ (0.062 g、0.067 mmol)、酢酸カリウム (1.1 g、11 mmol) を加えた。この反応混合物を 110 で加熱した。この反応物を真空濃縮し、冷凍庫で週末にわたって維持した。残渣を DCM (50 mL) と水 (50 mL) とで分液した。水層にブライン (30 mL) を加え、さらに DCM (30 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (30 mL) で洗浄し、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。残渣を、30 ~ 60 % アセトニトリル (0.1 % ギ酸含有) - 水 (0.1 % ギ酸含有) (6 CV) で溶出する C18 Biotage SNAP カートリッジ (60 g) での逆相クロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空濃縮し、標題化合物 (594 mg、49 %) を淡黄色ガムとして得た：LCMS (システム D) RT = 0.33 分、ES + ve m/z 189 (M + H)⁺。

10

【0211】

中間体9 (1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール

THF (10 mL) 中、1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (WO2004092140 に報告) (500 mg、1.62 mmol) の攪拌溶液に、DIBAL - H (THF 中 1 M 溶液) (7.12 mL、7.12 mmol) を 0 で加え、得られた混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で急冷し、酢酸エチル (10 mL) で希釈した。有機相を濃縮し、残渣をヘキサン中 50 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (300 mg、66 %) を灰白色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.65 (1H, s), 7.50 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.42 - 7.35 (2H, m), 6.20 (1H, s), 4.68 (2H, m), 2.35 (3H, s)。

20

【0212】

中間体10 (5 - メチル - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール

30

1, 4 - ジオキサン (40 mL) 中、(1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール (中間体9) (4.0 g、15 mmol)、ビス (ピナコラト) ジホウ素 (3.8 g、15 mmol)、酢酸カリウム (4.41 g、45 mmol) の攪拌溶液に、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (1.22 g、1.5 mmol) を加え、得られた混合物を 90 で 6 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、セライトベッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶かし、セライトで濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を石油エーテル中 0 ~ 5 % 酢酸エチルの勾配で溶出するフロリジルシリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を真空濃縮し、標題化合物 (1.4 g、23 %) を褐色油状物として得た：MS ES+ve m/z 315 (M+H)⁺。

40

【0213】

中間体11 1 - (3 - ブロモフェニル) - 3, 5 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

N - アセチルアセトアミド (2.0 g、20 mmol)、塩酸 (3 - ブロモフェニル) ヒドラジン (8.84 g、39.6 mmol) およびピリジン (4 mL) を 30 mL のマイクロ波バイアル (Anton Paar) 中に入れた。このバイアルを、攪拌しながら 2 分間照射した (300 W、200)。この反応混合物に酢酸エチル (15 mL) を加えて残留する塩酸ヒドラジンを沈澱させた後、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を 15 % EtOAc - ヘキサンで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (2.4 g、43 %) を淡黄色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, C

50

DCI_3) 7.65 (1H, br s), 7.55 (1H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.41 (3H, s)。

【0214】

中間体12 3, 5 - ジメチル - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾールは、中間体11 (1.5 g、5.9 mmol) から、中間体10に関して記載したものと同様の方法により製造し、標題化合物 (936 mg、37%) を得た：MS ES+ve m/z 300 (M+H)⁺。

【0215】

中間体13 4 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10

DMF (30 mL) 中、(3 - ブロモフェニル) ボロン酸 (Apollo Scientific から入手可能) (9.43 g、46.9 mmol)、3 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (Chemimpex から入手可能) (3.0 g、36 mmol)、 Cs_2CO_3 (23.53 g、72.2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (688 mg、3.61 mmol) の混合物を試験管内に密封し、16時間100 に加熱した。この反応物を水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空蒸発させた。残渣を、20% EtOAc - ヘキサンで溶出する Prep TLC により精製し、標題化合物 (1.3 g、15%) を白色固体として得た。TLC R_F = 0.5 (移動相：30% EtOAc -

20

【0216】

中間体14 3 - メチル - 4 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾールは、中間体13 (1.2 g、5 mmol) から、中間体10に関して記載したものと同様の方法により製造し、標題化合物 (700 mg、44%) を得た：MS ES+ve m/z 286 (M+H)⁺。

【0217】

中間体15 2 - (1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

30

THF (7 mL) 中、1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (WO2004092140 に報告) (3.1 g、10.03 mmol) の懸濁液を、0 にて、臭化メチルマグネシウム (60.2 mL、60.2 mmol) で滴下処理し、2時間攪拌した。この反応混合物を1M KHSO_4 (20 mL) で滴下処理し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、石油エーテル中15%酢酸エチルで溶出するシリカゲル (100 ~ 200) でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (2.45 g、79%) を淡黄色の液体として得た：MS ES+ve m/z 295 (M+H)⁺。

【0218】

中間体16 2 - (5 - メチル - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オールは、中間体15 (300 mg、1 mmol) から、中間体10に関して記載したものと同様の方法により製造し、標題化合物 (120 mg、32%) を得た：MS ES+ve m/z 343 (M+H)⁺。

40

【0219】

中間体17 1 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール

アセトニトリル (28 mL) 中、1 - ブロモ - 3 - ヨードベンゼン (Apollo Scientific から入手可能) (1.351 mL、10.60 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (Aldrich から入手可能) (2.164 g

50

、15.91 mmol)、 Cs_2CO_3 (10.37 g、31.8 mmol) および CuI (404 mg、2.121 mmol) の混合物を106 で加熱した。

【0220】

この反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を、0~100% EtOAc - シクロヘキサンで溶出するシリカカラム (100 g) クロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (2.67 g、87%) を淡黄色油状物として得た：LCMS (システムC) RT = 1.37分、96%、ES + ve m/z 291、293 ($\text{M} + \text{H}$)⁺；¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8.75 (dd, J 2.6, 1.1 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.88 (ddd, J 8.3, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.44 (t, J 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J 2.9 Hz, 1H)。

10

【0221】

中間体18 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール

1, 4 - ジオキサン (24 mL) 中、1 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール (中間体17) (1.32 g、4.54 mmol) の溶液に、ジシクロヘキシル (2', 4', 6' - トリイソプロピル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (0.104 g、0.218 mmol)、 Pd_2dba_3 (62 mg、0.068 mmol)、酢酸カリウム (1.113 g、11.34 mmol) および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (1.267 g、4.99 mmol) を加えた。この反応混合物を110 で3時間還流した。冷却後、反応混合物を真空濃縮し、残渣を水 (30 mL) と EtOAc (30 mL) とで分液した。水性画分にブライン (30 mL) を加え、これをさらに EtOAc (40 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (30 mL) で洗浄し、疎水性フリットに通し、真空濃縮した。残渣を、40~85% MeCN - 10 mM 重炭酸アンモニウム (0.1% アンモニア含有) (14 CV) で溶出する C18 Biotage SNAP カートリッジ (60 g) での逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空濃縮し、標題化合物 (700 mg) を得た：LCMS (システムD) RT = 1.49分、ES + ve m/z 339 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【0222】

中間体19 4 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾールは、4 - (3 - ブロモフェニル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (Fluorocchem から入手可能) (3.0 g、13 mmol) から、中間体10の製造に関して記載した方法と同様にして製造し、標題化合物 (1.3 g、36%) を白色固体として得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.13 (2H, s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.58 (1H, br d, J 7.5 Hz), 7.59 (1H, br t, J 7.5 Hz), 1.32 (12H, s)。

30

【0223】

中間体20 1 - (3 - ブロモフェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール

DMF (200 mL) 中、1, 3 - ジブロモベンゼン (20 g、85 mmol) の溶液を 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (6.97 g、101 mmol)、ヨウ化銅 (I) (1.62 g、8.48 mmol)、アセチルアセトン酸 $\text{Fe}(\text{III})$ (6.78 g、25.4 mmol) および Cs_2CO_3 (55.2 g、170 mmol) で処理した。この反応混合物を120 で18時間加熱し、セライトで濾過し、EtOAc (3 x 200 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中20% EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (4 g、17%) を淡黄色固体として得た：MS ES + ve m/z 224、226 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0224】

中間体21 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールは、1 - (3 - ブロモフェ

50

ニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (中間体 2 0) から、中間体 1 0 に関して記載したものと同様の方法により製造し、標題化合物 (1 . 5 g 、 3 0 %) を白色固体として得た : M S E S + v e m / z 2 7 2 (M + H) ⁺。

【 0 2 2 5 】

中間体 2 2 7 - (2 - (1 - (4 - メトキシ - 4 - オキシプロト - 2 - エン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 (R , E) - t e r t - ブチル

0 で窒素下、T H F 中、中間体 5 (2 7 0 m g 、 0 . 8 2 0 m m o l) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル (2 4 7 μ L 、 1 . 0 6 5 m m o l) の溶液を、L H M D S (1 0 6 5 μ L 、 1 . 0 6 5 m m o l) で 5 分かけて滴下処理した。この溶液を 0 で 3 0 分間 10 攪拌した。溶液を N H ₄ C l 水溶液 (1 0 % 、 5 m L) で処理し、2 - M e T H F (5 m L) で抽出した。有機相をそのまま、トルエン - エタノール - アンモニア (8 0 - 1 0 - 1) で溶出するシリカカートリッジ (1 0 g) に適用し、標題化合物 (3 0 2 m g 、 8 6 %) を黄色ガムとして得た : L C M S (システム C) R T = 1 . 2 7 分、E S + v e m / z 4 3 0 (M + H) ⁺。

【 0 2 2 6 】

中間体 2 3 7 - (2 - ((R) - 1 - ((S) - 2 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキシプロチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチルと 7 - (2 - ((R) - 1 - ((R) - 2 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキシプロチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチルの混合物 (9 : 1)

ジオキサン (1 m L) 中、(5 - メチル - 1 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール (中間体 1 0) (5 4 9 m g 、 1 . 7 4 6 m m o l) の溶液を、K O H 水溶液 (0 . 4 0 4 m L 、 1 . 5 3 6 m m o l) 、次いで、ジオキサン (1 m L) 中、7 - (2 - (1 - (4 - メトキシ - 4 - オキシプロト - 2 - エン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 (R , E) - t e r t - ブチル (中間体 2 2) (3 0 0 m g 、 0 . 6 9 8 m m o l) の溶液で 30 処理した。窒素 / 真空下で溶液を脱気し、R - B I N A P (4 3 . 5 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l) およびクロロ (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (1) 二量体 (1 7 . 2 2 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) で処理した。この混合物を再び窒素 / 真空下で脱気し、5 0 で 3 時間加熱した。冷却した混合物を水 / ブライン (3 0 m L ; 1 : 1) に加え、E t O A c (2 × 2 5 m L) で抽出した。乾燥させた (M g S O ₄) 抽出液を蒸発させ、残渣を、0 ~ 1 0 0 % [(3 : 1) E t O A c - イソプロパノール] - E t O A c で溶出するシリカカートリッジ (2 0 g) で精製し、標題化合物 (2 0 5 m g 、 4 7 %) を淡褐色ガムとして得た。ベンジル中心における立体異性体比は N M R からは明確でないが、脱保護材料 (例 1 0) から 9 : 1 と決定することができる : L C M S (システム C) R T = 1 . 3 0 分、E S + v e m / z 6 1 8 (M + H) ⁺。

【 0 2 2 7 】

中間体 2 4 7 - (2 - ((3 R) - 1 - (2 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキシプロチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (異性体 1 : 異性体 2 の 9 : 1 混合物)

D C M (0 . 1 m L) 中、塩化メタンスルホニル (0 . 0 1 8 m L 、 0 . 2 2 7 m m o l) の溶液を、D C M (1 . 5 m L) 中、7 - (2 - ((3 R) - 1 - (2 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキシプロチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 50

、8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (中間体 2 3) (1 4 0 mg、0 . 2 2 7 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 0 6 3 mL、0 . 4 5 3 mmol) の溶液に加えた。この溶液を 1 時間攪拌し、分析は、メシルの代わりに一部クロリド置換の証拠があり、ほとんど完全であることを示した。この溶液をアセトニトリル (2 mL)、フッ化カリウム (1 3 . 1 7 mg、0 . 2 2 7 mmol) および K r y p t o f i x (商標) (5 , 6 - ベンゾ - 4 , 7 , 1 3 , 1 6 , 2 1 , 2 4 - オキサオキサ - 1 , 1 0 - ジアザピシクロ [8 . 8 . 8] ヘキサコス - 5 - エン) (8 5 mg、0 . 2 2 7 mmol) で処理し、1 時間 6 0 に加熱した。分析は、クロリドのみの存在を示し、フルオロ置換は見られなかった。この混合物を Na H C O ₃ (5 mL) と E t O A c (2 × 5 mL) とで分液し、乾燥させた (M g S O ₄) 抽出液を蒸発させた。残渣を D M F (1 . 5 mL) に溶かし、4 当量の K F および K r y p t o f i x (商標) で処理し、密閉したマイクロ波容器内で 1 2 0 にて 3 0 分間加熱した。この溶液を水 (1 0 mL) に加え、E t O A c (2 × 5 mL) で抽出した。乾燥させた (M g S O ₄) 抽出液を蒸発させ、残渣をそのまま次の工程 (例 1 1) に送った : L C M S (システム C) R T = 1 . 4 6 分、E S + v e m / z 6 2 0 (M + H) ⁺。

【 0 2 2 8 】

中間体 2 5 2 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール

T H F (2 0 0 mL) 中、3 - ブロモベンズイミジアミド (F l u o r o c h e m から入手可能) (2 2 g、1 1 1 mmol)、1 - クロロプロパン - 2 - オン (1 6 . 3 6 g、1 7 7 mmol) および塩化アンモニウム (2 1 . 8 8 g、4 0 9 mmol) の溶液を窒素下、水酸化アンモニウム (1 7 6 mL、4 5 3 2 mmol) で処理し、反応混合物を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、残渣 (1 1 . 5 g) を、石油エーテル中 3 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を濃縮し、得られた淡黄色固体をジエチルエーテル中で摩砕し、標題化合物 (5 . 2 g、2 0 %) を褐色固体として得た : ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 9.2 (1H, br), 7.95 (1H, s), &.70 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.27 (1H, m), 6.83 (1H, s), 2.35 (3H, s)。

【 0 2 2 9 】

中間体 2 6 2 - (3 - ブロモフェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール

T H F (1 0 0 mL) 中、2 - (3 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール (中間体 2 5) (5 g、2 1 mmol) およびカリウム t e r t - ブトキシド (2 . 3 6 6 g、2 1 . 0 9 mmol) の溶液を、T H F (2 0 mL) 中、1 8 - クラウン - 6 (0 . 5 5 7 g、2 . 1 0 9 mmol) およびヨードメタン (1 . 3 1 9 mL、2 1 . 0 9 mmol) の溶液で処理し、この混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。この反応混合物をブライン溶液に注ぎ、酢酸エチル (1 0 0 mL) で抽出した。有機相を分離し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、真空濃縮した。残渣 (5 . 2 g) を、石油エーテル中 2 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0) でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を蒸発させ、標題化合物 (2 . 0 g、3 8 %) を淡黄色の液体として得た : ¹H NMR (400 MH, DMSO-d₆) 7.85 (1H, s), 7.69 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.60 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.40 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.97 (1H, s), 3.70 (3H, s), 2.15 (3H, s)。

【 0 2 3 0 】

中間体 2 7 1 , 4 - ジメチル - 2 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール

標題化合物は中間体 2 6 (1 g、4 mmol) から、中間体 8 に関して記載したものと同様の方法により製造し、(4 2 0 mg、8 3 %) を得た : ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 8.04 (1H, br s), 7.82 (1H, br d, J 7.5 Hz), 7.70 (1H, br d, J 7.5 Hz), 7.45 (1H, t, J 7.5 Hz), 6.66 (1H, s), 3.66 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.35 (12H, s)。

【 0 2 3 1 】

中間体 2 8 5 - (3 - ブロモフェニル) - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール

エタノール (2 0 0 mL) 中、(E) - 1 - ブロモ - 3 - (2 - ニトロプロブ - 1 - エ

ン - 1 - イル) ベンゼン (U. Jana et. al. Europ. J. Org. Chem. 2013, (22), 4823) (20 g、83 mmol) の溶液に、塩酸アセトアミジン (7.81 g、83 mmol)、炭酸カリウム (11.42 g、83 mmol) および酸化インジウム (III) (1.147 g、4.13 mmol) を加え、反応物を窒素下、70 °C で6時間撹拌した。反応をTLCによりモニタリングした。

【0232】

TLC移動相: DCM中10% MeOH、Rf値: 0.5、検出: UV。後処理: エタノールを減圧下で除去した。粗反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出し、ブライン溶液 (250 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (50 mL) 中で摩砕し、固体を濾取し、乾燥させ、標題化合物 (4.4 g、21%) を白色固体として得た。ES+ve m/z 251、253 (M+H)⁺。

10

【0233】

中間体 29 5 - (3 - ブロモフェニル) - 2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

DCM (40 mL) 中、5 - (3 - ブロモフェニル) - 2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール (4 g、16 mmol) (中間体 28) の懸濁液を0 °C でTEA (5.55 mL、39.8 mmol)、二炭酸ジ - tert - ブチル (5.55 mL、23.9 mmol)、DMAP (0.195 g、1.593 mmol) で処理し、この混合物を窒素下で撹拌した。この混合物を室温で2時間撹拌し、DCMで希釈し、水、クエン酸溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。分析: LCMS: ES+ve m/z 351 (M+H)⁺。

20

【0234】

中間体 30 2, 4 - ジメチル - 5 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

1, 4 - ジオキササン (50 mL) 中、5 - (3 - ブロモフェニル) - 2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4.5 g、12.8 mmol) の撹拌溶液に、酢酸カリウム (2.51 g、25.6 mmol) および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (3.90 g、15.37 mmol) を加えた。この溶液をアルゴンガスで15分間パージした。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン複合体 (0.937 g、1.281 mmol) を加えた。再び、アルゴンガスで15分間パージした。この反応混合物を90 °C で16時間撹拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過し、EtOAc (3 × 100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中、10% EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。必要な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (4.0 g、78%) を白色固体として得た: LCMS ES+ve m/z 399 (M+H)⁺。

30

【0235】

中間体 31 2, 4 - ジメチル - 5 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール

40

1, 4 - ジオキササン (40 mL) 中、2, 4 - ジメチル - 5 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 30) (3.9 g、9.79 mmol) の溶液を窒素下で0 °C に冷却した後、1, 4 - ジオキササン中4M HCl (40 mL) で10分かけて滴下処理した。この反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテル (50 mL) で処理した。得られた固体を濾取し、ジエチルエーテル (50 mL) で洗浄した。この固体をDCM (200 mL) に溶かし、NaHCO₃ 溶液 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をペンタン (50 mL) で摩砕し、標題化合物 (1.27 g、

50

37%)を白色固体として得た: LCMS ES+ve m/z 299 (M+H)⁺。

【0236】

中間体32 3-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸メチル

2,4-ジメチル-5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール(中間体31)(543mg、1.821mmol)、4-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エン酸(R,E)-メチル(中間体5)(200mg、0.607mmol)、(R)-BINAP(41.6mg、0.067mmol)およびビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボレート(22.70mg、0.061mmol)の混合物をマイクロ波バイアルに加えた。これらを1,4-ジオキサン(10mL)に溶かした後、3.8M KOH溶液(0.320mL、1.21mmol)を添加した。この反応混合物をすぐにBiotageマイクロ波システムを用いて95℃で45分間加熱した。このサンプルをMeOHで希釈し、SCXカラム(10g)にロードした。これをMeOH(2CV)で洗浄した後、MeOH中2M NH₃を用いて溶出させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣(504mg)を1:1 DMSO:MeOHに溶かし、逆相(C18)カラム(12g)にロードし、12CVにわたって10mM重炭酸アンモニウム水溶液-MeCNの30~85%勾配を用いて溶出させた。適当な画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させ、標題化合物をジアステレオ異性体の混合物として得た(101mg、33%)。LCMS(システムC)RT=1.16分、95%、ES+ve m/z 502 (M+H)⁺。これらの異性体を、0.2%イソプロピルアミン含有10%EtOH-ヘプタン溶出、流速μ30mL/分、検出215nmのキラルバックICカラム(250mm×30mm)での分取キラルHPLCにより分離し、以下のものを得た。

【0237】

異性体1(2mg)[3-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸(R)-メチル]。分析的キラルHPLC RT=26.3分、0.2%イソプロピルアミン含有10%EtOH-ヘプタン溶出、流速=1mL/分、検出215nmのキラルバックICカラム(250mm×4.6mm)で100%。

【0238】

異性体2(18mg)[3-(3-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸(S)-メチル]。分析的キラルHPLC RT=29.4分、0.2%イソプロピルアミン含有10%EtOH-ヘプタン溶出、流速=1mL/分、検出215nmのキラルバックICカラム(250mm×4.6mm)で100%

【0239】

中間体33 1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

1,4-ジオキサン(600mL)中、1-(3-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール(WO2001090108、62頁)(27g、121mmol)の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(30.6g、121mmol)および酢酸カリウム(23.65g、241mmol)を得、この反応混合物を15分間攪拌した後に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物を加えた(9.84g、12.05mmol)。この混合物を18時間100℃に加熱した後、室温まで冷却し、セライトで濾過した。固体を1,4-ジオキサン(50mL)で洗浄し、合わせた濾液および洗液を減圧下で濃縮した

。残渣をDCM(30 mL)に溶かし、シリカゲル(100~200メッシュ(30 g)に吸着させ、カラムを5%酢酸エチル-石油エーテルで溶出させた。適当な画分を合わせ、減圧下で濃縮し、標題化合物(10.3 g、31%)を淡褐色固体として得た：n-ヘキサン中20% EtOHで無勾配、流速1 mL/分で溶出するZorbax CN(250 mm×4.6 mm)でES+ve m/z 272(M+H)⁺; HPLC RT=5.0分、98.9%。

【0240】

中間体34 3-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸(S)-メチル

1,4-ジオキサン(4 mL)中、(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)ボロン酸(中間体33)(344 mg、1.82 mmol)、4-(3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブト-2-エン酸(R,E)-メチル(中間体5)(200 mg、0.607 mmol)、(R)-BINAP(41.6 mg、0.067 mmol)およびビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボレート(22.7 mg、0.061 mmol)の溶液を、マイクロ波バイアルに加えた後、3.8 M KOH溶液(0.320 mL、1.214 mmol)を加え、この反応混合物をBiotageマイクロ波システムにて95℃で60分間加熱した。この混合物をMeOHで希釈し、SCXカラム(10 g)にロードした。これをMeOH(2 CV)で洗浄した後、MeOH中2 M NH₃をもちいて溶出させた。アンモニア画分を減圧下で蒸発させ、得られた橙色油状物(472 mg)を1:1 DMSO-MeOH(2.5 mL)に溶かし、MDAP(方法A)により精製した。適当な画分を窒素下、ブローダウン装置で蒸発させ、標題化合物(64 mg、22%)を黄色油状物として得た。LCMS(システムC)RT=1.15分、82%、ES+ve m/z 475(M+H)⁺。生成物(60 mg)をEtOH(1 mL)に溶かし、主要なジアステレオ異性体を、40% EtOH(0.2%イソプロピルアミン含有)-ヘプタン(0.2%イソプロピルアミン含有)溶出、流速=30 mL/分、検出215 nmのキラルパックAD-Hカラム(250 mm×30 mm)での分取キラルHPLCにより分離し、(S)-メチル-3-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタノエート(15 mg)を得た：分析的キラルHPLC RT=20.0分、40% EtOH-0.2%イソプロピルアミン含有ヘプタン溶出、流速=1 mL/分、検出215 nmのキラルパックAD-Hカラム(4.6 mm×250 mm)で100%。

【0241】

中間体35 4-プロモプト-2-エン酸(E)-tert-ブチル

スチール製のオートクレーブ内で、-40℃で30分間、ジエチルエーテル(1 L)中、(E)-4-プロモプト-2-エン酸(Tetrahedron Asymmetry, 2010, 21, 1574)(210 g、1.27 mmol)および濃H₂SO₄(20.35 mL、382 mmol)の攪拌溶液にイソブチレンガス(363 mL、3.82 mol)をバブリングした。この混合物をオートクレーブ内で密閉し、混合物を室温で24時間攪拌した。反応物を0℃に冷却した後、トリエチルアミン(250 mL)で塩基性とし、DCM(3×200 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、真空濃縮した。残渣をn-ペンタン(200 mL)中で摩砕し、標題化合物(140 g、50%)を褐色シロップとして得た：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6.89 (dt, J=15, 7.5 Hz, 1H), 5.95 (dt, J=15, 1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=7.5, 1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0242】

中間体36 4-アセトキシプト-2-エン酸(E)-tert-ブチル

アセトニトリル(1.2 L)中、4-プロモプト-2-エン酸(E)-tert-ブチル(中間体35)(280 g、1.27 mol)の攪拌溶液を室温にて酢酸カリウム(186 g、1.9 mol)で処理した。この混合物を60℃で4時間攪拌し、反応をTLC

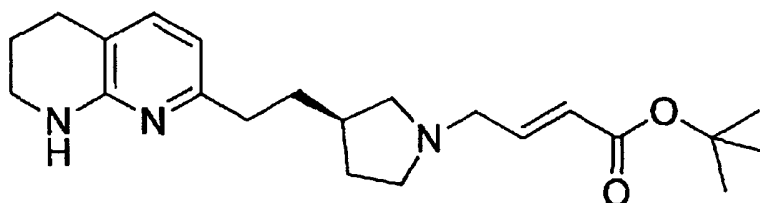
(石油エーテル中 10% ジエチルエーテル、 $R_f = 0.4$ 、UV による検出) によりモニタリングした。この反応混合物を室温に冷却し、固体を濾別し、ジエチルエーテル (600 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル中 10% ジエチルエーテルで溶出するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物 (148 g、収率 58%) を無色の液体として得た： ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 6.80 (dt, $J=15.5$, 5 Hz, 1H), 5.93 (dt, $J=15.5$, 2 Hz, 1H), 4.70 (dd, $J=5$, 2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

【0243】

中間体 37 4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R, E) - tert - ブチル

10

【化 26】



20

DCM (20 mL) 中、(R) - 7 - (2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン (中間体 4) (1.305 g、5.64 mmol)、4 - アセトキシブト - 2 - エン酸 (E) - tert - ブチル (中間体 36) (1.13 g、5.64 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.207 g、0.282 mmol) および DIPEA (2.96 mL、16.92 mmol) の混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液 (50 mL) と DCM (50 mL) とで分液した。水層をさらに DCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットで濾過し、真空濃縮した。粗残渣を、60 分間溶出するクロマトグラフィーにより精製した (KPNH、110 g、0 ~ 100% TBME - シクロヘキサン)。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮し、標題化合物 (1.65 g、79%) を黄色油状物として得た (E : Z 比 7.5 : 1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.06 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.89 (dt, $J=15.6$, 6.2 Hz, 1H), 6.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J=15.6$, 1.6 Hz, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.20 (ddd, $J=6.2$, 4.8, 1.8 Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=8.4$, 7.4 Hz, 1H), 2.66-2.74 (m, 3H), 2.50-2.57 (m, $J=8.2$, 4.0, 4.0 Hz, 2H), 2.41-2.50 (m, $J=8.7$, 8.7, 6.0 Hz, 1H), 1.98-2.26 (m, $J=8.6$ Hz, 3H), 1.87-1.96 (m, $J=11.7$, 6.0, 6.0 Hz, 2H), 1.74 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

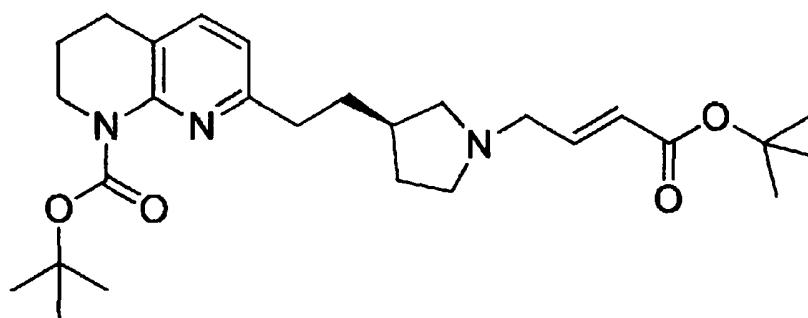
30

【0244】

中間体 38 7 - (2 - (1 - (4 - (tert - ブトキシ) - 4 - オキシブト - 2 - en - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボン酸 (R, E) - tert - ブチル

40

【化 27】



10

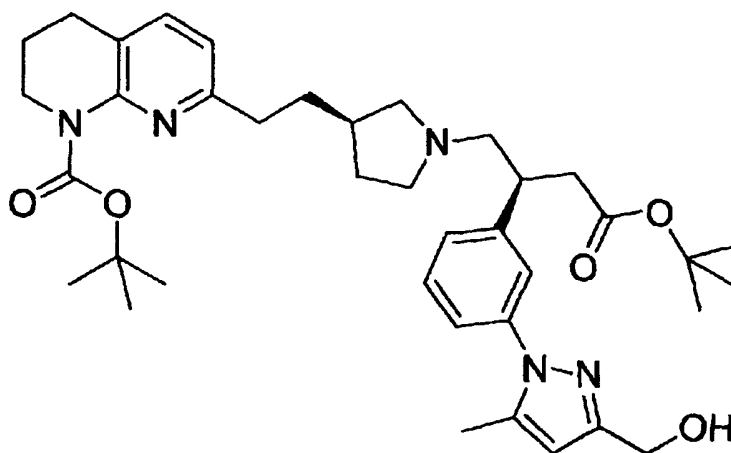
0 で THF (10 mL) 中、4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R, E) - tert - ブチル (中間体 37) (1.20 g、3.23 mmol) および二炭酸ジ - tert - ブチル (0.890 mL、3.88 mmol) の溶液を LiHMDS 溶液 (1.0 M、3.23 mL、3.23 mmol) で処理し、0.5 時間撹拌した。反応物を塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で急冷し、DCM (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通し、真空濃縮した。残渣を、40 分で 0 ~ 25 % EtOAc - シクロヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィー (KPNH、11 g) により精製した。関連画分を合わせ、真空濃縮し、標題化合物 (1.29 g、85 %) を黄色ガムとして得た：LCMS (システム C) RT = 1.46 分、95 %、ES + ve m/z 472 (M + H)⁺。

20

【0245】

中間体 39 7 - (2 - ((R) - 1 - ((S) - 4 - (tert - ブトキシ) - 2 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - オキソブチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボン酸塩 tert - ブチル

【化 28】



30

40

7 - (2 - (1 - (4 - (tert - ブトキシ) - 4 - オキソブト - 2 - イン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボン酸 (R, E) - tert - ブチル (5.1 g、10.8 mmol)、5 - メチル - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノール (中間体 10) (6.21 g、20 mmol)、KOH (5.69 mL、21.6 mmol) の混合物を 1,

50

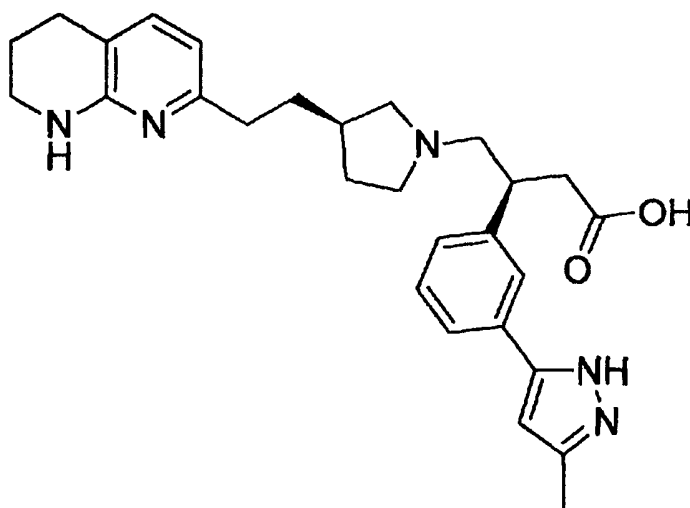
4 - ジオキサン (2 0 m L) に溶かした。フラスコを窒素で 5 分間バージした後、(R) - B I N A P (0 . 6 7 3 g 、 1 . 0 8 m m o l) および [R h (C O D) C l] ₂ (0 . 2 6 7 g 、 0 . 5 4 1 m m o l) を加えた。この反応物を 1 時間 9 0 ° に加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を D C M と水とで分液した。有機層を疎水性フリットに通し、再び真空濃縮した。残渣を、1 5 C V にわたって 5 0 ~ 9 0 % (M e C N 中 0 . 1 % N H ₃ 水溶液) - 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 水溶液の勾配で溶出する C - 1 8 カラム (4 0 0 g) での逆相クロマトグラフィーにより精製した。関連画分を合わせ、真空濃縮し、生成物をジアステレオ異性体の混合物として得た (4 . 1 1 g 、 5 8 %) 。 L C M S (システム C) R T = 1 . 4 5 、 9 8 % 、 E S + v e m / z 6 6 0 (M + H) ⁺ 。これら 2 つのジアステレオ異性体を、1 0 % E t O H - ヘプタン溶出、流速 3 0 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O D - H カラム (3 0 m m x 2 5 0 m m) での分取キラル H P L C により分離し、標題化合物 (3 . 2 6 g 、 4 6 %) (主要ジアステレオ異性体) を得た : 分析的キラル H P L C R T = 1 6 . 6 分、1 0 % E t O H - ヘプタン溶出、流速 1 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O D - H カラム (4 . 6 m m x 2 5 0 m m) で 9 9 . 8 % 、および 7 - (2 - ((R) - 1 - ((R) - 4 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - オキソブチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル (副ジアステレオ異性体) (2 6 0 m g 、 4 %) : 分析的キラル H P L C R T = 1 2 . 4 分、1 0 0 % 。

【 0 2 4 6 】

例の製造

例 1 (S) - 3 - (3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸

【 化 2 9 】



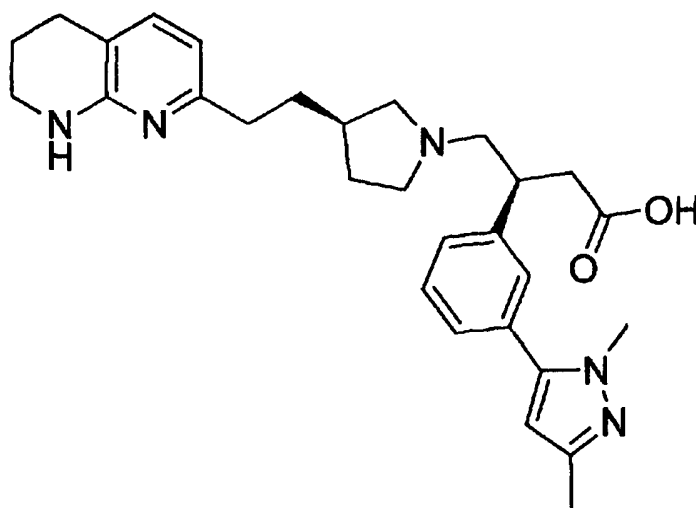
3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (C o m b i P h o s から入手可能) (4 3 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 (S) - メチル - 3 - (3 - (プロモフェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタノエート (中間体 6) (5 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 リン酸三カリウム (6 5 . 5 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 クロロ (ジ - ノルボニルホスフィノ) (2 ' - ジメチルアミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (I I) (6 m g 、 0 . 0 1 m m o l) の混合物をエタノール (0 . 5 m l) および水 (0 . 2 m l) に取り、マイクロ波反応器 (A n t o n P a a r 、 6 0 0 W) にて 1 3 0 ° で 3 0 分間加

熱した。冷却反応混合物をMDAP（方法A）により精製し、標題化合物（17.7mg、33%）を得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) includes 7.61 (s, 1H), 7.56 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.19-3.26 (m, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.51-2.62 (m, 4H), 2.33-2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.74 (quin, J=6.0 Hz, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 1H)。

【0247】

例2 (S)-3-(3-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸

【化30】

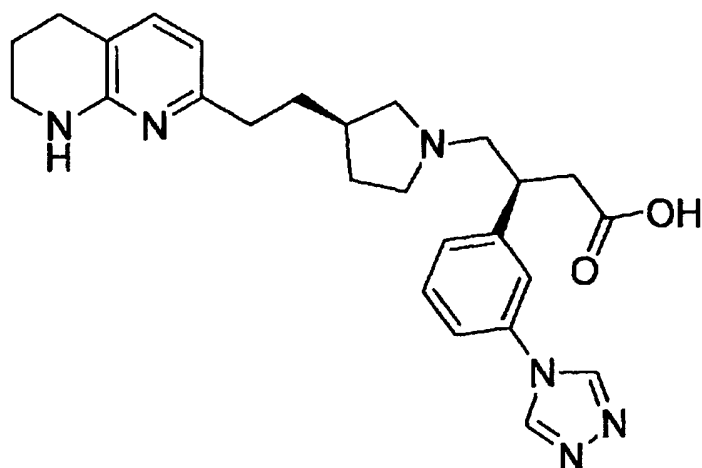


3-(3-ブロモフェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸(S)-メチル(中間体6)(98.4mg、0.202mmol)および1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(Combiphosから入手可能)(0.192mL、0.809mmol)から、例1の製造と同様にして製造し、標題化合物(13.3mg、13%)を得た：LCMS(システムA)RT=0.80分、97%、ES+ve m/z 488 (M+H)⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) includes 7.50 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.36 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (dd, J=16.5, 6.0 Hz, 1H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.59 (dd, J=16.5, 7.5 Hz, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 1H)。

【0248】

例3 (S)-3-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)ブタン酸

【化 3 1】



10

1, 4 - ジオキサン (24 mL) 中、4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R, E) - メチル (中間体 6) (170 mg、0.516 mmol)、4 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (中間体 19) (420 mg、1.55 mmol)、(R) - BINAP (32.1 mg、0.052 mmol) および KOH 水溶液 (3.8 M、0.407 mL) の脱気混合物に、クロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (1) 二量体 (12.72 mg、0.026 mmol) を加えた。この反応混合物を 2 時間 100 に加熱した後、SCX カートリッジ (50 g) に適用し、MeOH (2 CV) で洗浄した後に MeOH 中 2 M アンモニア (4 CV) で溶出した。塩基性画分を濃縮し、残渣を、0 ~ 100 % EtOAc - シクロヘキサンの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィ (20 g) により精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、残渣 (66.8 mg) を MeCN (4 mL) に溶かし、NaOH 水溶液 (2 M、1.0 mL) で処理し、マイクロ波反応器にて 80 で 2 時間加熱した。この反応混合物を 2 M HCl 水溶液で中和し、真空濃縮した。残渣を SCX カートリッジ (10 g) に適用し、MeOH (1 CV) で洗浄し、メタノール中 2 M アンモニア (2 CV) で溶出した。塩基性画分を真空濃縮し、標題化合物の 2 つのジアステレオ異性体を得た (80 mg)。これらの異性体を、50 % EtOH (0.2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 30 mL / 分、検出 215 nm のキラルパック ID カラム (30 mm x 25 cm) での分取キラル HPLC により分離し、適当な画分の蒸発の後に標題化合物 (40 mg、16 %) をガムとして得た：LCMS (システム D) RT = 0.34 分、98 %、ES + ve m/z 461 (M + H)⁺；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) は 8.48 (s, 2H), 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.27 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H) を含む；50 % EtOH (0.2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 1.0 mL / 分、検出 215 nm のキラルパック ID カラム (4.6 mm i.d x 25 cm) での分析的キラル HPLC RT = 13.5 分。

20

30

40

【0249】

例 4 ~ 9

以下の例は、以下の一般法によりアレイ形式で製造した。

【0250】

1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中、4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ

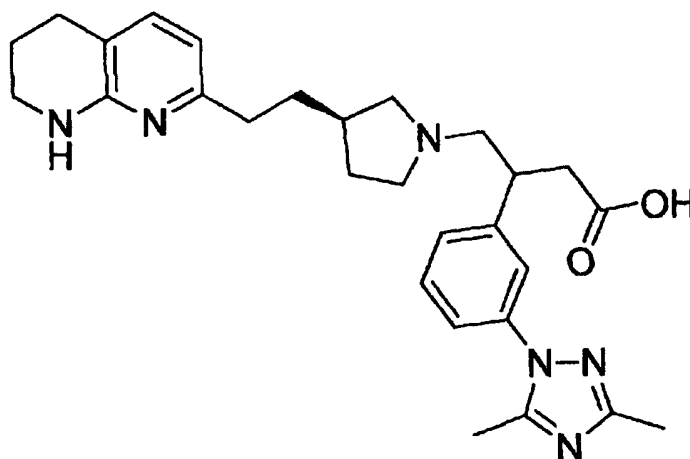
50

- 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R, E) - メチル e (100 mg、0.304 mmol) の溶液ならびに 3, 5 - ジメチル - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (中間体 12)、3 - メチル - 4 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (中間体 14)、2 - (5 - メチル - 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - ol (中間体 16)、1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (中間体 18)、1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (中間体 21) および 1 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール (中間体 8) から選択される適当なボロン酸エステル (0.607 mmol) を、(R) - BINAP (9.45 mg、0.015 mmol)、クロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) 二量体 (14.97 mg、0.030 mmol) および水酸化カリウム水溶液 (0.160 mL、0.608 mmol) で処理し、この混合物を 5 時間 80 に加熱した後、室温で 18 時間静置した。混合物を濾過して不溶性物質を除去し、DMF (1 mL) で希釈し、MDAP (方法 A) により精製した。プレートブローダウン装置内、窒素流下で溶媒を除去し、生成物をジアステレオ異性体混合物として得た。ジアステレオ異性体を、20% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 30 mL / 分、検出 215 nm のキラル OJ - H カラム (30 mm x 250 mm) での分取キラル HPLC により分離した。

【0251】

例 4 3 - (3 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸

【化 32】



【0252】

異性体 1 (S) - 3 - (3 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (20 mg、62%) : LCMS (システム C) RT = 0.75 分、ES + ve m/z 489 (M + H)⁺; 20% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラル OJ - H カラム (4.6 mm id x 25 cm) での分

析的キラルHPLC: RT = 22.7分、99.5% ;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) includes 7.42-7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.21-6.28 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 1H)。

【0253】

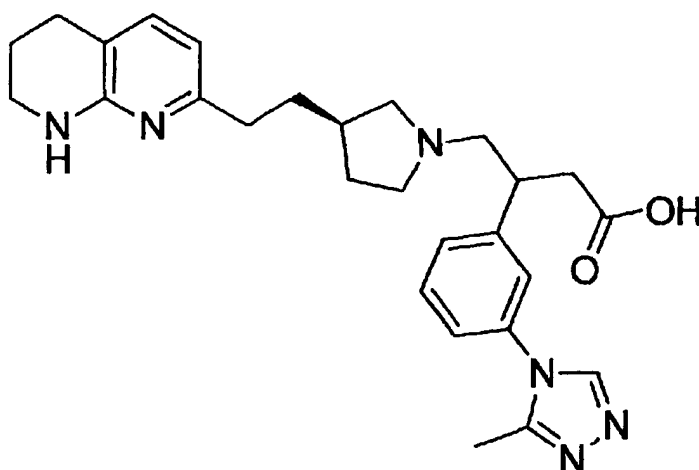
異性体2 (R) - 3 - (3 - (3 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン酸 (10 mg、31%) : 20% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラルOJ - Hカラム (4.6 mm i d x 25 cm) での分析的キラルHPLC RT = 13.1分、99.5%。

10

【0254】

例5 (S) - 3 - (3 - (3 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン酸

【化33】



20

30

【0255】

異性体1 (S) - 3 - (3 - (3 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン酸 (9 mg) : LCMS (システムC) RT = 0.77分、ES + ve m/z 475 (M + H)⁺ ; 20% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラルOJ - Hカラム (4.6 mm i d x 25 cm) での分析的キラルHPLC : RT = 18.1分、99.4% ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) includes 9.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.25 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.21-6.28 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 1H)。

40

【0256】

異性体2 (R) - 3 - (3 - (3 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル)フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン酸 (4 mg) : 20% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラルOJ - Hカラム (4.6 mm i d x 25 cm) での分析的キラルHPLC RT = 14.0分、99.4%。

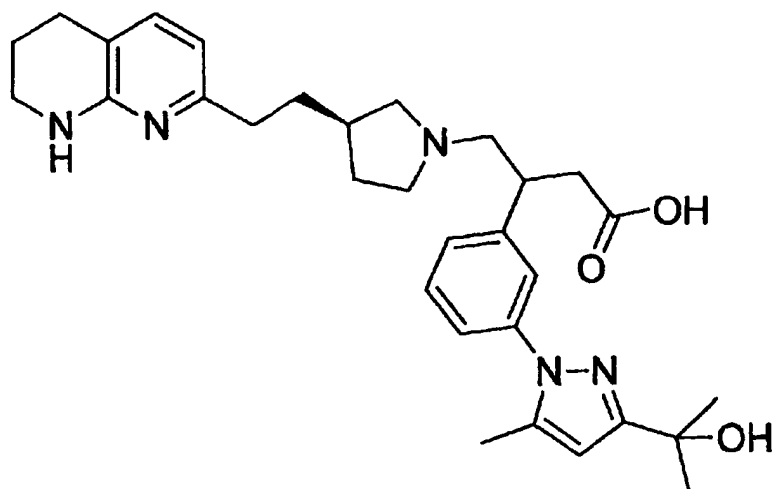
50

【 0 2 5 7 】

例 6 (S) - 3 - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル)

ブタン酸

【 化 3 4 】



10

20

【 0 2 5 8 】

異性体 1 (S) - 3 - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル)

ブタン酸 (6 m g) : L C M S (システム D) R T = 0 . 8 2 分、 E S + v e m / z 5 3 2 (M + H) ⁺ ; ¹H NMR (500 M H z , D M S O) は 7.36-7.42 (m , 1 H) , 7.29 (b r d , J = 7.5 H z , 1 H) , 7.25 (b r d , J = 7.5 H z , 1 H) , 7.00 (b r d , J = 7.0 H z , 1 H) , 4.86 (b r s , 1 H) , 2.28 (s , 3 H) , 1.94-2.06 (m , 1 H) , 1.83-1.94 (m , 1 H) , 1.69-1.79 (m , 2 H) , 1.53-1.66 (m , 2 H) , 1.43 (s , 6 H) , 1.28-1.36 (m , 1 H) を含む ; 2 0 % E t O H (0 . 2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン、流速 1 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O J - H カラム (4 . 6 m m i d x 2 5 c m) での分析的キラル H P L C R T = 2 2 . 5 分、 9 9 . 5 % 。

30

【 0 2 5 9 】

異性体 2 (R) - 3 - (3 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル)

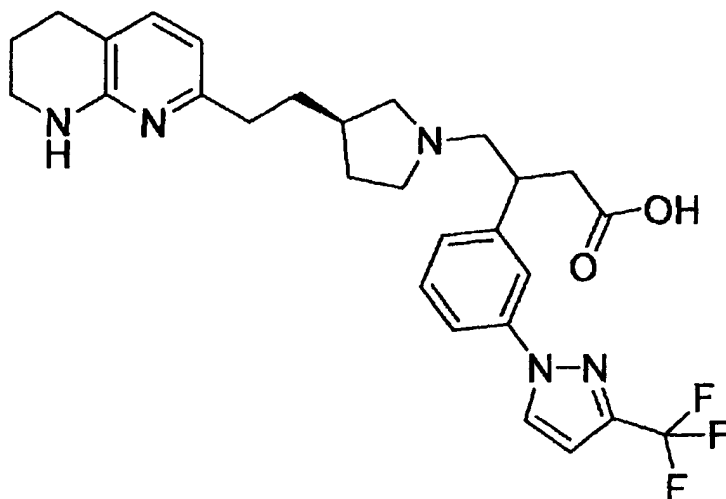
ブタン酸 (4 m g) : 分析的キラル H P L C R T = 1 1 . 5 分、 9 9 . 5 % 。

【 0 2 6 0 】

例 7 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) ブタン酸

40

【化 3 5】



10

異性体 1 (2 5 m g) : L C M S (システム C) R T = 1 . 0 1 分、E S + v e m / z 5 2 8 (M + H) ⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) は 8.72 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 7.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 1H) を含む; 2 5 % E t O H (0 . 2 % イソプロピルアミン含有) - ヘプタン、流速 1 m L / 分、検出 2 1 5 n m のキラル O J - H カラム (4 . 6 m m i d x 2 5 c m) での分析的キラル H P L C R T = 1 4 . 0 分、9 9 . 5 %。

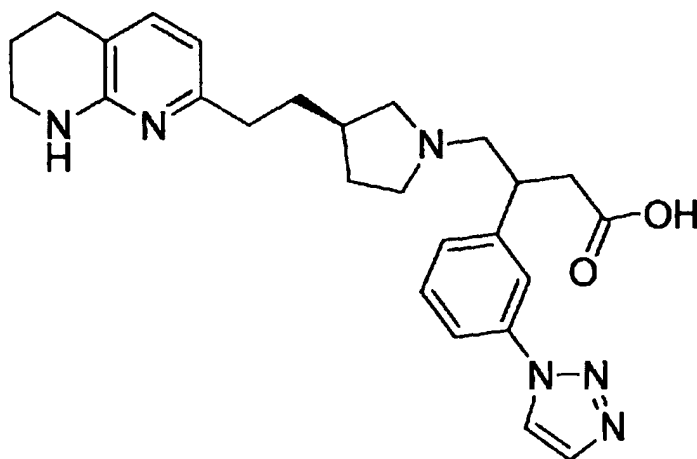
20

異性体 2 (2 3 m g) : 分析的キラル H P L C R T = 8 . 5 分、9 9 . 3 %。

【 0 2 6 1 】

例 8 (S) - 3 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸

【化 3 6】



30

40

【 0 2 6 2 】

異性体 1 (S) - 3 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (1 6 m g) : L C M S (システム C) R T = 0 . 7 6 分、E S + v e m / z 4 6 1 (M + H) ⁺ ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8 . 81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.73 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 (br

50

t, J=7.5 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.20-6.28 (m, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.39 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 1H); 2.0% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラル AD-H カラム (4.6 mm i.d. x 25 cm) での分析的キラル HPLC RT = 19.5 分、98.8%。

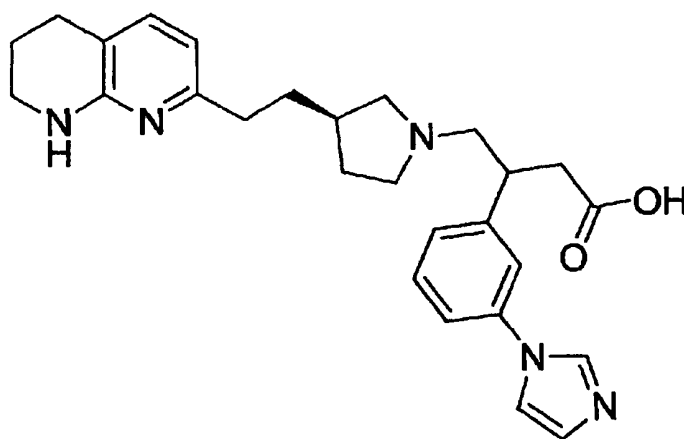
【0263】

異性体 2 (R) - 3 - (3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (5 mg) : 分析的キラル HPLC RT = 16.0 分、99.5%。

【0264】

例 9 3 - (3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸

【化 37】



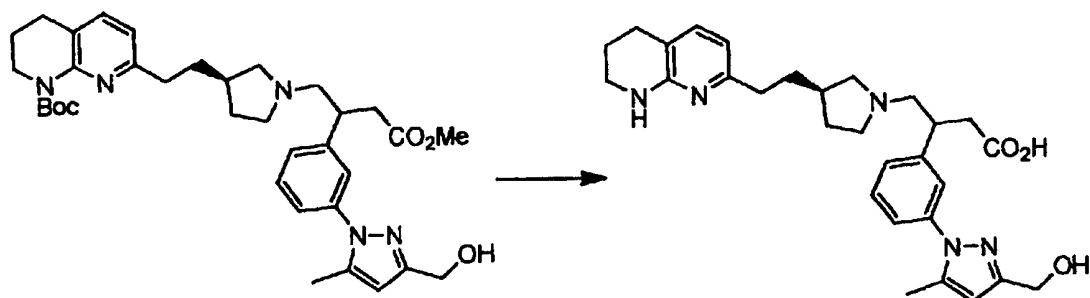
【0265】

例 9 は、ジアステレオ異性体の混合物として単離された (2.6 mg) : LCMS (システム C) RT = 0.76 分、100%、ES + ve m/z 460 (M + H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) includes 8.25 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 6.94-7.68 (m, 6H+), 6.15-6.40 (m, 1H+), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 1H) (スペクトルはジアステレオ異性体の混合物を示し、これは積分値のいくらかの変動とともに分類される)。

【0266】

例 10 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 異性体 1 : 異性体 2 の 9 : 1 混合物

【化 3 8】



10

TFA (0.5 mL、6.49 mmol) 中、7 - (2 - ((3R) - 1 - (2 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 23) (20 mg、0.032 mmol) の溶液を 2 時間撹拌した。溶液を窒素流下で蒸発させ、残渣をメタノール (0.5 mL) に溶かし、NaOH (0.5 mL、1.0 mmol) で処理し、15 時間撹拌した。混合物を窒素流下で蒸発させてメタノールを除去し、2 N HCl (0.7 mL) で酸性化した。この溶液を凍結乾燥させ、残留固体を 1 : 1 DMSO - MeOH (1 mL) で処理した。この懸濁液を濾過し、溶液をMDAP (方法 A) により精製し、凍結乾燥後に標題化合物 (9.5 mg、58%) を、NMR によればジアステレオ異性体の 9 : 1 混合物として得た：LCMS (システム C) RT = 0.77 分、ES + ve m/z 504 (M + H)⁺；¹H NMR (CD₃OD) は 7.51 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.45-3.63 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.86 (dd, J=16.5, 10.0 Hz, 1H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 1H) を含む。

20

【0267】

別の実験から得られたジアステレオ異性体 (62 mg) を、20% EtOH (0.2% イソプロピルアミンを含有) - ヘプタン (0.2% イソプロピルアミンを含有) 溶出、流速 30 mL / 分、検出 215 nm のキラル OJ - H (30 mm × 250 mm) での分取キラル HPLC により分離し、標題化合物を得た。

30

【0268】

異性体 1 (20 mg)。LCMS (システム C) RT = 0.76 分、ES + ve m/z 504 (M + H)⁺；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.44-7.39 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.31 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, J 7.4 Hz), 7.02 (1H, d, J 7.1 Hz), 6.28-6.21 (3H, m), 4.43 (2H, s), 3.50-3.27 (3H, m), 2.91-2.75 (3H, m), 2.74-2.64 (1H, m), 2.64-2.53 (4H, m), 2.48-2.36 (3H, m), 2.35-2.23 (4H, m), 2.08-1.96 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.40-1.28 (1H, m)；20% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン溶出、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラル OJ - H (4.6 mm i.d. × 250 mm) での分析的キラル HPLC RT = 11.9 分、99.5%。

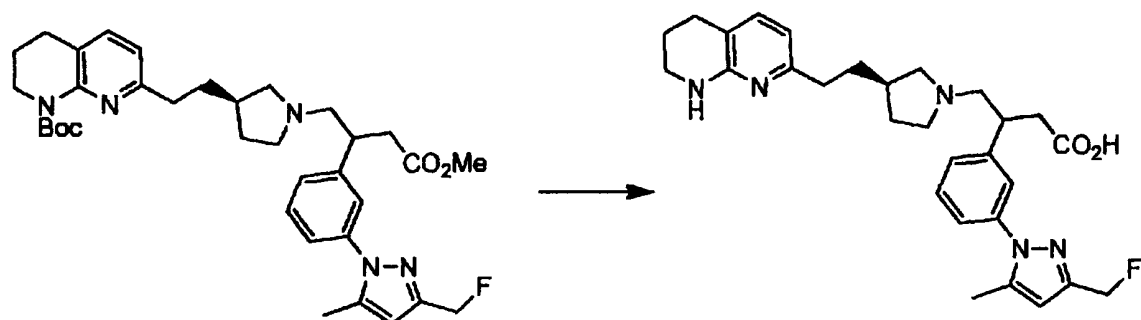
40

異性体 2 分析的キラル HPLC RT = 7 分、99.5%。

【0269】

例 11 3 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (異性体 1 : 異性体 2 の 9 : 1 混合物)

【化 3 9】



10

【 0 2 7 0】

TFA (0.5 mL、6.5 mmol) 中、7 - (2 - ((3R) - 1 - (2 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) ピロリジン - 3 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 24) (42 mg、0.068 mmol) の溶液を室温で 2 時間撹拌した。TFA を窒素流下で除去し、メタノール (0.7 mL) 中の残渣を NaOH (1 mL、2.0 mmol) で処理し、室温で 2 時間撹拌した。溶液を HCl 水溶液 (2N 1.3 mL) で酸性化し、メタノールを窒素流下で除去した。水溶液を凍結乾燥させ、残渣を DMSO / MeOH (1 : 1 ; 1 mL) で処理し、濾過し、MDAP (方法 A) により精製し、標題化合物 (20 mg、59%) を得た：LCMS (システム C) RT = 0.89 分、ES + ve m/z 506 (M + H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) は 7.49-7.56 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.14 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.36-6.42 (m, 2H), 5.33 (d, J=48.5 Hz, 2H), 2.86 (br dd, J=16.0, 10.0 Hz, 1H), 2.56 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 1H) を含む (挙げられたピークは主要異性体に関連する)。

20

【 0 2 7 1】

[18F] 3 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸は、診断目的で陽電子放射断層撮影法 (PET) リガンドとして使用するために同様に製造され得る。

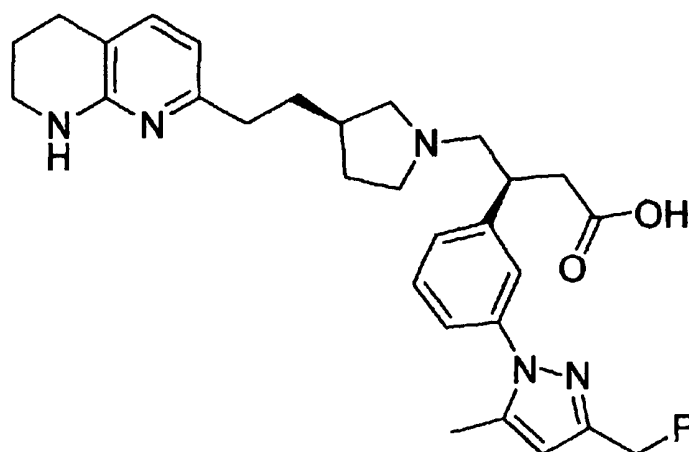
30

【 0 2 7 2】

例 11 の別法製造

(S) - 3 - (3 - (3 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸

【化 40】



10

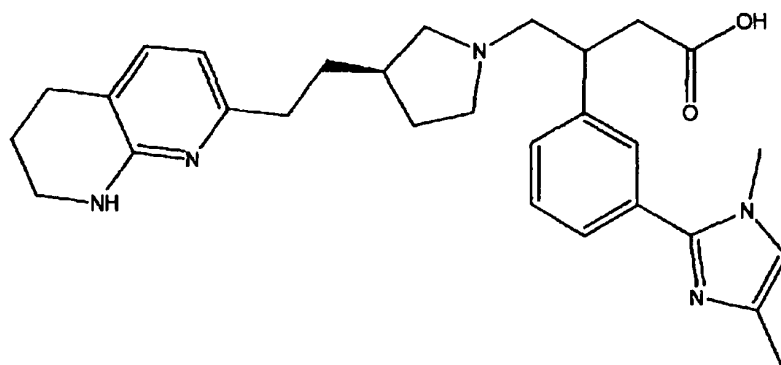
室温で、アセトニトリル（3 mL）中、7 - （2 - （（R） - 1 - （（S） - 4 - （tert - ブトキシ） - 2 - （3 - （3 - （ヒドロキシメチル） - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル）フェニル） - 4 - オキソブチル）ピロリジン - 3 - イル）エチル） - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 1（2H） - カルボン酸 tert - ブチル（
 20 中間体39）（100 mg、0.152 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.127 mL、0.909 mmol）および塩化メタンスルホニル（0.059 mL、0.758 mmol）を加えた。反応物を65 に加熱した。30分後、LCMSは、塩化アルキル中間体への変換を示した。この反応物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液とで分液した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空濃縮した。残った淡橙色の油状物をDMF（5.0 mL）に溶かし、フッ化カリウム（35.2 mg、0.606 mmol）および4, 7, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 1, 10 - ジアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサン（Aldrichから入手可能）（228 mg、0.606 mmol）を加え、得られた溶液をマイクロ波反応器にて120 で0.5時間加熱し、LCMSは、
 30 塩化物のフッ化物による置換を示した。この反応混合物を水と酢酸エチルとで分液した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、真空濃縮し、褐色油状物を得た。この粗油状物をDCM（1 mL）に溶かし、TFA（2 mL）で処理し、2時間攪拌した。溶液を窒素流下で濃縮し、橙色ガムを得、MDAP（方法A）により精製し、関連画分を回収し、濃縮し、（S） - 3 - （3 - （3 - （フルオロメチル） - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル）フェニル） - 4 - （（R） - 3 - （2 - （5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル）エチル）ピロリジン - 1 - イル）ブタン酸（39.8 mg、5.2%）を無色のガムとして得た：LCMS（システムC）RT = 0.97分、100%、ES + ve m/z 506（M + H）⁺。

【0273】

例12 3 - （3 - （1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル）フェニル） - 4 - （（R） - 3 - （2 - （5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル）エチル）ピロリジン - 1 - イル）ブタン酸

40

【化 4 1】



10

1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中、4 - (3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブト - 2 - エン酸 (R, E) - メチル (中間体 5) (100 mg、0.304 mmol)、1, 4 - ジメチル - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール (中間体 27) (272 mg、0.911 mmol)、(R) - BINAP (9.45 mg、0.015 mmol) および 3.8 M KOH 水溶液 (0.240 mL、0.911 mmol) の脱気混合物をクロロ (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (1) 二量体 (14.97 mg、0.030 mmol) で処理した。反応混合物を 100 で 3.5 時間加熱した。KOH の水溶液 (0.240 mL、0.911 mmol) を加え、この混合物を 100 で 30 分間加熱した。混合物を濾過して不溶性物質を除去し、DMF (1 mL) で希釈し、MDAP (方法 A) により精製した。適当な画分をブローダウン装置内、窒素流下で蒸発させた。残渣 (35 mg) を EtOH (1 mL) に溶かし、ジアステレオ異性体を、25% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン (0.2% イソプロピルアミン含有) 溶出、流速 = 30 mL / 分、検出 215 nm のキラル OJ - H カラム (30 mm x 250 mm) でのキラル HPLC により分離した。適当な画分を蒸発させた後、標題化合物の 2 つの異性体が得られた。

20

【0274】

30

異性体 1 (S) - 3 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (16 mg) : LCMS (システム C) RT = 0.81 分、100%、ES + ve m/z 488 (M + H)⁺; 25% EtOH (0.2% イソプロピルアミン含有) - ヘプタン (0.2% イソプロピルアミン含有) 溶出、流速 1 mL / 分、検出 215 nm のキラル OJ - H カラム (4.6 mm i.d. x 25 cm) での分析的キラル HPLC RT = 13.2 分、99.5%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.48 (1H, s), 7.44 (1H, d, J 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J 7.6 Hz), 7.26 (1H, d, J 7.7 Hz), 7.01 (1H, d, J 6.6 Hz), 6.92 (1H, s), 6.32-6.21 (2H, m), 3.30-3.21 (4H, m), 3.18 (3H, s), 2.85-2.76 (2H, m), 2.75-2.63 (2H, m), 2.63-2.54 (3H, m), 2.46-2.30 (3H, m), 2.23 (1H, t, J 8.0 Hz), 2.12 (3H, s), 2.04-1.92 (1H, m), 1.92-1.82 (1H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.67-1.53 (2H, m), 1.37-1.27 (1H, m)。

40

【0275】

異性体 2 (R) - 3 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸 (6 mg) : 分析的キラル HPLC RT = 7.6 分、99.3%。

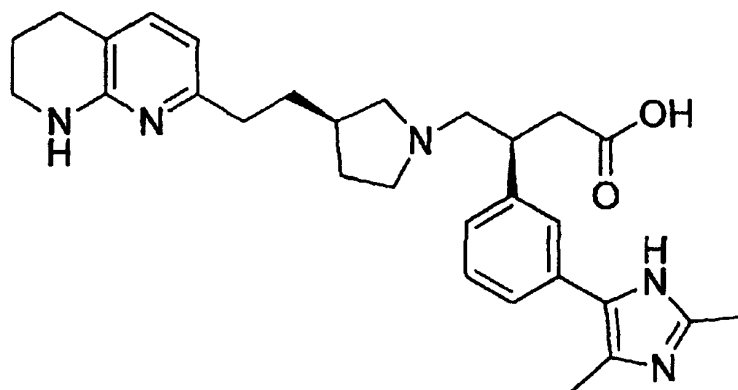
【0276】

例 13 (S) - 3 - (3 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェ

50

ニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸ナトリウム塩

【化 4 2】



10

メタノール (40 μ L) および DCM (320 μ L) 中、3 - (3 - (2, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸メチル (中間体 32 異性体 2) (18 mg, 0.036 mmol) の攪拌溶液に NaOH (MeOH 中 2M) (108 μ L, 0.215 mmol) を加えた。この溶液を、栓をしたフラスコ内で、室温で一晩攪拌した。溶媒を窒素下でブローダウンし、灰白色固体を得た (47 mg)。サンプルを 1 : 1 DMSO : MeOH に溶かし、MDAP (方法 A) により精製した。適当な画分から溶媒を除去し、標題化合物 (8.49 mg, 49%) を無色のガムとして得た：LCMS (システム C) RT = 0.77 分 99%、ES + ve m/z 488 (M + H)⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.47-7.30 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 3H), 2.90-2.67 (m, 4H), 2.60 (t, J=6 Hz, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.35-2.27 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 1H)。

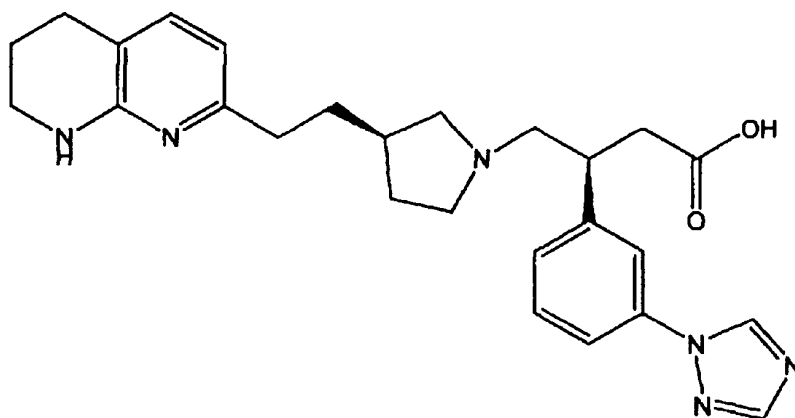
20

30

【0277】

例 14 (S) - 3 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン酸ナトリウム塩

【化 4 3】



40

MeOH (60 μ L) および DCM (0.32 mL) 中、3 - (3 - (1H - 1, 2,

50

4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 4 - ((R) - 3 - (2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン酸(S) - メチル(15 mg、0.032 mmol)の攪拌溶液に、NaOH (MeOH中2 M) (31.6 μ L、0.063 mmol)を加えた。この溶液を密閉容器内、室温で6時間攪拌した。ブローダウン装置にて窒素下で一晩、溶媒を蒸発させた。残った白色固体を1:1 DMSO - MeOH (0.8 mL)に溶かし、MDAP (方法A)により精製した。適当な画分から溶媒を除去し、標題化合物(12 mg、82%)を灰白色固体として得た。LCMS (システムC) RT = 0.75分、100%、ES + ve m/z 461 (M + H)⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.32 (br, 1H), 6.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.23 (br, 3H), 2.92 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.47-2.45 (m, 1H, DMSOにより不明瞭), 2.41 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 1H)。

【0278】

生物学的アッセイ

細胞間接着アッセイ

使用した試薬および方法は記載の通りであり[Ludbrook et al, Biochem. J. 2003, 369, 311)、以下に明瞭化の点を示す。以下の細胞株を使用し、括弧内にリガンドを示す：K562 - $\alpha_5\beta_1$ (フィブロネクチン)、K562 - $\alpha_v\beta_3$ (LAP - β_1)、K562 - $\alpha_v\beta_5$ (ピトロネクチン)、K562 - $\alpha_v\beta_6$ (LAP - β_1)、K562 - $\alpha_v\beta_8$ (LAP - β_1)。接着を促進するために使用した二価陽イオンは2 mM MgCl₂であった。接着を、蛍光色素BCECF - AM (Life Technologies)での細胞標識によって定量化し、その際、 3×10^6 細胞/mLの細胞懸濁液を、0.33 mL/mLの30 mM BCECF - AMとともに37℃で10分間インキュベートし、その後、アッセイプレートに分注した。アッセイの終了時に、接着した細胞を、H₂O中0.5% Triton X - 100を50 μ L/ウェルで使用して溶解し、蛍光を放出させた。蛍光強度を、Envision (商標)プレートリーダー (Perkin Elmer)を使用して検出した。このアッセイにおいて活性なアンタゴニストについて、IC₅₀決定のために、データを4パラメーターロジスティック方程式にフィットさせた。

【0279】

細胞間接着アッセイにおける例1の平均親和性(pIC₅₀)は、 $\alpha_v\beta_6$ でpIC₅₀ = 8.5； $\alpha_v\beta_3$ でpIC₅₀ = 7.2； $\alpha_v\beta_5$ でpIC₅₀ = 8.1； $\alpha_v\beta_8$ でpIC₅₀ = 8.2であった。

【0280】

細胞間接着アッセイにおける例2の平均親和性(pIC₅₀)は、 $\alpha_v\beta_6$ でpIC₅₀ = 8.0； $\alpha_v\beta_3$ でpIC₅₀ = 5.8； $\alpha_v\beta_5$ でpIC₅₀ = 7.2； $\alpha_v\beta_8$ でpIC₅₀ = 7.9であった。

【0281】

細胞間接着アッセイにおける例3の平均親和性(pIC₅₀)は、 $\alpha_v\beta_6$ でpIC₅₀ = 8.7； $\alpha_v\beta_3$ でpIC₅₀ = 6.3； $\alpha_v\beta_5$ でpIC₅₀ = 7.3； $\alpha_v\beta_8$ でpIC₅₀ = 8.2； $\alpha_5\beta_1$ でpIC₅₀ = 7.6であった。

【0282】

細胞間接着アッセイにおける例4の平均親和性(pIC₅₀)は、 $\alpha_v\beta_6$ でpIC₅₀ = 8.5； $\alpha_v\beta_3$ でpIC₅₀ = 5.9； $\alpha_v\beta_5$ でpIC₅₀ = 6.8； $\alpha_v\beta_8$ でpIC₅₀ = 7.9； $\alpha_5\beta_1$ でpIC₅₀ = 7.3であった。

【0283】

細胞間接着アッセイにおける例5の平均親和性(pIC₅₀)は、 $\alpha_v\beta_6$ でpIC₅₀

$0 = 8.3$; v_3 で $pIC_{50} = 6.4$; v_5 で $pIC_{50} = 7.5$; v_8 で $pIC_{50} = 8.0$; v_1 で $pIC_{50} = 7.1$ であった。

【0284】

細胞間接着アッセイにおける例6の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 7.9$; v_3 で $pIC_{50} = 5.4$; v_5 で $pIC_{50} = 6.7$; v_8 で $pIC_{50} = 7.3$ であった。

【0285】

細胞間接着アッセイにおける例7の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.2$; v_3 で $pIC_{50} = 6.2$; v_5 で $pIC_{50} = 7.3$; v_8 で $pIC_{50} = 7.6$ であった。

10

【0286】

細胞間接着アッセイにおける例8の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.5$; v_3 で $pIC_{50} = 6.6$; v_5 で $pIC_{50} = 7.5$; v_8 で $pIC_{50} = 8.2$; v_1 で $pIC_{50} = 7.3$ であった。

【0287】

細胞間接着アッセイにおける例9の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.2$; v_3 で $pIC_{50} = 5.9$; v_5 で $pIC_{50} = 7.3$; v_8 で $pIC_{50} = 7.6$ であった。

【0288】

細胞間接着アッセイにおける例10の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.6$; v_3 で $pIC_{50} = 6.2$; v_5 で $pIC_{50} = 6.8$; v_8 で $pIC_{50} = 8.0$ であった。

20

【0289】

細胞間接着アッセイにおける例11の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.5$; v_3 で $pIC_{50} = 5.9$; v_5 で $pIC_{50} = 6.8$; v_8 で $pIC_{50} = 7.8$; v_1 で $pIC_{50} = 7.2$ であった。

【0290】

細胞間接着アッセイにおける例12の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.6$; v_3 で $pIC_{50} = 5.6$; v_5 で $pIC_{50} = 6.7$; v_8 で $pIC_{50} = 8.0$ であった。

30

【0291】

細胞間接着アッセイにおける例13の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.6$; v_3 で $pIC_{50} = 6.5$; v_5 で $pIC_{50} = 7.0$; v_8 で $pIC_{50} = 8.0$; v_1 で $pIC_{50} = 7.0$ であった。

【0292】

細胞間接着アッセイにおける例14の平均親和性 (pIC_{50}) は、 v_6 で $pIC_{50} = 8.9$; v_3 で $pIC_{50} = 6.6$; v_5 で $pIC_{50} = 7.5$; v_8 で $pIC_{50} = 8.2$; v_1 で $pIC_{50} = 7.0$ であった。

フロントページの続き

- (74)代理人 100082991
弁理士 佐藤 泰和
- (74)代理人 100105153
弁理士 朝倉 悟
- (74)代理人 100143971
弁理士 藤井 宏行
- (72)発明者 ニール、アンドリュー、アンダーソン
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 イアン、バクスター、キャンベル
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 マシュー、ハワード、ジェームズ、キャンベル - クロフォード
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 アシュリー、ポール、ハンコック
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 セーブル、レンマ
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、ケアオブ、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 サイモン、ジョン、フォーセット、マクドナルド
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 ジョン、マーティン、ブリチャード
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン
- (72)発明者 パナヨティス、アレクサンドル、プロコピウ
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特表2007-523907(JP,A)
特表2003-510360(JP,A)
特表2002-508323(JP,A)
特表2004-511434(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)