

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6728239号
(P6728239)

(45) 発行日 令和2年7月22日 (2020.7.22)

(24) 登録日 令和2年7月3日 (2020.7.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 413/12	(2006.01)	C O 7 D 413/12
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18

請求項の数 11 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-560759 (P2017-560759)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月19日 (2016.5.19)
 (65) 公表番号 特表2018-515572 (P2018-515572A)
 (43) 公表日 平成30年6月14日 (2018.6.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/061173
 (87) 国際公開番号 W02016/188827
 (87) 国際公開日 平成28年12月1日 (2016.12.1)
 審査請求日 令和1年5月15日 (2019.5.15)
 (31) 優先権主張番号 1508864.4
 (32) 優先日 平成27年5月22日 (2015.5.22)
 (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

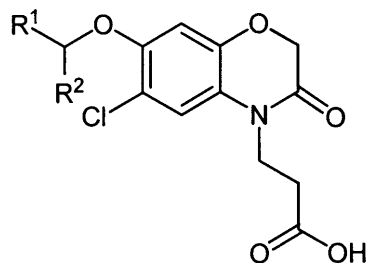
(54) 【発明の名称】 3- (6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ- (2H) -1, 4-ベンゾキサジン-4-イル) プロパン酸誘導体、およびその、KMO阻害剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



(I)

(式中、

R¹ は、メチル、エチル、ハロ、または = O により置換されていてもよいヘテロアリー
 ルであり、かつ

R² は、H、メチル、またはエチルである)。

【請求項 2】

R¹ は、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびイミダゾリ

ルからなる群から選択され、ここでオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルは、メチル、エチル、クロロ、またはフルオロにより置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

R¹ は、エチル、メチル、クロロ、またはフルオロにより置換されていてもよいピリジニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R² はエチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

下記からなるリストから選択される化合物またはその塩：

10

(3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸；
3 - {6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；
3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (2 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

20

3 - {6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - [6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (ピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

30

3 - (6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリダジン - 3 - イル) エトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - (6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロポキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリジン - 2 - イル) プロポキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

40

3 - {6 - クロロ - 7 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [(5 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) プロポキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル} プロパン酸；

3 - {6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) プロポキシ] - 3

50

- オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) プロポキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリダジン - 3 - イル) プロポキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

および

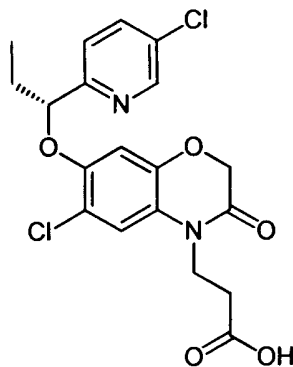
3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) プロポキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 4 - イル } プロパン酸

10

【請求項 6】

下記式の (R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸である、化合物またはその塩 :

【化 2】



20

【請求項 7】

遊離酸としての、請求項 6 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 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。

【請求項 9】

a) 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の治療的に有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および b) 薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 10】

急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群 (S I R S) に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、A I D S 痴呆合併症、H I V 感染症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置に用いられる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群 (S I R S) に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、A I D S 痴呆合併症、H I V 感染症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置用の医薬の製造における、請求項 1 ~

50

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の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、6 - クロロベンゾキサジン化合物、その調製プロセス、6 - クロロベンゾキサジン化合物を含んでなる医薬組成物に、そしてその、急性膵炎、およびKMOによって媒介される他の症状または障害等の様々な症状または障害の処置における使用に関する。

【背景技術】

【0002】

キヌレニンモノオキシゲナーゼ (KMO) は、ミトコンドリア外膜上に位置するフラビン 10
 アデニンジヌクレオチド (FAD) 依存性モノオキシゲナーゼである。KMOは、トリプトファンの主要な異化経路の一部として、L - キヌレニン (KYN) を3 - ヒドロキシキヌレニン (3HK) に酸化することが知られている。3HKはその後、キヌレニナーゼ (KYNase) および3 - ヒドロキシアントラニル酸 3, 4 - ジオキシゲナーゼ (3 - HA 20
 AO) によって、3 - ヒドロキシアントラニル酸およびキノリン酸に変換される。

【0003】

KMOは、肝臓、胎盤、腎臓が挙げられる組織 [Alberati - Giani, F E B S L e t t . 4 1 0 : 4 0 7 - 4 1 2 (1 9 9 7)] の内皮細胞および単球において、そしてより低いレベルで脳内のミクログリアおよびマクロファージにおいて、非常に発 20
 現される。

【0004】

3HKおよびキノリン酸のレベルの増大、および、別の経路によってキヌレニンから形成されるキヌレン酸 (KYNA) のレベルの減少は、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、[Amaral, Outeiro et al. Journal of Molecular medicine 2013 : 91 (6) : 705 - 713]、および急性膵炎 [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008 : 95 : 8 55 - 867] が挙げられるいくつかの疾患に関係してきた。CNSでは、3 - HKおよびキノリン酸は、神経毒であること、そしてKYNAは、神経保護作用を有することが示 30
 されてきた。したがって、KMO酸化活性の障害が、3 - HKおよびキノリン酸のレベルの低下、およびKYNAのレベルの増大をもたらすこと、そしてこれらの疾患についての利益を潜在的に示すことが予想される。

【0005】

また、トリプトファン代謝が、急性傷害整復の範囲において変わることを示す大きな証拠がある。例えば、キヌレニンレベルの上昇が、外傷後の敗血症の進行と関連した [Pellegrin, 2005, Logters, 2009] 一方、キヌレニンおよび3 - HKの双方のレベルの上昇が、急性膵炎での臓器不全の進行と関連した [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008 : 95 : 855 - 867]。トリプトファン代謝のこの調節不全は、炎症性カスケードの一部としての、インドールアミン 2, 3 ジオキシゲナーゼ (IDO、トリプトファンをN - ホルミルキヌレニンに変換する酵素) の誘導で部分的に説明されるが、臓器機能不全の進行は、下流の代謝産物に依存するようである [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008 : 95 : 855 - 867]。 40

【0006】

急性膵炎 (AP) は、過度のアルコール消費または胆石等の要因によって引き起こされる、臓器への局所的損傷に起因する。腹痛の発生は非常に重く、患者は、攻撃の開始直後、診断特徴として用いられる血清アミラーゼの上昇を伴い、必ず救急部に訪れることとなる。殆どの場合、疾患は自然治癒し、疼痛は24 ~ 36時間以内に消散する。しかしながら、患者の残り20 ~ 30%について、全身性炎症反応が起こって、多臓器機能不全 (M 50

OD)への急速な進行がもたらされる。こうなると、ICUで長期滞在することになり(平均17日間)、死亡率は30%を超える。この高いアンメットニーズおよび当該疾患の重症度にも拘らず、利用可能な有効な処置は存在せず、現行の治療基準が純粋に支持されている。

【0007】

国際公開第2013016488号パンフレット、国際公開第2011091153号パンフレット、国際公開第2010017132号パンフレット、国際公開第2010017179号パンフレット、国際公開第2010011302号パンフレット、国際公開第2008022286号パンフレット、国際公開第2008022281号パンフレットは、神経変性障害または神経変性疾患を標的とする、KMOの阻害剤を記載し、EP1475385号明細書、EP1424333号明細書は、変性状態および炎症状態を標的とする、KMOの阻害剤を記載している。急性膵炎、および全身性炎症反応症候群(SIRS)に関連する他の症状等の、KMOによって媒介される様々な症状または障害の処置に用いられるKMO阻害剤が、依然として必要とされている。

10

【0008】

現在、KMOの阻害剤である化合物のクラスが見出されている。KMOの阻害剤は、例えば、急性膵炎、および全身性炎症反応症候群(SIRS)と関連する急性症状等の様々な症状または障害の処置に有用であり得る。

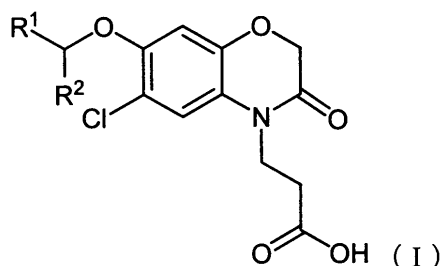
【発明の概要】

【0009】

本発明は、下記式(I)の化合物またはその塩に関する：

20

【化1】



30

(式中、 R^1 および R^2 は、以下に定義される通りである)。

【0010】

特定の化合物が、KMO阻害剤であることが示された。KMOを阻害する化合物は、種々の障害、例えば急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群(SIRS)に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、AIDS痴呆合併症、HIV感染症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置に有用であり得る。

40

【0011】

したがって、本発明はさらに、KMOによって媒介される症状または障害の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的に有効な量の式(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方法に関する。

【0012】

本発明はさらに、治療的に有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物に関する。

【0013】

本発明はさらに、治療に用いられる式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

50

【 0 0 1 4 】

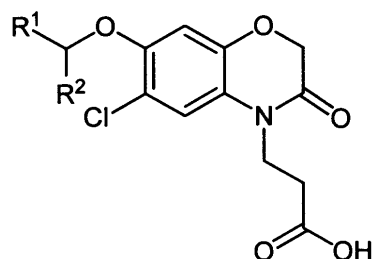
本発明はさらに、KMOによって媒介される症状または障害の処置用の医薬の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

【発明の具体的説明】

【 0 0 1 5 】

第1の側面では、下記式(I)の化合物、またはその塩が提供される：

【化2】



(I)

(式中、R¹は、メチル、エチル、ハロ、または=Oにより置換されていてもよいヘテロアリールであり、かつ

R²は、H、メチル、またはエチルである)。

【 0 0 1 6 】

一態様において、R¹は、1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでなり、かつさらに窒素原子を含んでなる5員ヘテロアリール、または1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含んでなる6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、メチル、エチル、ハロ、または=Oにより置換されていてもよい。

【 0 0 1 7 】

一態様において、R¹は、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびイミダゾリルからなるリストから選択され、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルは、メチル、エチル、クロロ、またはフルオロにより置換されていてもよい。

【 0 0 1 8 】

一態様において、R¹は、オキサゾリル(メチルにより置換されていてもよい)、ピリジニル(メチル、エチル、クロロ、またはフルオロにより置換されていてもよい)、ピリミジニル(メチルまたはクロロにより置換されていてもよい)、ピリダジニル(メチルまたはクロロにより置換されていてもよい)、およびイミダゾリルからなるリストから選択される。

【 0 0 1 9 】

一態様において、R¹は、ピリジン-2-イル、6-メチルピリダジン-3-イル、5-メチルピリミジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、イミダゾール-2-イル、6-クロロピリダジン-3-イル、ピリダジン-3-イル、5-メチルピリジン-2-イル、5-クロロピリミジン-2-イル、2-メチルオキサゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、5-クロロピリジン-2-イル、5-エチルピリジン-2-イル、および5-フルオロピリジン-2-イルからなるリストから選択される。

【 0 0 2 0 】

一態様において、R¹は、メチル、エチル、クロロ、またはフルオロにより置換されていてもよいピリジニルである。

【 0 0 2 1 】

一態様において、R¹は、メチル、エチル、クロロ、またはフルオロにより置換されていてもよい2-ピリジニルである。

【 0 0 2 2 】

一態様において、 R^1 は 5 - クロロピリジン - 2 - イルである。

【 0 0 2 3 】

一態様において、 R^2 はメチルである。

【 0 0 2 4 】

一態様において、 R^2 はエチルである。

【 0 0 2 5 】

一態様において、 R^1 は 5 - クロロピリジン - 2 - イルであり、かつ R^2 はエチルである。

【 0 0 2 6 】

一態様において、式 (I) の化合物は、(3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロ
ピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサ
ジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 ,
4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) エト
キシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プ
ロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 -
オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3
, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - [6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 3 , 4 - ジヒ
ドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル] プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 -
オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - (6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリダジン - 3 - イル) エトキシ] - 3
, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル) メトキシ] - 3 - オキ
ソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - (6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) エトキシ] - 3 -
オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3 -
オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3
, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ
- 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(5 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ
- 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] -
3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3

10

20

30

40

50

- オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;
 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3
 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;
 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] -
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ; および
 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3
 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸か
 らなるリスト ;
 またはその塩
 から選択される。

10

【 0 0 2 7 】

一態様において、式 (I) の化合物は、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 -
 クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4]
 オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1 R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

20

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

30

3 - [6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (ピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(1 R) - 1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - (6 - クロロ - 7 - [(1 R) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - (6 - クロロ - 7 - [(1 R) - 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

40

3 - (6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1 R) - 1 - (ピリダジン - 3 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - (6 - クロロ - 7 - [(1 R) - 1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(1 R) - 1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロボキシ

50

シ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1 R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

3 - { 6 - クロロ - 7 - [(5 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

3 - (6 - クロロ - 7 - [(1 R) - 1 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

10

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

20

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

30

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸; および

(S) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

またはその塩、例えば薬学的に許容可能な塩からなるリストから選択される。

【 0 0 2 8 】

40

一態様において、本発明の化合物は、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸;

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1, 3 - ジオール; 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1 R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1 R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸;

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1 R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル} プロパン酸ヒドロ

50

クロリド；

(2S) - 2 - アミノ - 5 - カルバムイミドアミドペンタン酸； 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

(2S) - 2 , 6 - ジアミノヘキサン酸； 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；ベンジル [2 - (ベンジルアミノ) エチル] アミン；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；硫酸；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；メタンスルホン酸；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸； 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホン酸；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；ベンジル (2 - フェニルエチル) アミン；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；ビス (2 - アミノエチル) アミン；

(2R , 3R , 4R , 5S) - 6 - (メチルアミノ) ヘキサン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペントール； 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [(1R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸ナトリウム；

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 -ジオール； 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 -ジオール； (R) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 -ジオール； (S) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 -ジオール； 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (1 H - イミダゾール - 2 - イル) エトキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 -ジオール； (R) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 -ジオール； (S) - 3 - { 6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - [1 - (ピリミジン - 2 - イル) エトキシ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸；

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

(R) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸 ;

および (S) - 3 - { 6 - クロロ - 7 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) プロボキシ] - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル } プロパン酸

からなるリストから選択される。

【 0 0 2 9 】

一態様において、式 (I) の化合物は、3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその塩である。

10

【 0 0 3 0 】

一態様において、式 (I) の化合物は、3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 3 1 】

一態様において、式 (I) の化合物は、3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸である。

【 0 0 3 2 】

一態様において、式 (I) の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態の、3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸である。

20

【 0 0 3 3 】

一態様において、式 (I) の化合物は、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその塩である。

【 0 0 3 4 】

一態様において、式 (I) の化合物は、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

30

【 0 0 3 5 】

一態様において、式 (I) の化合物は、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸である。

【 0 0 3 6 】

一態様において、式 (I) の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態の、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸である。

【 0 0 3 7 】

40

用語および定義

式 (I) の化合物およびその塩は、以下、「本発明の化合物」と呼ぶ。

【 0 0 3 8 】

本明細書中で用いられる用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br)、またはヨウ素 (I) を指す。適切なハロゲンの例として、フッ素および塩素がある。

【 0 0 3 9 】

本明細書中で用いられる用語「ヘテロアリール」は、酸素、窒素、または硫黄から独立して選択される 1 個以上 (例えば、1 個、2 個、または 3 個) のヘテロ原子を含んでなる 5 員または 6 員の芳香環を指す。例えば、「ヘテロアリール」が 5 員環を表す場合、環は

50

、酸素、窒素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を含有し、場合によってはさらに、1個、2個、または3個の窒素原子を含有してもよい。「ヘテロアリアル」が6員環を表す場合、環は、1個、2個、または3個の窒素原子を含有してよい。このような5員または6員のヘテロアリアル環の例として、ピロリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアジアゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フラザニル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

「エナンチオマー過剰」(ee)は、一方のエナンチオマーが他方のエナンチオマーよりも過剰であることであり、パーセンテージとして表される。ラセミ体では、双方のエナンチオマーが等しい量で存在するので、エナンチオマー過剰率はゼロ(0% ee)である。しかしながら、1つのエナンチオマーが、生成物の95%を構成するように富化されたならば、エナンチオマー過剰率は90% ee(富化エナンチオマー量95%、マイナス他方のエナンチオマー量5%)となるであろう。

10

【0041】

「エナンチオマー的に富化された」とは、エナンチオマー過剰率(ee)がゼロを超える生成物を指す。例えば、「エナンチオマー的に富化された」とは、エナンチオマー過剰率が、50% eeを超え、75% eeを超え、90% eeを超える生成物を指す。

【0042】

20

「エナンチオマー的に純粋な」とは、エナンチオマー過剰率が99%以上である生成物を指す。「置換されている」とは、置換されていること、または置換されていないことを意味する。

【0043】

本発明の化合物は、塩基付加塩を形成することができる。このような塩は、結晶化および濾過によって単離され得る塩が得られるように、場合によっては適切な溶媒、例えば有機溶媒中での、適切な塩基との反応によって、形成され得る。

【0044】

本発明の化合物は、酸付加塩を形成することもできる。このような塩は、結晶化および濾過によって単離され得る塩が得られるように、場合によっては適切な溶媒、例えば有機溶媒中での、適切な酸との反応によって、形成され得る。

30

【0045】

本明細書における式(I)の化合物およびその塩への言及は、その遊離塩基、遊離酸、または塩としての、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と理解されるべきである。ゆえに、一態様において、本発明は、遊離酸としての式(I)の化合物に関する。別の態様において、本発明は、遊離塩基としての式(I)の化合物に関する。別の態様において、本発明は、式(I)の化合物、およびその塩に関する。更なる態様において、本発明は、式(I)の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0046】

40

医薬品に用いられる可能性があるため、医薬品に用いられるには、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容可能であるべきであることが理解されよう。薬学的に許容可能な塩が、当業者に明らかであり、Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されるものが挙げられる。薬学的に許容可能な塩基付加塩として、以下に限定されないが、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩、ならびに有機塩基による塩(第1級アミン、第2級アミンおよび第3級アミンの塩、例えばt-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジエチルトリアミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール(TRIS)、エタノールアミン、コリン、およびN-メチル-D-グルカミンが挙げられる)が挙げられる。薬

50

学的に許容可能な酸付加塩として、以下に限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硝酸メチル、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p - アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストレート (e s t o l a t e)、メタンスルホン酸塩 (メシレート)、エタンスルホン酸塩 (エシレート)、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩 (ベシレート)、p - アミノベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩 (トシレート)、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、および 2, 5 - ジヒドロキシ安息香酸塩が挙げられる。

【0047】

一態様において、塩は、薬学的に許容可能な塩である。

【0048】

本発明の特定の化合物は、不斉中心 (キラル中心とも呼ばれる) を含有してよいので、個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物として存在してよい。式 (I)、または本明細書中に示されるあらゆる化学構造に存在するキラル中心の立体化学が特定されていない場合、構造は、あらゆる立体異性体およびそれらの全ての混合物を含むことが意図される。ゆえに、1 個以上のキラル中心を含有する、式 (I) に従う化合物が、ラセミ混合物およびラセミ化合物が挙げられるラセミ体、エナンチオマー的に富化された混合物、またはエナンチオマー的に純粋な個々の立体異性体として用いられてよい。本発明は、これらの化合物の全ての幾何異性体および光学異性体、ならびにそれらの混合物 (ラセミ化合物が挙げられる) を含むことが理解されよう。本発明はまた、あらゆる互変異性形態およびその混合物にも及ぶ。

【0049】

不斉中心を含有する、式 (I) に従う化合物の個々の立体異性体は、当業者に知られている方法によって分解され得る。例えば、このような分解は、(1) ジアステレオマー塩、錯体、もしくは他の誘導体の形成によって；(2) 立体異性体特異的試薬との選択的反応によって、例えば酵素的酸化もしくは還元によって；または(3) 例えば、結合したキラル配位子を有するシリカ等のキラル支持体上、もしくはキラル溶媒の存在下といった、キラル環境での気液クロマトグラフィもしくは液体クロマトグラフィによって、実行され得る。先に記載される分離手順の1つによって、所望の立体異性体が別の化学物質に変換される場合、所望の形態を遊離させるのに更なる工程が必要であることが理解されよう。これ以外にも、光学活性試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を用いる不斉合成によって、または不斉変換によって一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマーに変換することによって、特定の立体異性体が合成され得る。

【0050】

一側面において、式中、 R_2 が H ではなく、そして (R) エナンチオマーが 90 % 超のエナンチオマー過剰率 (「e e」) で存在する、式 (I) の化合物が提供される。

【0051】

一態様において、(R) エナンチオマーは、95 % e e 超で存在する。

【0052】

一態様において、(R) エナンチオマーは、99 % e e 超で存在する。

【0053】

本発明は、その範囲内に、式 (I) の化合物の塩の可能な化学量論的形態および非化学量論的形態の全てを含む。

【0054】

本発明の特定の化合物は、溶媒和物の形態で存在してよい。本明細書中で用いられる用語「溶媒和物」は、溶質（本発明において、式（I）の化合物またはその塩）および溶媒によって形成される可変的な化学量論組成の複合体を指す。本発明の目的のためのそのような溶媒は、溶質の生物学的活性を妨害する可能性が低い。適切な溶媒の例として、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられる。用いられる溶媒が水であれば、溶媒和物は水和物と呼ばれ得る。

【0055】

結晶形態で存在する本発明の特定の化合物（その種々の溶媒和物が挙げられる）は、多形（すなわち、異なる結晶構造で生じる能力）を示し得ることがさらに理解されよう。これらの異なる結晶形は、典型的には「多形体」として知られている。本発明は、そのような多形体を含む。多形体は、同じ化学組成を有するが、結晶固体状態の充填、幾何学的配置、および他の記述的特性が異なる。したがって、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性等の物理的特性が異なり得る。多形体は、典型的には、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折パターンを示し、これらは同定に用いられ得る。異なる多形体は、例えば、化合物を製造する際に用いられる反応条件または試薬を変更または調整することによって、生成され得ることが理解されよう。例えば、温度、圧力、または溶媒の変化により、多形体が生じ得る。また、ある多形体が、特定の条件下で別の多形体に自発的に変換し得る。

【0056】

式（I）の化合物、およびその塩は、同位体標識されていてもよく、したがって、本発明の化合物と同一であるが、1個以上の原子が、自然界で最も一般的に見られる原子量または質量数とは原子量または質量数が異なる原子と置換されている。本発明の化合物中に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、フッ素の同位体、例えば³H、¹¹C、¹⁴C、および¹⁸Fがある。そのような同位体標識化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。例えば、¹¹C同位体および¹⁸F同位体は、PET（陽電子放出断層撮影）において特に有用である。PETは脳の画像化に有用である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下に開示される手順を実施することによって、調製され得る。

【0057】

略語

conc. 濃縮

DCM ジクロロメタン

DEAD ジエチルアゾジカルボキシレート

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EDCI 3-エチル-1(N,N-ジメチル)アミノプロピルカルボジイミド

ESI エレクトロスプレーイオン化

h 時間

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高速液体クロマトグラフィ

LCMS 液体クロマトグラフィ-質量分析

MeCN アセトニトリル

min 分

mL ミリリットル

Ms/mesy 1 メタンスルホニル

NBS N-ブロモスクシンアミド

NMR 核磁気共鳴

Pd(dppf)Cl₂ [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

R - C B S (R) - 3 , 3 - ジフェニル - 1 - メチルピロリジノ [1 , 2 - c] - 1 , 3 , 2 - オキサザボロール

R T 室温

R t 保持時間

S F C 超臨界流体クロマトグラフィ

T H F テトラヒドロフラン

T F A トリフルオロ酢酸

T R I S 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール

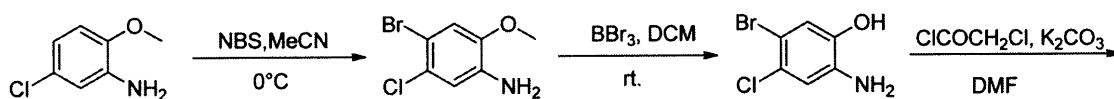
【 0 0 5 8 】

化合物の調製

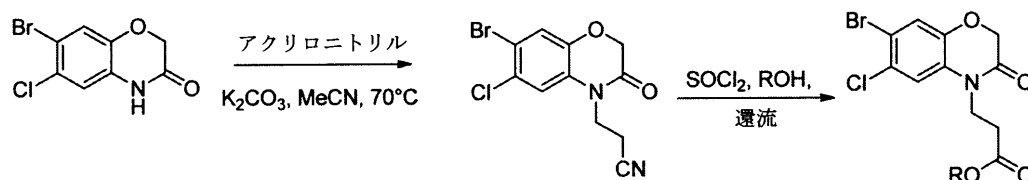
10

式 (I) の化合物 (式中、 R^1 および R^2 は、先に定義した通りである) は、反応スキーム 1 に実質的に従って、式 (I I) の対応するエステル (式中、R は、例えば、メチルまたはエチルである) から、酸媒介加水分解または鹼化によって合成され得る。式 (I I) のエステルは、アルキル 3 - (6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエートの、式 (I V) のアルコールとの、光延 (M i t s u n o b u) 条件下での処理によって得られ得る。

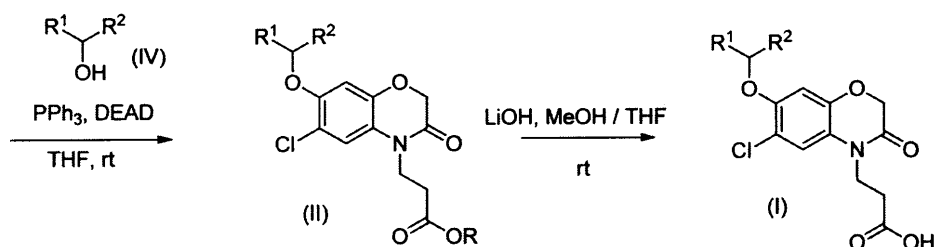
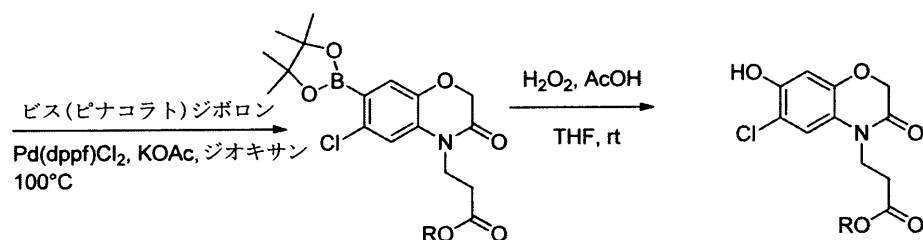
【 化 3 】



20



30



40

反応スキーム 1

【 0 0 5 9 】

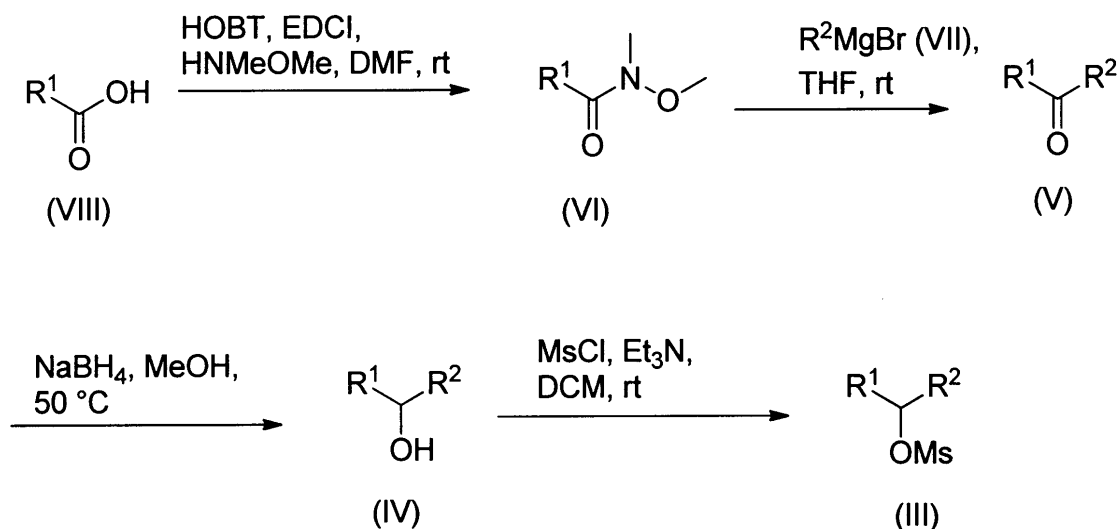
式 (I I I) のメシレートは、反応スキーム 2 に実質的に従って、式 (V I I I) のカルボン酸から合成され得る。適切なカップリング剤、例えば H O B T および E D C I の存

50

在下での、式(VIII)のカルボン酸の、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンとの処理により、式(VI)のワインレプアミドが得られ、続く式(VI)のグリニャール試薬との処理により、式(V)のケトンが得られる。適切な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムによる、式(V)のケトンの還元により、アキラルアルコール(IV)が得られ、これは、場合によっては、適切な活性化基、例えばメシレートの導入によって、活性化剤との処理によって、例えば、適切な溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)中での、塩化メシル(MsCl)との処理によって、適切な塩基、例えばトリエチルアミン(Et₃N)を、適切な温度、例えば周囲温度にて用いて、例えば式(III)のメシレートとして、活性化され得る。

【化4】

10



20

反応スキーム2

【0060】

これ以外にも、式(III)のメシレートは、反応スキーム3に実質的に従って合成され得る。これは、適切な溶媒、例えばTHF中での、適切な温度、例えば0 °Cでの、式(IX)のシアノ化合物の、式(VII)のグリニャール試薬との処理によるものであり、これにより、式(V)のケトンまたはアルデヒドが得られる。

30

【0061】

例えば、適切な溶媒、例えばメタノール中で、水素化ホウ素ナトリウムを用いた、アキラル条件下での式(V)のアルデヒドまたはケトンの還元により、式(IV)のアキラルアルコールが得られる。

【0062】

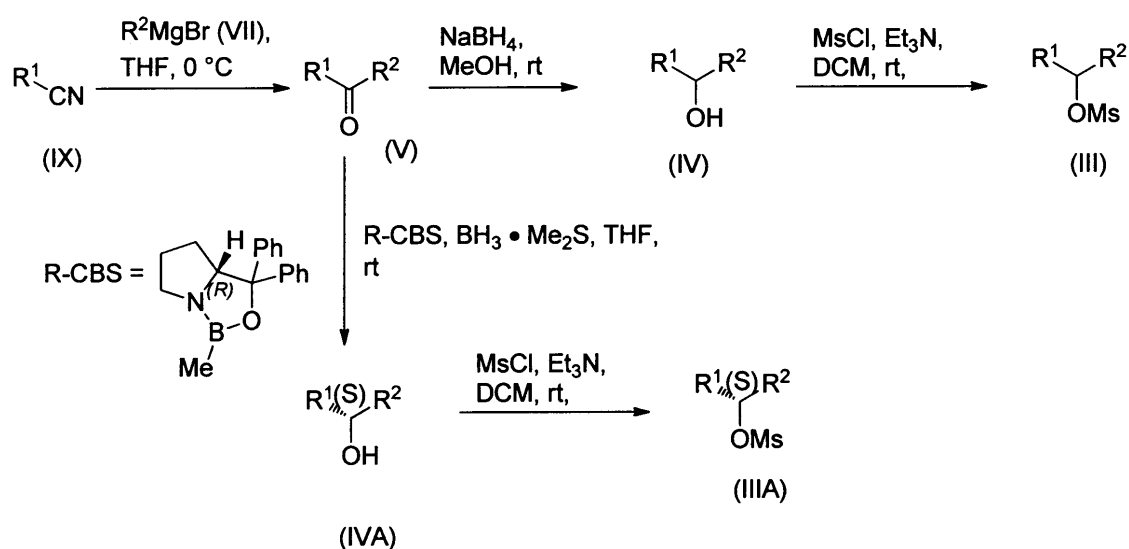
キラル条件下での、例えば、R-CBS((R)-3,3-ジフェニル-1-メチルピロリジノ[1,2-c]-1,3-2-オキサザボロール)、およびボラン-ジメチルスルフィドを、適切な溶媒、例えばTHF中で用いた、式(V)のケトン(R^2 はHではない)の還元により、キラルアルコール(IVA)が得られる。

40

【0063】

式(IV)のキラルアルコール、または式(IVA)のアキラルアルコールは、場合によっては、適切な活性化基、例えばメシレートの導入によって、活性化剤との処理によって、例えば、適切な溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)中での、塩化メシル(MsCl)との処理によって、適切な塩基、例えばトリエチルアミン(Et₃N)を、適切な温度、例えば周囲温度にて用いて、例えば式(III)または式(IIIA)の対応するメシレートとして、活性化され得る。

【化5】



10

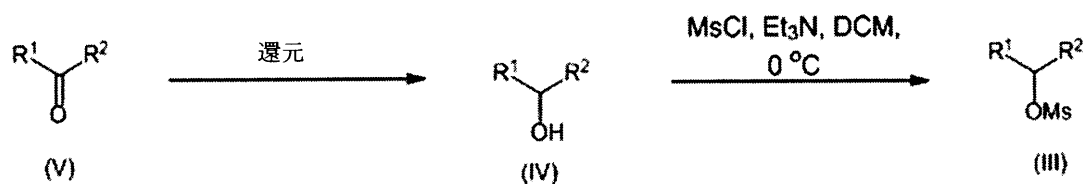
反応スキーム3

【0064】

式(III)または式(IIIA)の活性化されたアルコールCH(R¹)(R²)OMは、(式(III)のラセミ活性化アルコールを生成するための)反応スキーム4に実質的に従って、式(VI)のアルデヒドまたはケトンの還元から得られる式(IV)のラセミアルコールから、または(式(IIIA)の実質的にキラル的に純粋な活性化されたアルコールCH(R¹)(R²)OMを生成するための)反応スキーム5に実質的に従って、式(V)のケトンのキラル還元から得られる式(IVA)のキラルアルコールから、合成され得る。

20

【化6】

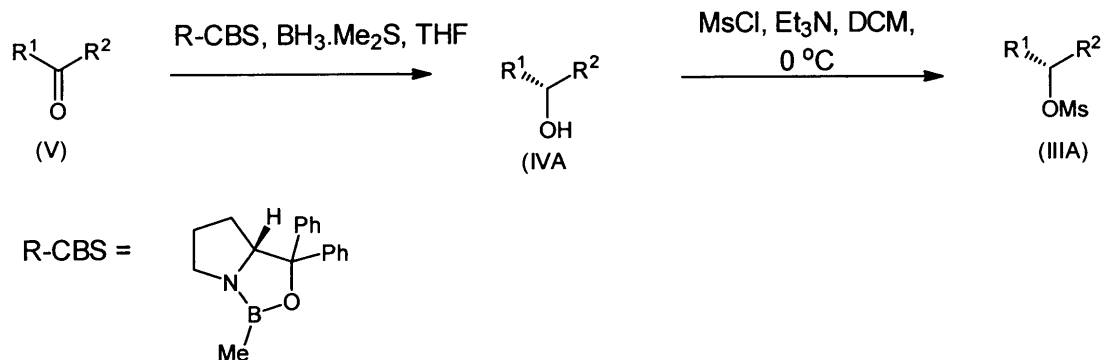


30

反応スキーム4

【0065】

【化7】



40

50

反応スキーム 5

【0066】

式(I I)のアルキルエステルはまた、アルキル3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパノエートの、式(I I I)または式(I I I A)の活性化されたアルコールとの、アルキル化条件下での、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中での、適切な塩基、例えば炭酸カリウムの存在下での処理によって、得られ得る。

【0067】

当業者であれば、先のいくつかの手順の間に、特定の反応性置換基を保護することが必要である場合があることを理解するであろう。「Greene T. W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981)」に記載されるような標準的な保護技術および脱保護技術が用いられ得る。例えば、第1級アミンは、フタルイミド、トリフルオロアセチル、ベンジル、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、またはトリチル誘導体として保護され得る。カルボン酸基は、エステルとして保護され得る。アルデヒド基またはケトン基は、アセタール、ケタール、チオアセタール、またはチオケタールとして保護され得る。そのような基の脱保護は、当該技術において周知の従来の手順を用いて達成される。例えば、tert-ブチルオキシカルボニル等の保護基は、適切な溶媒、例えばジクロロメタン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、イソプロパノール、またはそれらの混合液中で、酸、例えば塩酸またはトリフルオロ酢酸を用いて除去され得る。

【0068】

先に記載される反応またはプロセスのいずれについても、従来の加熱方法および冷却方法が使用され得、それぞれ例えば温度調節された油浴もしくは温度調節されたホットブロック、および氷浴/塩浴またはドライアイス浴/アセトン浴がある。従来の単離方法、例えば水性溶媒または非水性溶媒からの、またはこれらへの抽出が用いられ得る。無水硫酸マグネシウムもしくは無水硫酸ナトリウムと振盪し、または疎水性フリットを通過させる等して、有機溶媒、溶液、または抽出物を乾燥させる従来の方法が使用され得る。必要に応じて、従来の精製方法、例えば結晶化およびクロマトグラフィ、例えばシリカクロマトグラフィまたは逆相クロマトグラフィが用いられ得る。従来の溶媒、例えば酢酸エチル、メタノール、エタノール、もしくはブタノール、またはそれらの水性混合液を用いて、結晶化が実行され得る。典型的には、反応監視技術、例えば薄層クロマトグラフィおよびLCMSによって、特定の反応時間および温度が決定され得ることが理解されよう。

【0069】

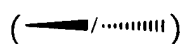
一般的な方法

別段の記載がない限り、出発物質は市販されていた。全ての溶媒および市販の試薬はラボグレードのものであり、受け取ったまま用いた。

【0070】

ジアステレオ異性体が代表されて、相対立体化学のみが言及される場合、またはエナンチオマーが代表されて、絶対立体化学が知られていない場合、キラル中心にて「or 1」を用いることで、特定の化合物の絶対立体化学が知られていないこと、すなわち描かれる化合物が、RエナンチオマーまたはSエナンチオマーのいずれかであり得ることを表す。絶対立体化学が知られており、そしてその化合物が単一のエナンチオマーである場合、キラル中心にて「or 1」を用いずに、太字またはハッシュ付きのくさび記号

【化8】



が適宜用いられる。

【 0 0 7 1 】

分析方法

L C M S 条件

A g i l e n t 1 2 0 0 - 6 1 1 0、

シグナル表：シグナル A：2 1 4 n m、シグナル B：2 5 4 n m；

カラム温度：4 0

カラム：H A L O C 1 8 4 . 6 × 5 0 m m、2 . 7 μ m

【表 1】

溶媒	勾配	極性
	0 . 0 0 分：A：9 5 . 0 % B：5 . 0 %	
	1 . 0 0 分：A：5 . 0 % B：9 5 . 0 %	
溶媒 A：H ₂ O（0 . 1 %ギ酸）	2 . 0 0 分：A：5 . 0 % B：9 5 . 0 %	正
溶媒 B：CH ₃ CN（0 . 1 %ギ酸）	2 . 0 1 分：A：9 5 . 0 % B：5 . 0 %	
	2 . 5 0 分：A：9 5 . 0 % B：5 . 0 %	

10

【 0 0 7 2 】

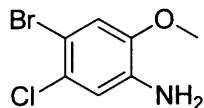
中間体および例の名称は、「ChemBioDraw Ultra v12」内の化合物命名プログラムを用いて、または代わりに「ACD Name Pro 6.02」を用いて得た。

20

【 0 0 7 3 】

中間体 1：4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシアニリン

【化 9】



アセトニトリル（1 0 0 0 m L）中 5 - クロロ - 2 - メトキシアニリン（1 3 2 g、0 . 8 4 m o l）に、N - ブロモスクシンイミド（1 5 0 g、0 . 8 4 m o l）を、0 にて 1 時間にわたって少しずつ加えた。添加後、混合液を周囲温度にて 1 6 時間攪拌した。この反応を 3 回繰り返して、4 つの反応液を組み合わせた。混合液を氷 / 水（4 k g × 2）中に注いで、1 時間攪拌した。混合液を固体重炭酸ナトリウムで p H 7 ~ 8 に塩基性化した。水層を酢酸エチル（2 L × 3）で抽出して、組み合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィ（シリカ、2 0 0 - 3 0 0 メッシュ、4 K g、石油エーテル / 酢酸エチル 5 0：1、ジブromo副産物の除去用、次いで石油エーテル / 酢酸エチル 1 0：1）によって精製して、4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシアニリンが淡褐色の固体（3 8 0 g）として得られた。

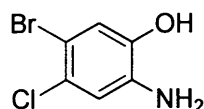
30

L C M S：R t 1 . 5 7 分、M H⁺ 2 3 6 / 2 3 8。

【 0 0 7 4 】

中間体 2：2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - クロロフェノール

【化 1 0】



D C M（1 0 0 0 m L）中 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - メトキシアニリン（1 2 0 g

50

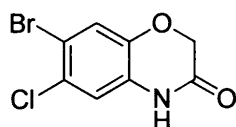
、507.42 mmol)を含有する2つの氷/水冷フラスコのそれぞれに、三臭化ホウ素(382 g、1522.26 mmol)を加えた。添加後、混合液を室温に温めて、2時間撹拌した。反応混合液を氷/水(2 L)中に注いで、固体重炭酸ナトリウムでpH7に塩基性化して、酢酸エチル(1000 mL×6)で抽出した。組み合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、溶媒を除去して、2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロフェノールが褐色の固体(220 g)として得られた。

LCMS: Rt 1.35分、MH⁺ 222/224。

【0075】

中間体3: 7-ブロモ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化11】



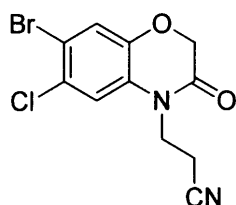
DMF(1000 mL)中2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロフェノール(218 g、979.9 mmol)に、2-クロロアセチルクロリド(121.7 g、1077.9 mmol)を室温にて加えて、混合液をこの温度にて3時間撹拌した。炭酸カリウム(270.5 g、1959.8 mmol)を混合液に加えて、撹拌を16時間続けた。炭酸カリウム(135 g、979.9 mmol)を混合液に加えて、反応混合液を室温にてさらに16時間撹拌した。水(2 L)を加えて、生成物を濾過によって単離して、7-ブロモ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンが褐色の固体(225 g)として得られた。

LCMS: Rt 1.56分、MH⁺ 261。

【0076】

中間体4: 3-(7-ブロモ-6-クロロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパンニトリル

【化12】



MeCN(1000 mL)中7-ブロモ-6-クロロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(227 g、865 mmol)に、アクリロニトリル(138 g、2.595 mol)および炭酸カリウム(358.11 g、2.595 mol)を加えた。添加後、反応混合液を70℃にて16時間撹拌して、溶媒を除去して、残留物をカラムクロマトグラフィ(シリカ:200-300メッシュ、1000 g、石油エーテル/酢酸エチル5:1)によって精製して、3-(7-ブロモ-6-クロロ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパンニトリルが褐色の固体(230 g)として得られた。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.28(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.63(s, 2H), 4.19(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.78(t, J=7.1 Hz, 2H).

【0077】

10

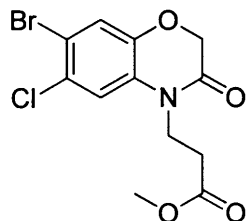
20

30

40

50

中間体 5 : メチル 3 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート
【化 1 3】



10

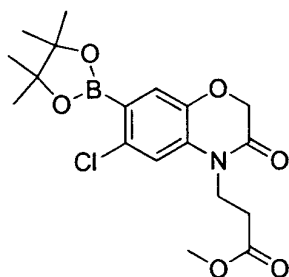
メタノール (6 0 0 m L) 中 3 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパンニトリル (1 0 0 g 、 3 1 7 m m o l) に、塩化チオニル (3 0 0 m L) を 0 にて加えた。添加後、反応液を 7 0 にて 1 6 時間加熱した。溶媒を除去して、残留物を水 (1 0 0 0 m L) 中に注いで、D C M (8 0 0 m L × 4) で抽出して、濃縮して、カラムクロマトグラフィ (シリカ : 2 0 0 - 3 0 0 メッシュ、8 0 0 g 、 D C M / M e O H 1 0 0 : 1) によって精製して、メチル 3 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエートが褐色の固体 (1 0 8 g) として得られた。

L C M S : R t 1 . 5 9 分、M H ⁺ 3 4 8 / 3 5 0 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (s , 1 H) , 4 . 6 0 (s , 2 H) , 4 . 1 8 (t , J = 6 , 2 H) , 3 . 7 1 (s , 3 H) , 3 . 6 5 (s , 1 H) , 2 . 7 0 (t , J = 6 , 2 H) .

20

【 0 0 7 8 】

中間体 6 : メチル 3 - (6 - クロロ - 3 - オキソ - 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート
【化 1 4】



30

1 , 4 - ジオキサソ (6 0 0 m L) 中メチル 3 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート (1 0 8 g 、 3 1 0 m m o l) 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) (2 3 6 g 、 9 3 0 m m o l) 、 [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) (1 1 . 3 4 g 、 1 5 . 5 m m o l) 、 酢酸カリウム (6 1 g 、 6 2 0 m m o l) を加えて、反応混合液を 1 0 0 にてアルゴン下で 1 6 時間撹拌した。

40

【 0 0 7 9 】

更なる 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 3 1 . 2 g 、 5 1 6 . 4 m m o l) 、 [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) (6 . 4 g 、 8 . 6 m m o l) および酢酸カリウム (3 4 g 、 3 4 4 . 2 4 m m o l) を加えて、反応混合液を 1 0 0 にてアルゴン下で 1 6 時間撹拌した。溶媒を除去して、残留物をカラムクロマト

50

グラフィ（シリカ、200-300メッシュ、2000g、石油エーテル/酢酸エチル30：1からDCM/MeOH=200：1）によって精製して、メチル3-（6-クロロ-3-オキソ-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-4（3H）-イル）プロパノエートが黄色の固体（86g、粗化合物）として得られた。

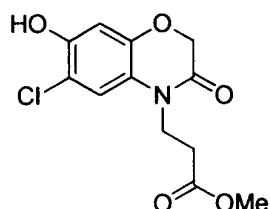
LCMS：R_t 1.75分、MH⁺ 396。

【0080】

中間体7：メチル3-（6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-オキソ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-4（3H）-イル）プロパノエート

【化15】

10



THF（1000mL）中メチル3-（6-クロロ-3-オキソ-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-4-（3H）-イル）プロパノエート（86g、217.4mmol）に、酢酸（150mL）、過酸化水素（30%、150mL）を加えて、反応混合液を室温にて2時間撹拌した。混合液を水（1000mL）中に注いで、ジクロロメタン（500mL×3）で抽出して、組み合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィ（シリカ、200-300メッシュ、600g、石油エーテル/酢酸エチル5：1～DCM/MeOH 200：1）によって精製した。生じた黄色の固体（25.5g）を酢酸エチル（200mL）から再結晶させて、メチル3-（6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-オキソ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-4（3H）-イル）プロパノエートが黄色の固体（13.89g）として得られた。

20

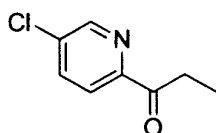
LCMS：R_t 1.41分、MH⁺ 286。

30

【0081】

中間体8：1-（5-クロロピリジン-2-イル）プロパン-1-オン

【化16】



THF（200mL）中に溶解した5-クロロピコリノニトリル（12.5g、90.2mmol）の溶液に、0℃にて、臭化エチルマグネシウム（THF中3M、54mL、162mmol）を滴加した。添加後、混合液を0℃にて2時間撹拌した。反応完了後、水（500mL）を0℃にて滴加して、混合液を酢酸エチル（100mL×3）で抽出して、組み合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合液を濾過して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィ（シリカ：200-300メッシュ、40g、石油エーテル/酢酸エチル10：1、800mL）によって精製して、1-（5-クロロピリジン-2-イル）プロパン-1-オンが黄色の油状物（10g）として得られた。

40

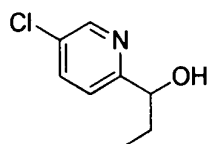
LCMS：R_t 1.59分、MH⁺ 170/172。

【0082】

中間体9：1-（5-クロロピリジン-2-イル）プロパン-1-オール

50

【化 17】



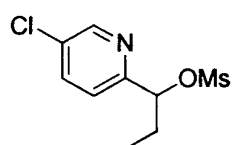
1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン (9 . 5 g 、 5 6 m m o l) のメタノール溶液 (1 0 0 m L) に、水素化ホウ素ナトリウム (2 . 1 2 g 、 5 6 m m o l) を室温にてゆっくり加えた。水 (5 0 0 m L) を加えて、混合液を酢酸エチル (1 0 0 m L × 4) で抽出して、組み合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オールが黄色の油状物 (9 . 6 g) として得られた。

10

【 0 0 8 3 】

中間体 10 : 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロピルメタンスルホネート

【化 18】



20

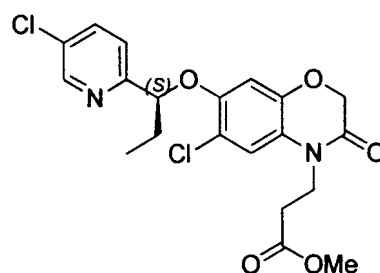
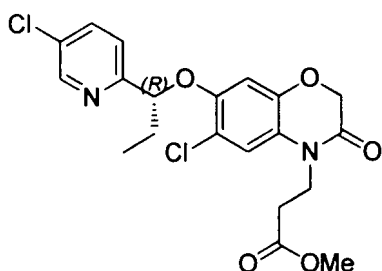
1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール (9 . 6 g 、 5 6 . 1 m m o l) 、トリエチルアミン (6 . 8 g 、 6 7 . 4 m m o l) を、DCM (1 5 0 m L) 中で 0 にて混合した。塩化メタンスルホニル (6 . 4 3 g 、 5 6 . 1 m m o l) を滴加して、添加後、混合液を室温にて 2 時間撹拌した。溶媒を除去して、残留物をカラムクロマトグラフィ (シリカ : 2 0 0 - 3 0 0 メッシュ、4 0 g 、石油エーテル / 酢酸エチル 4 : 1 , 1 5 0 0 m L) によって精製して、1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロピルメタンスルホネートが黄色の油状物 (1 3 . 9 7 g) として得られた。

【 0 0 8 4 】

30

中間体 11 および中間体 12 : (R) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート (中間体 11) および (S) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート (中間体 12)

【化 19】



40

1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロピルメタンスルホネート (1 3 . 9 7 g 、 5 6 . 1 m m o l) 、メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2 H - ベ

50

ンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエート (16 g、56 . 1 mmol)、炭酸カリウム (9 . 3 g、67 . 3 mmol)、および MeCN (250 mL) を混合して、80 にて16時間撹拌した。溶媒を除去して、残留物をカラムクロマトグラフィ (シリカ : 200 - 300 メッシュ、80 g、石油エーテル / 酢酸エチル 4 : 1、2500 mL) によって精製して、メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエートが黄色の油状物 (23 g) として得られた。

【 0085 】

エナンチオマーを、chiral - prep - HPLC [chiralpak - AD - H、250 x 20 mm、5 μm、溶離液 : 二酸化炭素、IPA (ギ酸 + DEA)] によって分離して、(R) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエートが黄色の油状物 (9 . 0 g) として、そして(S) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエートが黄色の油状物 (8 . 4 g) として得られた。

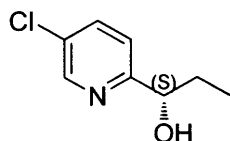
【 0086 】

(R) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエート (中間体 11)。Chiral HPLC : R t = 3 . 33 分。

(S) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエート (中間体 12)。Chiral HPLC : R t = 5 . 55 分

【 0087 】

中間体 13 : (S) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オール
【化 20】



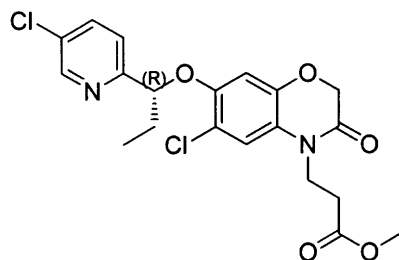
THF (50 mL) 中 (R) - 3 , 3 - ジフェニル - 1 - メチルピロリジノ [1 , 2 - c] - 1 , 3 , 2 - オキサザボロール (トルエン中 1 N、10 . 61 mL、10 . 61 mmol) を 0 に冷却して、ボラン - メチルスルフィド錯体 (THF 中 2 N、5 . 3 mL、10 . 6 mmol) を加えて、混合液を 0 にて1時間撹拌した。THF (5 mL) 中 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (1 . 8 g、10 . 61 mol) を 0 にて加えて、反応混合液を室温に温めて、16時間撹拌した。メタノール (2 mL) を加えて、混合液を室温にて15分間撹拌した。溶媒を除去して、残留物をカラムクロマトグラフィ (シリカ、200 - 300 メッシュ、30 g、石油エーテル / 酢酸エチル 5 : 1) によって精製して、(S) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オールが無色の油状物 (0 . 52 g) として得られた。

LCMS : R t 1 . 33 分、MH ⁺ 172。

【 0088 】

中間体 14 : (R) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)プロボキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 4 (3 H) - イル)プロパノエート

【化 2 1】



10

THF (100 mL) 中メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート (中間体 7 ; 1 . 3 g) に、0 にて、(S) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール (520 mg、3 . 03 mmol)、トリフェニルホスフィン (1 . 6 g、6 . 06 mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル (1 . 1 g、6 . 06 mmol) を加えた。添加後、反応混合液を室温に温めて、16 時間撹拌した。溶媒を除去して、残留物をカラムクロマトグラフィ [シリカ、200 - 300 メッシュ、50 g、石油エーテル / 酢酸エチル 4 : 1] によって精製して、(R) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエートが黄色の油状物 (10 . 8 g) として得られた。

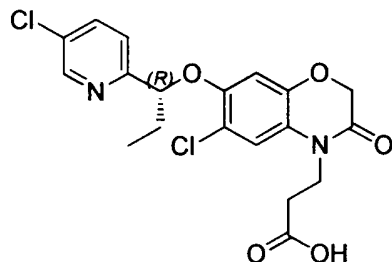
20

LCMS : R t 1 . 70 分、MH⁺ 439 / 441。

【0089】

例 1 : (R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸

【化 2 2】



30

(R) - メチル 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパノエート (9 . 0 g、20 . 5 mmol)、THF (50 mL)、および水酸化リチウム (水中 0 . 5 N、50 mL) を混合して、反応液を室温にて 2 時間撹拌した。水 (150 mL) を加えて、混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。分離した水相を塩酸 (0 . 5 N) で pH 6 ~ 7 に調整した。混合物を濾過して、固体を集めて、空気で乾燥させて、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸が白色の固体 (6 . 5 g) として得られた。

40

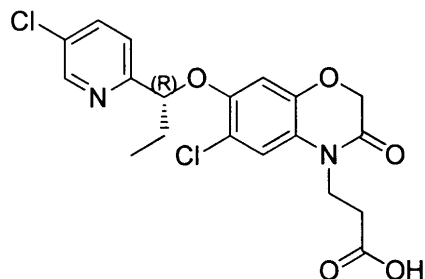
LCMS : R t 1 . 59 分、MH⁺ 425 / 427 ;

¹H NMR (300 MHz , d₆ - DMSO) 12 . 37 (s , 1 H) , 8 . 63 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 95 (dd , J = 8 . 4 , 2 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 46 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 38 (s , 1 H) , 6 . 66 (s ,

50

2 H), 5.36 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.04 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.10 - 1.88 (m, 3 H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).
【0090】

例1 (代替調製物): (R)-3-(6-クロロ-7-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)プロポキシ)-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパン酸
【化23】



10

THF (50 mL) 中 (R)-メチル 3-(6-クロロ-7-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)プロポキシ)-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパノエート (0.8 g, 2.05 mmol) に、水酸化リチウム (1 N, 8.2 mL, 8.2 mmol) を加えて、混合物を室温にて2時間攪拌した。溶媒を除去して、塩酸 (0.5 N) を加えて、混合液を pH 5 に調整して、混合物を酢酸エチル (20 mL x 5) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、溶媒を除去して、残留物を分取 HPLC (カラム: Diasogel C18 250 x 50 mm, 10 μm; 溶離液: ACN-H₂O = 50-80, 0.1% ギ酸) で精製して、(R)-3-(6-クロロ-7-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)プロポキシ)-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパン酸が白色の固体 (590 mg) として得られた。

20

LCMS: R t 1.60 分、MH⁺ 425 / 427;

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.27 - 5.16 (m, 1 H), 4.51 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 4.20 - 4.09 (m, 2 H), 2.66 - 2.54 (m, 2 H), 2.04 (dd, J = 13.0, 5.9 Hz, 2 H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3 H).

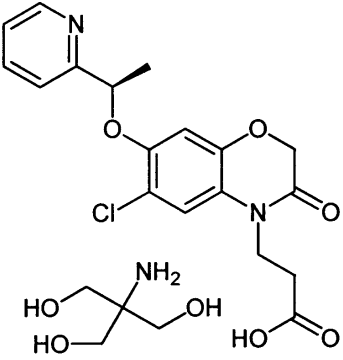
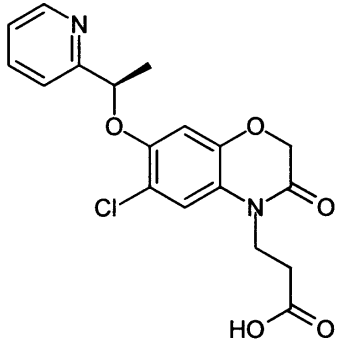
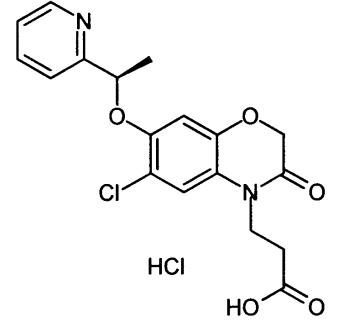
30

【0091】

市販されている、または反応スキーム 2、3、4、もしくは 5 に実質的に従って調製することができる、メチル 3-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)プロパノエート、および適切なアルコールまたはメシラートを用いて、反応スキーム 1 に実質的に従って、例 2 ~ 例 30 を調製した。

40

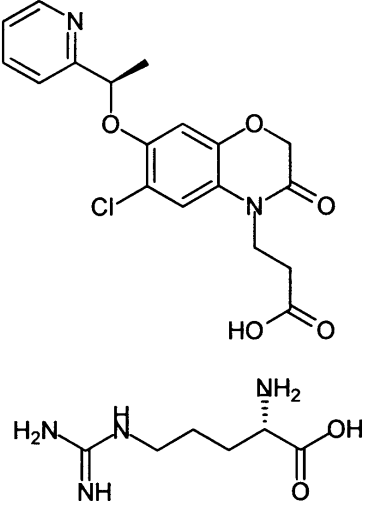
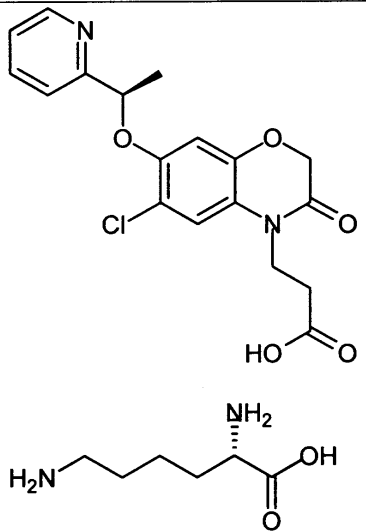
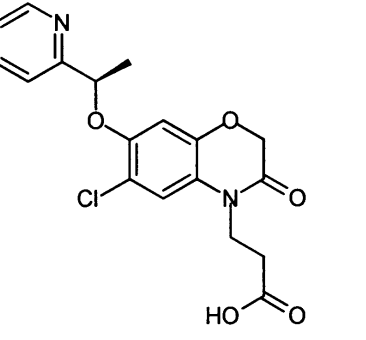
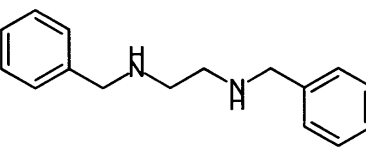
【表 2】

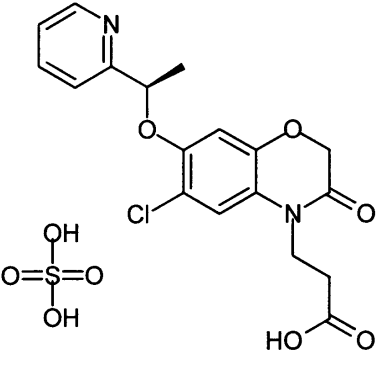
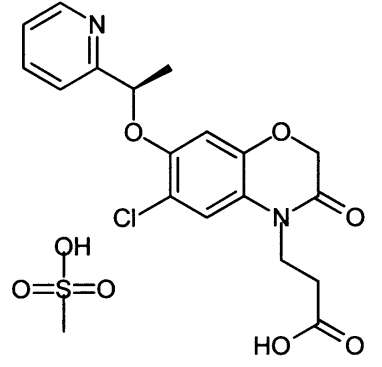
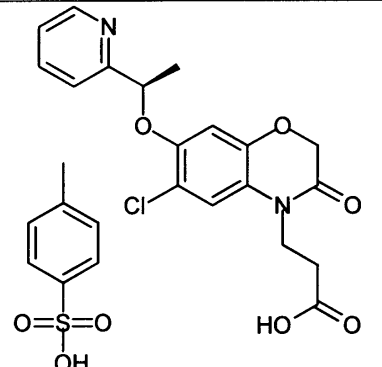
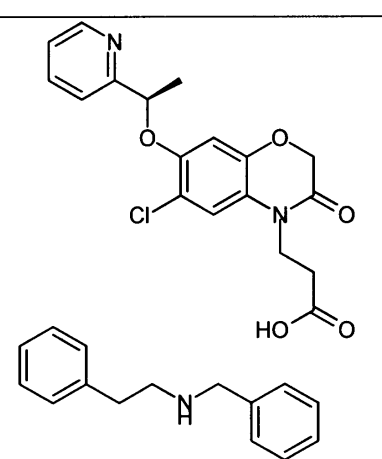
例番号	名前	構造	分子イオン+ 識別情報	保持時間 (分)
2	2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1, 3-ジオール; 3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エトキシ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル}プロパン酸		377 (MH ⁺)	1.37
2 a	3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エトキシ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル}プロパン酸		377 (MH ⁺)	1.35
2 b	3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エトキシ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル}プロパン酸ヒドロクロリド		377 (MH ⁺)	1.36

10

20

30

2 c	<p>(2S)-2-アミノ-5-カルバミドアミドペンタン酸; 3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル}プロパン酸</p>		377 (MH ⁺)	1. 36	10
2 d	<p>(2S)-2,6-ジアミノヘキサン酸; 3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル}プロパン酸</p>		377 (MH ⁺)	1. 36	20
2 e	<p>3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル}プロパン酸; ベンジル[2-(ベンジルアミノ)エチル]アミン</p>	 	377 (MH ⁺)	1. 36	30
					40

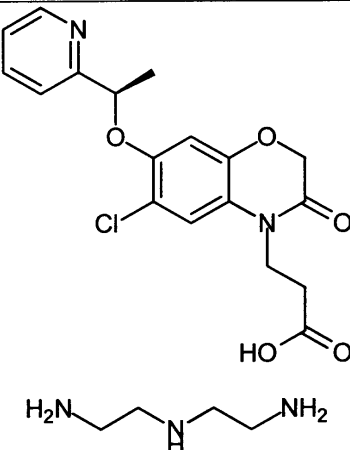
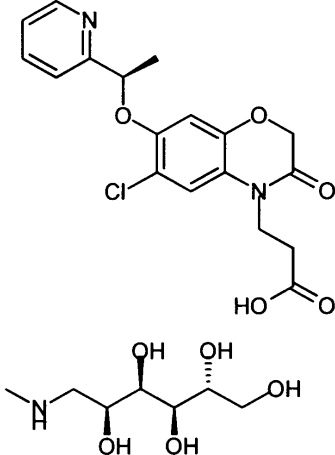
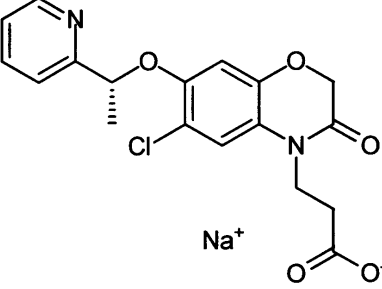
2 f	3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1 R)-1- (ピリジン-2-イル) エトキシ] -3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸; 硫酸		3 7 7 (MH ⁺)	1. 4 5
2 g	3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1 R)-1- (ピリジン-2-イル) エトキシ] -3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸; メタンスルホン酸		3 7 7 (MH ⁺)	1. 4 6
2 h	3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1 R)-1- (ピリジン-2-イル) エトキシ] -3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸; 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸		3 7 7 (MH ⁺)	1. 2 8
2 i	3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1 R)-1- (ピリジン-2-イル) エトキシ] -3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸; ベンジル (2-フェニルエチル) アミン		3 7 7 (MH ⁺)	1. 3 6

10

20

30

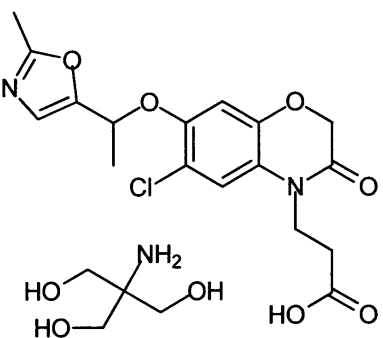
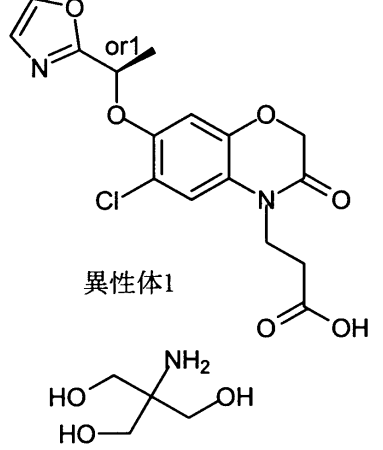
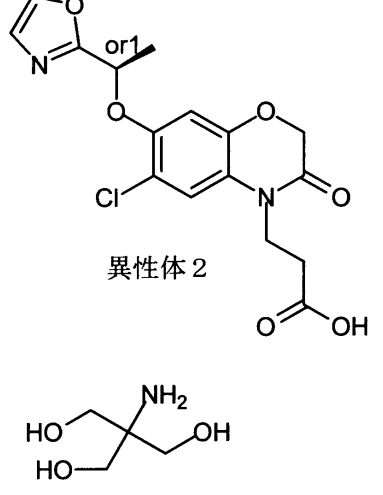
40

2 j	<p>3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1R)-1-(ピリジン-2-イル) エトキシ] -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸;ビス (2-アミノエチル) アミン</p>		377 (MH ⁺)	1. 37	
2 k	<p>(2R, 3R, 4R, 5S)-6-(メチルアミノ) ヘキサン-1, 2, 3, 4, 5-ペンタール; 3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1R)-1-(ピリジン-2-イル) エトキシ] -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸</p>		377 (MH ⁺)	1. 36	
2 l	<p>3- {6-クロロ-3-オキソ-7- [(1R)-1-(ピリジン-2-イル) エトキシ] -3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸ナトリウム</p>		377 (MH ⁺)	1. 36	

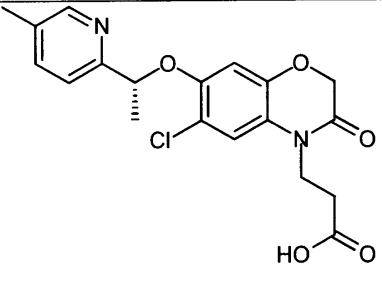
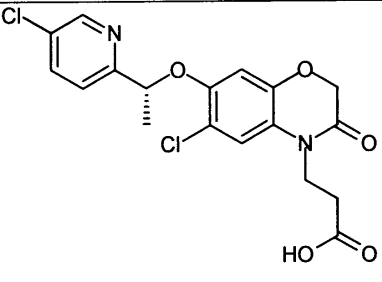
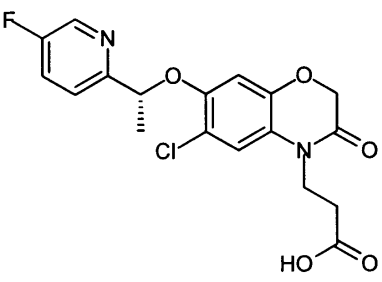
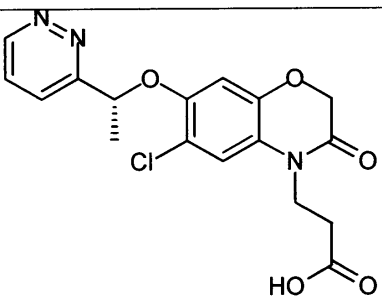
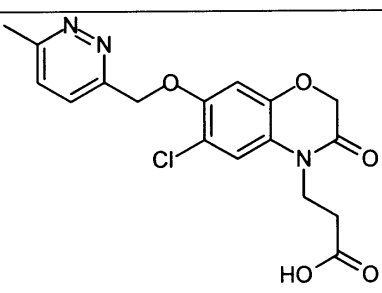
10

20

30

3	2-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) プロパン-1, 3-ジオール; 3- {6-クロロ-7- [1- (2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) エトキシ] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-ラセミ化合物		381/383 (MH+)	1. 35
4	2-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) プロパン-1, 3-ジオール; 3- {6-クロロ-7- [1- (1, 3-オキサゾール-2-イル) エトキシ] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体1</p>	367/369 (MH+)	1. 43
5	2-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) プロパン-1, 3-ジオール; 3- {6-クロロ-7- [1- (1, 3-オキサゾール-2-イル) エトキシ] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体2</p>	367/369 (MH+)	1. 43

6	2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール; 3-[6-クロロ-7-[1-(1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル]プロパン酸-ラセミ化合物		366 (MH ⁺)	1.18	10
7	2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール; 3-[6-クロロ-3-オキソ-7-[1-(ピリミジン-2-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル]プロパン酸-単一の未特定エナンチオマー		378 (MH ⁺)	1.32	20
8	2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール; 3-[6-クロロ-3-オキソ-7-[1-(ピリミジン-2-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル]プロパン酸-単一の未特定エナンチオマー		378 (MH ⁺)	1.32	30
9	3-[6-クロロ-3-オキソ-7-(ピリジン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル]プロパン酸		363/365 (MH ⁺)	1.31	40

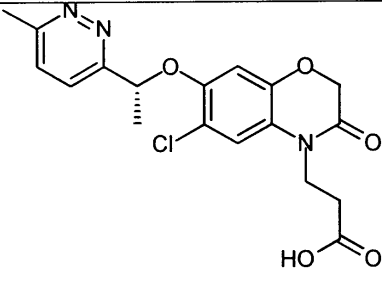
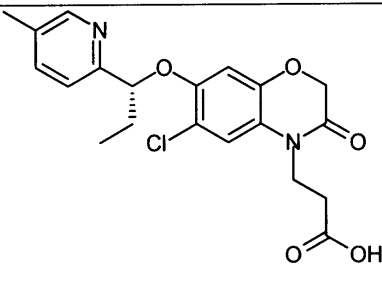
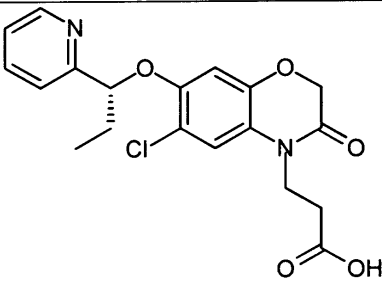
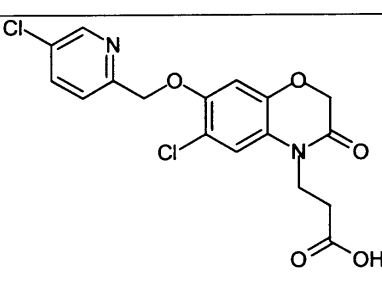
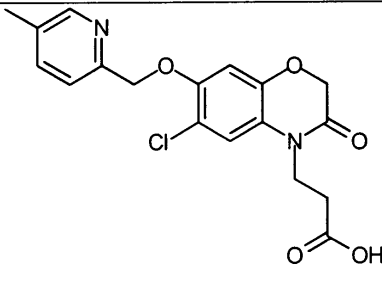
10	3- {6-クロロ-7- [(1R) -1- (5- メチルピリジン-2- イル) エトキシ] -3- オキソ-3, 4-ジヒド ロ-2H-1, 4-ベンゾ キサジン-4-イル} プ ロパン酸		391 (MH +)	1.40
11	3- (6-クロロ-7- [(1R) -1- (5- クロロピリジン-2- イル) エトキシ] -3- オキソ-3, 4-ジヒド ロ-2H-1, 4-ベンゾ キサジン-4-イル} プ ロパン酸		411 (MH +)	1.58
12	3- (6-クロロ-7- [(1R) -1- (5- フルオロピリジン-2- イル) エトキシ] -3- オキソ-3, 4-ジヒド ロ-2H-1, 4-ベン ゾキサジン-4-イル} プロパン酸		395 (MH +)	1.45
13	3- (6-クロロ-3- オキソ-7- [(1R) -1- (ピリダジン-3 -イル) エトキシ] - 3, 4-ジヒドロ-2H -1, 4-ベンゾキサジ ン-4-イル} プロパン 酸		378/38 0 (MH+)	1.28
14	3- {6-クロロ-7- [(6-メチルピリダジ ン-3-イル) メトキ シ] -3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H- 1, 4-ベンゾキサジ ン-4-イル} プロパン酸		378 (MH +)	1.49

10

20

30

40

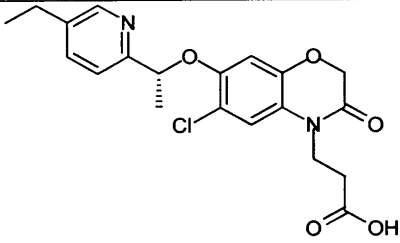
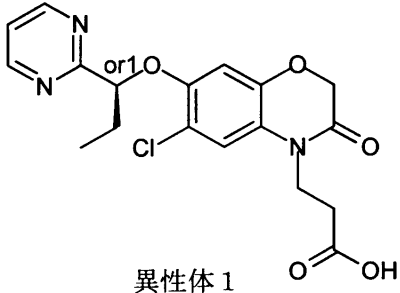
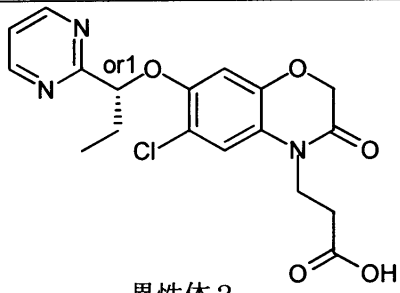
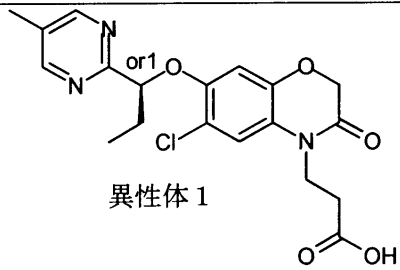
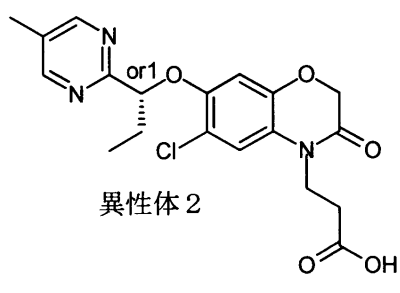
15	3-(6-クロロ-7-[(1R)-1-(6-メチルピリダジン-3-イル) エトキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸		392 (MH ⁺)	1.29
16	3-{6-クロロ-7-[(1R)-1-(5-メチルピリジン-2-イル) プロポキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸		405 (MH ⁺)	1.48
17	3-{6-クロロ-3-オキソ-7-[(1R)-1-(ピリジン-2-イル) プロポキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸		391 (MH ⁺)	1.44
18	3-{6-クロロ-7-[(5-クロロピリジン-2-イル) メトキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸		397/399 (MH ⁺)	1.49
19	3-{6-クロロ-7-[(5-メチルピリジン-2-イル) メトキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸		377/379 (MH ⁺)	1.35

10

20

30

40

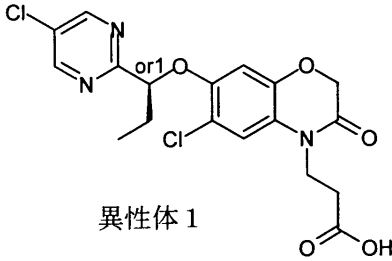
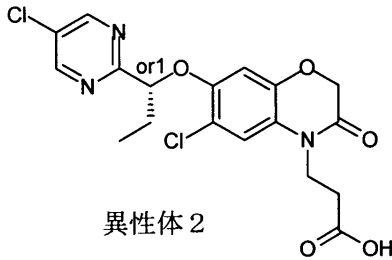
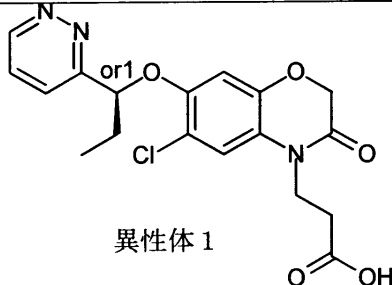
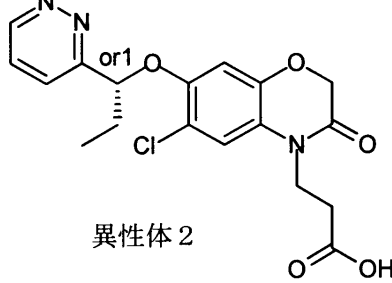
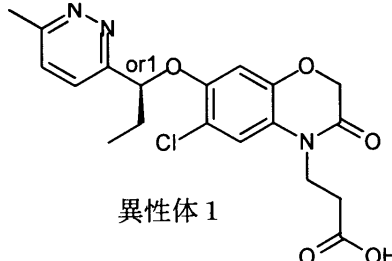
20	3-(6-クロロ-7-[(1R)-1-(5-エチルピリジン-2-イル) エトキシ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸		405 (MH ⁺)	1.48
21	3-(6-クロロ-3-オキソ-7-[1-(ピリミジン-2-イル) プロポキシ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー		392/394 (MH ⁺)	1.37
22	3-(6-クロロ-3-オキソ-7-[1-(ピリミジン-2-イル) プロポキシ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー		392/394 (MH ⁺)	1.37
23	3-{6-クロロ-7-[1-(5-メチルピリミジン-2-イル) プロポキシ]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー		406/408 (MH ⁺)	1.44
24	3-{6-クロロ-7-[1-(5-メチルピリミジン-2-イル) プロポキシ]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー		406/408 (MH ⁺)	1.44

10

20

30

40

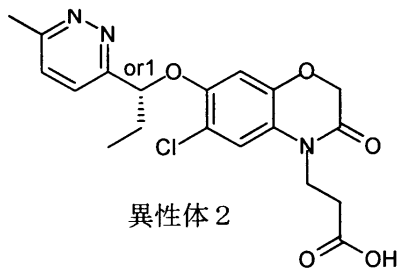
25	3- {6-クロロ-7-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)プロポキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体 1</p>	426 / 428 (MH ⁺)	1.50
26	3- {6-クロロ-7-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)プロポキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体 2</p>	426 / 428 (MH ⁺)	1.53
27	3-(6-クロロ-3-オキソ-7-[1-(ピリダジン-3-イル)プロポキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体 1</p>	392 (MH ⁺)	1.33
28	3-(6-クロロ-3-オキソ-7-[1-(ピリダジン-3-イル)プロポキシ]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体 2</p>	392 (MH ⁺)	1.33
29	3-(6-クロロ-7-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)プロポキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル} プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体 1</p>	406 (MH ⁺)	1.37

10

20

30

40

30	3-(6-クロロ-7-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)プロポキシ]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル)プロパン酸-単一の未同定エナンチオマー	 <p>異性体2</p>	406 (MH ⁺)	1.37
----	--	--	------------------------	------

10

【0092】

使用方法

本発明の特定の化合物は、KMOの阻害剤である。KMOを阻害する化合物は、KMOによって媒介される種々の症状または障害、例えば急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群（SIRS）に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、AIDS痴呆合併症、HIV感染症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置に有用であり得る。

20

【0093】

更なる症状または障害として、様々な組織および臓器の細胞が、増殖（growth, proliferation）、移動、シグナル伝達、老化、および死の異常なパターンを示す、良性挙動または悪性挙動の過剰増殖性疾患が挙げられる。一般に、過剰増殖性疾患とは、以下に限定されないが、癌および良性腫瘍をもたらす、臓器細胞および組織細胞の制御不能な増殖が挙げられる、細胞の制御不能な増殖に関連する疾患および障害をいう。内皮細胞に関連する過剰増殖性障害は、血管新生の疾患、例えば血管腫、子宮内膜症、肥満、加齢性黄斑変性症、および種々の網膜症、ならびに、アテローム性動脈硬化症の処置におけるステント術の結果として再狭窄を引き起こすECおよび平滑筋細胞の増殖をもたらす虞がある。線維芽細胞を含む過剰増殖性障害（すなわち、線維形成）には、以下に

30

【0094】

さらに、そのような症状または障害として、移植拒絶（T細胞の抑制）および移植片対宿主病、全身性炎症性障害、炎症性脳障害（マラリアおよびアフリカトリパノソーマ症が挙げられる）、および肺炎球菌髄膜炎が挙げられる。

【0095】

さらに、そのような症状または障害として、肝硬変、慢性膵炎、肝線維症、肺線維症、および虚血再灌流傷害が挙げられる。

40

【0096】

さらに、そのような症状または障害として、例えば、神経変性疾患、精神医学的または神経学的な疾患または障害、クロイツフェルト-ヤコブ病、外傷性神経変性、高圧神経症候群、ジストニア、オリブ橋小脳萎縮症、多発性硬化症、てんかん、脳卒中の影響、脳虚血、虚血性障害（脳卒中が挙げられる）（局所虚血）、低酸素症、多発梗塞性痴呆、脳の外傷または損傷の影響、脊髄への損傷、認知症、例えば老人性痴呆、AIDS誘発性脳症、他の感染関連脳症、ウィルス性髄膜炎または細菌性髄膜炎、ウィルス、細菌、および他の寄生虫によって引き起こされる感染症、（例えば、一般的な中枢神経系（CNS）感染、例えばウィルス感染、細菌感染または寄生虫感染、例えば、ポリオ、ライム病（ボレ

50

リア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*) 感染)、敗血症性ショック、および癌、大脳機能局在を伴う癌、肝性脳症、全身性狼瘡、鎮痛およびオピエート離脱症状、摂食行動、精神障害、例えば不眠症、作業記憶の重大な欠如、長期記憶の重大な欠如、認知能力の低下、注意の重大な欠如、実行機能の重大な欠陥、情報処理の遅れ、神経活動の遅れ、不安、全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、社会恐怖症、パフォーマンス不安、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス反応、調整反応、分離不安障害、アルコール中断の不安、うつ病、発達中の、または老化した脳の障害、糖尿病、およびその合併症、トゥレット症候群、脆弱X症候群、自閉スペクトラム症、思考感覚、言語、および他者と関係する能力において重度の、かつ広汎な障害を引き起こす障害、気分障害、感情状態の異常によって特徴付けられる心理学的障害、例えば、限定されないが、双極性障害、単極うつ病、大うつ病、内因性うつ病、退行期うつ病、反応うつ病、精神病性うつ病、根底にある病状によって引き起こされるうつ病、循環病、気分変調性障害、全身病状による気分障害、他で特定されない気分障害、物質誘発気分障害が挙げられる。

10

【0097】

さらに、そのような症状または障害として、例えば、急性壊死性膵炎、AIDS (疾患)、無菌性髄膜炎、脳疾患、例えば、ジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群、アスペルガー症候群、レット症候群、広汎性発達障害、加齢に関連する脳疾患、および脳の発達障害、バーンアウト症候群、一酸化炭素中毒、心停止または心不全および出血性ショック (全脳虚血)、白内障の形成および眼の老化、中枢神経系疾患、脳血管疾患、慢性疲労症候群、慢性ストレス、認知障害、痙攣性疾患、例えば、大発作癲癇および小発作癲癇ならびにパーシャルコンプレックス癲癇の異形、真性糖尿病、神経系の疾患 (例えば、ジスキネジア、L-DOPA誘導運動障害、薬物依存症、疼痛、および白内障)、薬物依存、薬物離脱、摂食障害、ギランバール症候群および他の神経障害、免疫疾患、生物学的反応を改変することを目的とする免疫障害および治療的処置 (例えば、インターフェロンまたはインターロイキンの投与)、中枢神経系および/または末梢神経系の炎症性障害、傷害 (外傷、多発外傷)、精神障害および行動障害、代謝性疾患、疼痛性疾患、または障害 (炎症性疼痛、神経原性疼痛または片頭痛、異痛症、痛覚過敏痛、幻痛、糖尿病性ニューロパシーに関連する神経因性疼痛の群から選択される)、多臓器不全、溺水、壊死、脳の新生物、腫瘍性障害 (リンパ腫および他の悪性血液疾患が挙げられる)、神経系疾患 (高圧神経症候群、感染)、ニコチン中毒および他の嗜癮障害 (アルコール依存症、大麻、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、モルヒネ、およびコカインの依存が挙げられる)、食欲の変化、睡眠障害、睡眠パターンの変化、エネルギー欠乏、疲労、低い自己評価、不適切な罪悪感の自責、死または自殺の頻繁な想い、自殺の計画または試み、絶望感および無力感、精神運動性激越または遅滞、思考力、集中力、または決定力の低下 (神経保護剤として)、脊髄疾患、全身性エリテマトーデス、脳および脊髄への外傷性損傷、振戦症候群、平衡感覚の不良、運動緩慢、硬直、振戦、言語変化、乏しい表情、小書症、嚥下困難、流涎症、混乱、恐怖、性的機能不全、言語障害、意思決定の障害、暴力的な突発、攻撃、幻覚、無関心、抽象的思考における障害も挙げられる。

20

30

【0098】

さらに、そのような症状または障害として、例えば、心臓および循環系の疾患および障害を指す心血管疾患も挙げられる。当該疾患は、多くの場合、異常リポタンパク血症および/または異脂肪血症を伴う。心血管疾患として、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、ならびに高血圧および低血圧が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0099】

特に、そのような症状または障害として、トリプトファン代謝物のレベルの上昇が、ショック、多臓器不全の患者における外傷、重度の急性膵炎、および慢性腎疾患が挙げられる疾患および予後不良の重症度と関連した症状または障害が挙げられる (Logters, T. T., et al. (2009) Shock 32: 29-34, Dabrows

50

ki et al (2014) Inflammation 37:223-234、Changsirivathanathamrong et al (2011) Critical Care Medicine 39:2678-2683、Mole, D. J., et al. (2008) Br J Surg 95:855-867、Zhao (2013) Renal Failure 35:648-653、Pawlak, K. et al (2009) Blood Coagulation and Fibrinolysis 20:590-594、Kabayashi, T. et al (2014) Biochemical and Biophysical Research Communications 445:412-416)。

【0100】

本発明の処置方法は、治療的に有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。本発明の個々の態様は、治療的に有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することによって、上記障害のいずれか1つを処置する方法を含む。

【0101】

本明細書中で用いられる、障害に関する「処置する」または「処置」は、(1)障害、または障害の生物学的徴候の1つもしくは複数を改善または予防すること、(2)a): 障害につながる、もしくは障害の原因である生物学的カスケードにおける1つもしくは複数の点、または(b): 障害の生物学的徴候の1つもしくは複数を妨害すること、(3) 障害と関連する症候または作用の1つまたは複数を軽減すること、あるいは(4) 障害の進行、または障害の生物学的徴候の1つまたは複数を遅らせることを意味する。

【0102】

先に示されるように、障害の「処置」は、障害の予防(「prevention」または「prophylaxis」)を含む。「予防」は、絶対的な用語でないことが理解されよう。医学において、「予防」は、障害またはその生物学的徴候の可能性もしくは重症度を実質的に減少させるための、またはそのような障害もしくはその生物学的徴候の始まりを遅延させるための薬物の予防的投与を指すと理解される。

【0103】

本明細書中で用いられる、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、または他の薬学的に活性な薬剤に関する「有効な量」は、健全な医学的判断の範囲内の、患者の症状を処置するのに十分な化合物の量を意味する。化合物の有効量は、特定の化合物の選択(例えば、化合物の効力、有効性、および半減期が考慮されることとなる); 投与経路の選択; 処置されることになる障害; 処置されることになる障害の重症度; 処置されることになる患者の年齢、体格、体重、および体調; 処置されることになる患者の病歴; 処置の期間; 併用療法の性質; 所望される治療効果; ならびに類似の要因によって変化することとなるが、それでも、当業者によってルーチン的に決定され得る。

【0104】

本明細書中で用いられる「患者」は、ヒト(成人および子供を含む)または他の哺乳動物を指す。一態様において、「患者」はヒトを指す。

【0105】

本発明はさらに、更なる側面において、KMOを介して媒介される症状または障害(例えば、前述の障害)の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的に有効な量の式(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方法を提供する。

【0106】

一態様において、急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群(SIRS)に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、AIDS痴呆合併症、HIV感染症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患

10

20

30

40

50

、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置方法であって、それを必要とする患者に、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方法が提供される。

【 0 1 0 7 】

一態様において、急性膵炎の処置方法であって、治療的に有効な量のそれを必要とする患者に、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方法が提供される。

【 0 1 0 8 】

一態様において、慢性腎疾患の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的に有効な量の式（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方法が提供される。

10

【 0 1 0 9 】

一態様において、急性膵炎の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的に有効な量の（Ｒ）- 3 - （ 6 - クロロ - 7 - （ 1 - （ 5 - クロロピリジン - 2 - イル）プロポキシ）- 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 （ 3 H ） - イル）プロパン酸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。

【 0 1 1 0 】

一態様において、慢性腎疾患の処置方法であって、それを必要とする患者に、治療的に有効な量の（Ｒ）- 3 - （ 6 - クロロ - 7 - （ 1 - （ 5 - クロロピリジン - 2 - イル）プロポキシ）- 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 （ 3 H ） - イル）プロパン酸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。

20

【 0 1 1 1 】

更なる側面において、治療に用いられる式（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。

【 0 1 1 2 】

一態様において、ＫＭＯを介して媒介される症状または障害の処置に用いられる式（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。

【 0 1 1 3 】

一態様において、急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、ＡＩＤＳ痴呆合併症、ＨＩＶ感染症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置に用いられる式（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。

30

【 0 1 1 4 】

一態様において、急性膵炎の処置に用いられる式（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。

40

【 0 1 1 5 】

一態様において、慢性腎疾患の処置に用いられる式（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。

【 0 1 1 6 】

一態様において、急性膵炎の処置に用いられる（Ｒ）- 3 - （ 6 - クロロ - 7 - （ 1 - （ 5 - クロロピリジン - 2 - イル）プロポキシ）- 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 （ 3 H ） - イル）プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 1 1 7 】

一態様において、慢性腎疾患の処置に用いられる（Ｒ）- 3 - （ 6 - クロロ - 7 - （ 1

50

- (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 1 1 8 】

更なる側面において、KMOを介して媒介される症状または障害の処置用の医薬の製造における、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。

【 0 1 1 9 】

一態様において、急性膵炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群 (S I R S) に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、AIDS痴呆合併症、HIV感染症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) 、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置に用いられる医薬の製造における、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。

【 0 1 2 0 】

一態様において、急性膵炎の処置に用いられる医薬の製造における、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。

【 0 1 2 1 】

一態様において、慢性腎疾患の処置に用いられる医薬の製造における、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。

【 0 1 2 2 】

一態様において、急性膵炎の処置に用いられる医薬の製造における、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【 0 1 2 3 】

一態様において、慢性腎疾患の処置に用いられる医薬の製造における、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【 0 1 2 4 】

上記の処置方法に用いられる本発明の特定の化合物は、(R) - 3 - (6 - クロロ - 7 - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) プロポキシ) - 3 - オキソ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) プロパン酸、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 2 5 】

組成物

本発明の化合物は、必ずしも必要ではないが、通常、患者への投与前に医薬組成物中に配合されることとなる。したがって、別の側面では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および1つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物が提供される。適切には周囲温度および大気圧下で、混合によって調製され得る本発明の医薬組成物は通常、経口投与、非経口投与、または直腸投与に適しているため、錠剤、カプセル、経口液剤、粉末、顆粒、ロゼンジ、再構成可能な粉末、注射可能な、もしくは注入可能な溶液もしくは懸濁液、または坐剤の形態であってよい。

【 0 1 2 6 】

適切な、薬学的に許容可能な賦形剤は、特定の剤形の選択に応じて変わることとなる。また、適切な薬学的に許容可能な賦形剤が、それが組成物中で機能し得る特定の機能のために選択されてよい。例えば、ある薬学的に許容可能な賦形剤が、均一な剤形の生成を容易にする能力のために選択されてよい。ある薬学的に許容可能な賦形剤が、安定した剤形の生成を容易にする能力のために選択されてよい。ある薬学的に許容可能な賦形剤が、患

者に投与されてからの、ある臓器、または体のある部分から、別の臓器、または体の別の部分への、式(Ⅰ)の化合物(複数可)またはその薬学的に許容可能な塩の運搬または輸送を容易にする能力のために選択されてよい。ある薬学的に許容可能な賦形剤が、患者の遵守を高める能力のために選択されてよい。

【0127】

適切な、薬学的に許容可能な賦形剤として、以下のタイプの賦形剤が挙げられる：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤、顆粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味料、香味剤、香味マスキング剤、着色剤、凝結防止剤、湿潤剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、防腐剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤。当業者であれば、ある複数の薬学的に許容可能な賦形剤が、複数の機能を果たし得、かつ、賦形剤が製剤中にどれくらい存在し、そして製剤中に他のどの賦形剤が存在するかに応じて、代替機能を果たし得ることを理解するであろう。

10

【0128】

当業者は、適切な、薬学的に許容可能な賦形剤を、本発明に用いるのに適切な量で選択することを可能にする、当該技術における知識およびスキルを有する。また、薬学的に許容可能な賦形剤を記載し、かつ適切な、薬学的に許容可能な賦形剤を選択するのに有用であり得る、当業者に利用可能ないくつかの情報源がある。例として、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

20

【0129】

本発明の医薬組成物は、当業者に知られている技術および方法を用いて調製される。当該技術において一般に用いられている方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0130】

適切には周囲温度および大気圧下での、混合によって調製され得る本発明の医薬組成物は通常、経口投与、非経口投与、または直腸投与に適しているので、錠剤、カプセル、経口液剤、粉末、顆粒、ロゼンジ、再構成可能な粉末、注射可能な、もしくは注入可能な溶液もしくは懸濁液、または坐剤の形態であってよい。

30

【0131】

本発明の医薬組成物は、投与方法に応じて、有効物質を0.1重量%から99重量%含有してよい。上記の症状または障害の処置に用いられる化合物の用量は、症状または障害の重大性、対象の体重、および他の類似の要因によって、通常的手段で変えられることとなる。しかしながら、一般的な指針として、適切な単位用量は、0.05から5000mg、1.0から500mg、または1.0から200mgであってよく、そのような単位用量は、1日に1回よりも多く、例えば、1日に2回または3回投与されてよい。このような療方は、数週間、数ヶ月間、または数年間、延長されてよい。

40

【0132】

一態様において、注射可能な、もしくは注入可能な溶液、または再構成可能な粉末が好ましい。

【0133】

一態様において、経口製剤に適した組成物が好ましい。

【0134】

経口投与用の錠剤およびカプセルは、単位剤形であってよく、そして、従来の賦形剤、例えば結合剤(例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース)；充填剤(例えば、乳糖、微結晶性セルロース

50

、またはリン酸水素カルシウム)；錠剤化潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ)；崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム)；および許容可能な湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)を含有してよい。錠剤は、通常の医薬慣例において周知の方法に従ってコーティングされてよい。

【0135】

経口液体製剤は、例えば、水性または油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ、またはエリキシル剤の形態であってもよいし、使用前の水または他の適切なビヒクルによる再構成用の乾燥生成物の形態であってもよい。このような液体調製物は、従来の添加剤、例えば懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素添加された食用油脂)、乳化剤(例えば、レシチンまたはアラビアゴム)、非水性ビヒクル(食用油、例えばアーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、または分画された植物油が挙げられ得る)、防腐剤(例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエート、またはソルビン酸)、ならびに、所望される場合、従来の香味剤または着色剤、緩衝塩および甘味剤を適切に含有してよい。経口投与用の調製物が、有効化合物の制御された放出をもたらすように、適切に配合されてよい。

【0136】

非経口投与のために、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および滅菌ビヒクルを利用して、流体単位剤形が調製される。注射用の製剤が、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および滅菌ビヒクルを利用して、場合によっては防腐剤を加えて、単位投薬形態で、例えばアンプルで、または複数用量で示されてよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョン等の形態をとってよく、そして調剤用剤、例えば懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤を含有してよい。これ以外にも、有効成分は、使用前の、適切なビヒクル、例えば無菌の発熱性物質フリー水による構成用の粉末形態であってもよい。化合物は、ビヒクルおよび使用濃度に応じて、ビヒクル中に懸濁または溶解され得る。溶液を調製する際、化合物は、注射用に溶解されて、濾過滅菌されてから、適切なバイアルまたはアンプル中に充填されて、シールされてよい。有利には、アジュバント、例えば局所麻酔剤、防腐剤、および緩衝剤が、ビヒクル中に溶解される。安定性を高めるために、組成物は、バイアル中に充填された後に凍結されて、水が真空中で除去されてよい。非経口懸濁液は、化合物がビヒクル中に、溶解される代わりに懸濁され、かつ滅菌が濾過によって達成され得ないこと以外、実質的に同じ方法で調製される。化合物は、エチレンオキシドへの暴露によって滅菌されてから、滅菌ビヒクル中で懸濁され得る。有利には、化合物の均一な分布を促進するために、界面活性剤または湿潤剤が組成物中に含まれる。

【0137】

ローションが、水性または油性の基剤で製剤化されてよく、そしてまた一般に、1つまたは複数の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤を含有することとなる。滴剤が、水性または非水性の基剤で製剤化されてよく、また、1つ以上の分散剤、安定化剤、可溶化剤、または懸濁化剤を含んでなる。これらは防腐剤を含有してもよい。

【0138】

本発明の化合物はまた、直腸組成物、例えば坐薬または停留浣腸中に製剤化されてもよく、例えば、従来の坐剤基剤、例えばカカオバターまたは他のグリセリドを含有する。

【0139】

本発明の化合物はまた、デポー剤として製剤化されてもよい。このような長時間作用性の製剤は、移植(例えば、皮下または筋肉内)によって、または筋肉内注射によって投与されてよい。従って、例えば、本発明の化合物は、適切なポリマー材料、疎水性材料(例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして)、もしくはイオン交換樹脂で、または難溶性の誘導体として、例えば難溶性の塩として、製剤化されてよい。

【0140】

鼻腔内投与用に、本発明の化合物は、適切な計量装置もしくは単位用量装置を介した投与用の溶液として、または代わりに適切な送達装置を用いた投与に適したキャリアとの粉末混合物として製剤化されてよい。ゆえに、式(Ⅰ)の化合物は、経口、口腔内、非経口、局所(眼および鼻を含む)、デポー、もしくは直腸投与用に、または吸入もしくは通気(口または鼻のいずれかを通す)に適した形態で、製剤化されてよい。

【0141】

本発明の化合物は、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、ベッサリー、エアロゾル、または滴剤(例えば、眼、耳、または鼻の滴剤)の形態での局所投与用に製剤化されてよい。軟膏およびクリームが、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を添加した水性または油性の基剤で製剤化されてよい。眼への投与用の軟膏が、滅菌された成分を用いて、滅菌して製造されてよい。

10

【0142】

本発明は、急性膀胱炎、慢性腎疾患、急性腎疾患、急性腎傷害、全身性炎症反応症候群(SIRS)に関連する他の症状、ハンチントン病、アルツハイマー病、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、AIDS痴呆合併症、HIV感染症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、うつ病、統合失調症、敗血症、心血管系ショック、重篤な外傷、急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、重症熱傷、肺炎、広範囲にわたる外科手術、虚血性腸疾患、重篤な急性肝疾患、重篤な急性肝性脳症、または急性腎不全の処置に用いられる医薬組成物であって、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および1つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

20

【0143】

生物学的データ

KMO阻害は、本明細書中に記載されるヒトクローン化酵素に実行されるMS Rapidfireアッセイによって判定され得る。式(Ⅰ)の化合物は、本明細書中に記載されるMS Rapidfire機能アッセイ、または実質的に類似したアッセイを用いて、KMO酵素での阻害活性を示した。

【0144】

KMO MS Rapidfireアッセイプロトコル

材料および方法

材料

L-キヌレニン(Kyn)、3-ヒドロキシ-DL-キヌレニン(3-HK)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド2'-リン酸還元型四ナトリウム塩水和物(NADPH)、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸(HEPES)、DL-ジチオスレイトール(DTT)、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、CHAPS、およびトリフルオロ酢酸(TFA)を、Sigma-Aldrich Ltd.(Gillingham, Dorset, 英国)から購入した。HPLCグレードのアセトニトリルおよびギ酸が、Fisher Scientific(Loughborough, 英国)によって供給された。

30

【0145】

ヒトKMOのクローニングおよび発現

全長ヒトKMOを、pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO(University of Edinburghによって供給されたベクター)からPCRによって増幅して、BamH1制限部位およびSalI制限部位を用いて、pGEX6P-1(GE Healthcare)中にクローニングした。N末端グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)タグに続いて、Pre-Scissionプロテアーゼ切断部位、および全長KMOをコードするDNAを、pGEX6P-1-KMOからPCRによって増幅して、XbaI制限部位およびEcoRI制限部位を用いて、pFastbac1(Invitrogen)中にクローニングした。

40

【0146】

BAC-to-BAC技術(Invitrogen)を用いて、pFastbac1

50

GST-KMOをバキュロウィルスゲノム中に転位させて、バクミドDNAを調製して、Cellfectin II (Invitrogen)を用いて、ツマジロクサヨトウ (*Spodoptera frugiperda*) (Sf9)細胞中にトランスフェクトした。予想される分子量 (M_r 82,634)のタンパク質の発現を、抗GST-peroxidase conjugateを用いて、ウエスタンブロット分析によって見た。
【0147】

ヒトGST-KMOを発現するSf9細胞からの膜の調製

P1ウィルスストックを、単一のクローンから作製して、3LのCorning Fernbachフラスコ中で、Sf9細胞の 3×10^6 培養物を感染させるのに用いた。Sf9細胞を、Hyclone SFX培地 (Thermo Scientific) 中約 3×10^6 細胞/mlまで増殖させて、公称の感染多重度3にて感染させた。48時間後に細胞を収穫して、プロテアーゼ阻害剤を含有する、50mM HEPES、pH7.4、1mM EDTAバッファ中で混合することによって、破壊した。低速スピン (400g)を用いて細胞破片を除去してから、高速スピン (75,000g)によって膜をペレット化した。当該膜を、10 (w/v) %スクロース中に再懸濁させて、40 (w/v) %スクロース上に重ねることによって (双方とも先のバッファ中)、不連続スクロース密度勾配中で精製した。これを150,000gにて遠心分離して、精製された膜を界面から取り出して、100,000gでの遠心分離によって集めて、バッファ中に再懸濁させて、分注して、-80℃にて保存した。KMO活性は、膜画分としか関連していないことが見出され、感染していないSf9細胞から調製した膜では、KMO活性は検出されなかった。104mgの精製Sf9 KMO膜 (標準としてウシ血清アルブミンを用いたPierce BCAタンパク質アッセイによって判定した)のバッチを調製して、RapidFire High-Throughput Mass Spectrometry (RFMS)アッセイで検証した。

【0148】

RapidFire High-Throughput Mass Spectrometryアッセイ

方法1

試験化合物の3倍連続希釈物を、DMSO中で11点調製して、100nLのこれらの溶液を、Echo 555音響ディスペンサ (Labcyte, Sunnyvale, CA)を用いて、384ウェルV-baseポリプロピレンプレート (Greiner Bio-one, Stonehouse, 英国)中に分注した。これにより、10μL最終アッセイ容量において、100μM~1.7nMの最終アッセイ濃度範囲が与えられた (以下参照)。100nL DMSOを、高コントロールおよび低コントロールについて、それぞれカラム6およびカラム18中に分注した。カラム18中の酵素は事前に、30μLの0.5 (v/v) %TFAを予め分注することによって、不活性化した。

【0149】

単離されたKMO膜を用いたヒトKMOのアッセイ条件は、10μLの総反応容量中、50mM HEPES、pH7.5、2mM DTT、1mM EDTA、100μM CHAPS、200μM NADPH、10μMキヌレニン、および8μg/ml KMO膜であった。

【0150】

最初に、100nLの化合物を含有するプレート中に、5μLの2×酵素溶液 (50mM HEPES、pH7.5、2mM DTT、2mM EDTA、200μM CHAPS中16μg/ml KMO膜)を分注して、周囲温度にて10分間インキュベートすることによって、アッセイを実行した。2×基質溶液 (50mM HEPES、pH7.5、2mM DTT中、400μM NADPH、20μMキヌレニン)の5μLを加えることによって反応を開始させて、室温にて2時間インキュベートしてから、30μLの0.5 (v/v) %TFAで反応を停止させた。分析前にプレートを2500rpmにて10分間遠心分離した。全ての添加は、Multidrop Combiディスペンサ (

Thermo Fisher Scientific)を用いて行った。

【0151】

停止したアッセイプレートを、high-throughput RapidFire 200インテグレートッドオートサンブラ/solid-phase extraction (SPE) system (Agilent Technologies, Wakefield, MA)に移した。サンプルを各ウェルから500ミリ秒間吸引して、10 μ Lを、RapidFire micro-scale SPE C18 (タイプC)カートリッジ上に直接ロードし、これを、0.1 (v/v) %ギ酸を含有するHPLCグレード水で3秒間洗浄して、非有機成分を除去した。次いで、0.1 (v/v) %ギ酸を含有する80 (v/v) %アセトニトリル/水を用いて、3秒の溶出サイクルで、分析物を質量分析計中に溶出してから、カートリッジを、0.1 (v/v) %ギ酸を含有する水で500ミリ秒間洗浄することによって、平衡化した。これにより、7秒の総サイクル時間が与えられて、おおよそ45分で384ウェルプレートの分析が可能となった。

10

【0152】

エレクトロスプレーインターフェースを備え、かつ陽イオンモードで操作される、Sciex API 4000三重四重極質量分析計 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, カナダ)を用いて、Kynおよび3-HKの双方を検出した。多重反応モニタリング (MRM)を用いて、Kynおよび3-HKの双方を、それぞれm/z 209.4 ~ 192.0、およびm/z 225.3 ~ 208.2でのQ1/Q3トランジションを用いて、検出した。質量分析計には、5500 VのESI電圧および600 のソース温度を用いた。各トランジションについて、50ミリ秒の滞留時間であった。

20

【0153】

データ分析

個々のMRMトランジションを、テキストファイルとして保存して、抽出されたイオンクロマトグラムを、RapidFire (商標) ピーク積分ソフトウェア (バージョン3.6)を用いて積分して処理した。

【0154】

3-HKデータについての積分ピーク面積を用いて、ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, 英国)内で分析した。用量反応曲線は、式(1)：

30

【数1】

$$\text{阻害(\%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

に適合した。

式中、aは、阻害されていない反応であり、dは、完全に阻害された反応であり、[I]は、阻害剤の濃度であり、IC₅₀は、0.5 × (a - d)を与える[I]であり、Sは、ヒルの傾きである。

40

【0155】

方法2

試験化合物の3倍連続希釈物を、DMSO中で11点調製して、100 nLのこれらの溶液を、Echo 555音響ディスペンサ (Labcyte, Sunnyvale, CA)を用いて、384ウェルV-baseポリプロピレンプレート (Greiner Bio-one, Stonehouse, 英国)中に分注した。これにより、10 μ L最終アッセイ容量において、10 μ M ~ 0.17 nMの最終アッセイ濃度範囲が与えられた (以下参照)。100 nL DMSOを、高コントロールおよび低コントロールについて、それぞれカラム6およびカラム18中に分注した。カラム18中の酵素は事前に、50 μ

50

Lの0.5(v/v)%TFAを予め分注することによって、不活性化した。

【0156】

単離されたKMO膜を用いたヒトKMOのアッセイ条件は、10μLの総反応容量中、50mM Hepes、pH7.5、2mM DTT、1mM EDTA、100μM CHAPS、200μM NADPH、10μMキヌレニン、および4μg/ml KMO膜であった。

【0157】

最初に、100nLの化合物を含有するプレート中に、5μLの2×酵素溶液(50mM Hepes、pH7.5、2mM DTT、2mM EDTA、200μM CHAPS中8μg/ml KMO膜)を分注して、周囲温度にて30分間インキュベートすることによって、アッセイを実行した。2×基質溶液(50mM Hepes、pH7.5、2mM DTT中、400μM NADPH、20μMキヌレニン)の5μLを加えることによって反応を開始させて、室温にて2時間インキュベートしてから、50μLの0.5(v/v)%TFAで反応を停止させた。分析前にプレートを3000rpmにて10分間遠心分離した。全ての添加は、Multidrop Combiディスペンサ(Thermo Fisher Scientific)を用いて行った。

【0158】

停止したアッセイプレートを、high-throughput RapidFire 200インテグレートッドオートサンブラ/solid-phase extraction(SPE)system(Agilent Technologies, Wakefield, MA)に移した。サンプルを各ウェルから650ミリ秒間吸引して、おおよそ10μLを、RapidFire micro-scale SPE C18(タイプC)カートリッジ上に直接ロードし、これを、0.1(v/v)%ギ酸を含有するHPLCグレード水で1500ミリ秒間洗浄して、非有機成分を除去した。次いで、0.1(v/v)%ギ酸を含有する80(v/v)%アセトニトリル/水を用いて、1500ミリ秒の溶出サイクルで、分析物を質量分析計中に溶出してから、カートリッジを、0.1(v/v)%ギ酸を含有する水で500ミリ秒間洗浄することによって、平衡化した。これにより、7秒の総サイクル時間が与えられて、おおよそ45分で384ウェルプレートの分析が可能となった。

【0159】

エレクトロスプレーインターフェースを備え、かつ陽イオンモードで操作される、Sciex API4000三重四重極質量分析計(Sciex, Warrington, Cheshire、英国)を用いて、Kynおよび3-HKの双方を検出した。多重反応モニタリング(MRM)を用いて、Kynおよび3-HKの双方を、それぞれm/z 209.2~192.0、およびm/z 225.2~208.1でのQ1/Q3トランジションを用いて、検出した。質量分析計には、5500VのESI電圧および650のソース温度を用いた。各トランジションについて、50ミリ秒の滞留時間であった。

【0160】

データ分析

個々のMRMトランジションを、テキストファイルとして保存して、抽出されたイオンクロマトグラムを、RapidFire(商標)ピーク積分ソフトウェア(バージョン4.0)を用いて積分して処理した。

【0161】

3-HKデータについての積分ピーク面積を用いて、ActivityBase(ID Business Solutions Ltd, Surrey、英国)内で分析した。用量反応曲線は、式(1)：

【数 2】

$$\text{阻害 (\%)} = \frac{(a-d)}{1+\left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

に適合した。

式中、a は、阻害されていない反応であり、d は、完全に阻害された反応であり、[I] は、阻害剤の濃度であり、 IC_{50} は、 $0.5 \times (a - d)$ を与える [I] であり、S は、ヒルの傾きである。

【0162】

10

例 1 ~ 例 30 の化合物を、先のアッセイの少なくとも 1 つに本質的に記載するようにして、試験した。当業者であれば、インビトロ結合アッセイ、および機能的活性についての細胞ベースのアッセイが、実験変動性の影響を受けることを認識するであろう。したがって、以下に示す pIC_{50} 値は単なる例示であることが理解されるべきである。

【0163】

例示した本発明の化合物は、先の MS Rapid fire アッセイの少なくとも 1 つにおいて、 5.5 のメジアン pIC_{50} 値を有する。

【0164】

例 1、2、2a ~ 21、3、4、6、7、9、10 ~ 20、21、23、26、28、および 29 は、上記 MS Rapid fire アッセイの少なくとも 1 つにおいて、 7.5 のメジアン pIC_{50} 値を有した。

20

【0165】

例 1 は、上記 MS Rapid fire アッセイの少なくとも 1 つにおいて、 9.0 のメジアン pIC_{50} 値を有した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(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 アン、マリー、ジャンヌ、ブーイヨ

フランス国ビルボン - シュル - イベット、アブニュ、デュ、ケベック、25、サントル、ド、ルシ
エルシュ、ラボラトワール、グラクソスミスクライン、ソシエテ、パル、アクシオン、シンプリフ
イエ

(72)発明者 アレクシ、ドニ

フランス国ビルボン - シュル - イベット、アブニュ、デュ、ケベック、25、サントル、ド、ルシ
エルシュ、ラボラトワール、グラクソスミスクライン、ソシエテ、パル、アクシオン、シンプリフ
イエ

(72)発明者 ジョン、リドル

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 オリビエ、ミルゲ

フランス国ビルボン - シュル - イベット、アブニュ、デュ、ケベック、25、サントル、ド、ルシ
エルシュ、ケアオブ、ラボラトワール、グラクソスミスクライン、ソシエテ、パル、アクシオン、
シンプリフィエ

(72)発明者 アン、ルイーズ、ウォーカー

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 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2007/086504(WO, A1)

米国特許出願公開第2003/0073688(US, A1)

特開平11-180966(JP, A)