

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-538040

(P2010-538040A)

(43) 公表日 平成22年12月9日(2010.12.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 9/38 (2006.01)	C07F 9/38 C	4H006
C07C 311/21 (2006.01)	C07C 311/21 C S P	4H050
C07F 9/40 (2006.01)	C07F 9/40 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁)

(21) 出願番号	特願2010-523500 (P2010-523500)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成20年9月4日 (2008.9.4)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成22年4月27日 (2010.4.27)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/061651		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02009/030715		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
(87) 国際公開日	平成21年3月12日 (2009.3.12)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	102007042154.2		ラーセ 173
(32) 優先日	平成19年9月5日 (2007.9.5)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 辻居 幸一
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤

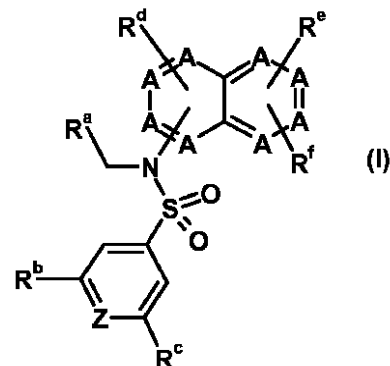
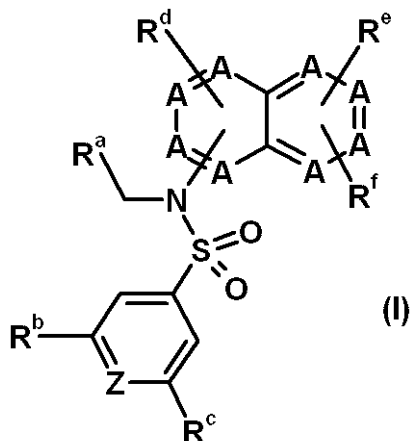
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールスルホニルアミノメチルホスホン酸誘導体、その製法及びその医薬組成物としての使用

(57) 【要約】

本発明は、下記一般式(I)

【化1】



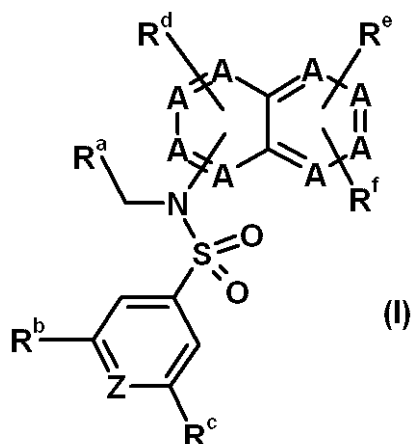
(式中、基R^a~R^f、A及びZは、明細書及び特許請求の範囲の定義どおり)の置換アリールスルホニルアミノメチルホスホン酸誘導体に関し、これら誘導体は、代謝障害、特に1型又は2型糖尿病の治療用薬物を調製するのに適

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(I)の化合物

【化 1】



10

(式中、

 R^a は、ホスホン酸基 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 又はホスホン酸基にin vivo変換しうる基を表し、 R^b 及び R^c は、相互独立にH、ハロゲン、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{1-3} -ペルフルオロアルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -フルオロアルコキシ、 C_{1-3} -ペルフルオロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ又はニトロを表し、

20

 A は、CH又はNを表し(該二環系内には全部で最高4個の窒素原子が存在しうる)、 Z は、CH、CF又はNを表し、かつ R^d は、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -フルオロアルキル、 C_{1-6} -ペルフルオロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -フルオロアルコキシ、 C_{1-6} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルファニル

30

又は $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-CO}$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-CO-NR}^3$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-SO}$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-SO}_2$ 、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N-SO}_2\text{-NR}^3$ 、 $\text{R}^4\text{-CO}$ 、 $\text{R}^4\text{-CO-NR}^3$ 、 $\text{R}^5\text{-SO}$ 、 $\text{R}^5\text{-SO-NR}^3$ 、 $\text{R}^5\text{-SO}_2$ 、 $\text{R}^5\text{-SO}_2\text{-NR}^3$ 若しくは $\text{R}^5\text{-CO-O-}$ (ここで、 R^1 は、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、 R^2 は、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、 R^3 は、H、 C_{1-6} -アルキル又は C_{3-7} -シクロアルキルを表し、 R^4 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、又は C_{1-6} -アルキルオキシを表し、かつ R^5 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表す)

40

の中から選択される基を表し、

かつ

 R^e 及び R^f は、前記 R^d と同じ意味を有し(基 R^d 、 R^e 及び R^f は同一又は異なっていてよい)、さらに、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 基について前述した基に含まれる C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ及び C_{3-7} -シクロアルキルオキシ基は、それぞれ該炭素骨格内で、シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、

50

又は R^6R^7N 、 R^6R^7N-CO 、 $R^6R^7N-CO-NR^8$ 、 $R^6R^7N-SO_2-NR^8$ 、 R^9-CO 、 $R^9-CO-NR^8$ 、 $R^{10}-SO_2$ 、 $R^{10}-SO_2-NR^8$ 若しくは $R^{10}-CO-O$ (ここで、

R^6 は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^7 は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^8 は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^9 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ又は C_{1-4} -アルキルオキシを表し、かつ

R^{10} は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表す)

の中から選択される基によって一置換又は相互独立に二置換若しくは三置換されていてもよいが、前記置換基は共通の炭素原子に結合してはならず、かつヘテロ原子は少なくとも2個の炭素原子で相互に隔てられていなければならない、

かつ R^d 、 R^e 及び $R^1 \sim R^5$ について前述した基に含まれるアリール、ヘテロアリール、アリールオキシ及びヘテロアリールオキシ基は、それぞれ該炭素骨格内で

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -フルオロアルキル、 C_{1-6} -ペルフルオロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -フルオロアルコキシ、 C_{1-6} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルファニル、

又は R^6R^7N 、 R^6R^7N-CO 、 $R^6R^7N-CO-NR^8$ 、 R^6R^7N-SO 、 $R^6R^7N-SO_2$ 、 $R^6R^7N-SO_2-NR^8$ 、 R^9-CO 、 $R^9-CO-NR^8$ 、 $R^{10}-SO$ 、 $R^{10}-SO-NR^8$ 、 $R^{10}-SO_2$ 、 $R^{10}-SO_2-NR^8$ 若しくは $R^{10}-CO-O$ (ここで、 $R^6 \sim R^{10}$ は、前記定義どおりである)の中から選択される基によって一置換又は相互独立に二置換若しくは三置換されていてもよい)、

又はその生理学的に許容しうる塩。

【請求項2】

式中、

R^a 、 R^b 、 R^c 、 A 、 Z 、 R^d 及び R^e が、請求項1の定義どおりであり、かつ

R^f が、 H 又は C_{1-3} -アルキルを表す、

請求項1に記載の一般式(I)の化合物、

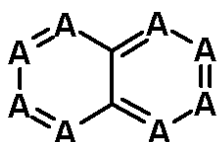
又はその生理学的に許容しうる塩。

【請求項3】

式中、

二環式ヘテロ芳香族基

【化2】



(II)

が、ナフタリン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、フタラジン、[1,5]ナフチリジン、[1,8]ナフチリジン、ピリド[3,2-d]ピリミジン、ピリミド[5,4-d]ピリミジン、又はプテリジンを表し、かつ

R^a が、式 $PO(OH)_2$ （式中、1又は2個のOH基は、各場合、 C_{1-4} -アルコキシ基（該アルキル部分で C_{1-4} -アルキル-カルボニルオキシ又は C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルオキシ基によって置換されている）、又は C_{1-3} -アルキルアミノ基（該アルキル部分で C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル基によって置換されている）

と置き換わっていてもよい）の基を表し、

R^b 及び R^c が、相互独立にハロゲン、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{1-3} -ペルフルオロアルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、 C_{1-2} -フルオロアルコキシ、 C_{1-2} -ペルフルオロアルコキシ、アミノ又はニトロを表し、 Z が、CH、CF又はNを表し、

10

R^d が、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、アリール- C_{2-3} -アルキニル、 C_{1-4} -フルオロアルキル、 C_{1-4} -ペルフルオロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -フルオロアルコキシ、 C_{1-4} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキルオキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルコキシ、アリールオキシ、アリール- C_{1-4} -アルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{1-4} -アルキルスルファニル、 C_{3-6} -シクロアルキルスルファニル、

20

又は R^1R^2N 、 R^1R^2N-CO 、 $R^1R^2N-CO-NR^3$ 、 R^1R^2N-SO 、 $R^1R^2N-SO_2$ 、 $R^1R^2N-SO_2-NR^3$ 、 R^4-CO 、 $R^4-CO-NR^3$ 、 R^5-SO 、 $R^5-SO-NR^3$ 、 R^5-SO_2 又は $R^5-SO_2-NR^3$ （ここで、

R^1 は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^2 は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^3 は、H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルを表し、

30

R^4 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ又は C_{1-4} -アルキルオキシを表し、かつ

R^5 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表す）

の中から選択される基を表し、

かつ

R^e が、前記 R^d に与えた意味を有し（但し、基 R^d と R^e の少なくとも1つがH又は C_{1-3} -アルキルでなければならない）、かつ

R^f が、H又は C_{1-3} -アルキルを表す、

40

請求項2に記載の一般式(I)の化合物、

又はその生理学的に許容しうる塩。

【請求項4】

式中、

前記式(II)の二環式ヘテロ芳香族基が、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン又はシンノリンを表し、

R^a が、式 $PO(OH)_2$ （式中、1又は2個のOH基は、各場合、

C_{1-2} -アルコキシ基（該アルキル部分で C_{1-4} -アルキル-カルボニルオキシ又は C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルオキシ基によって置換されている）、又は

C_{1-3} -アルキルアミノ基（該アルキル部分で C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル基によって置換

50

されている)

と置き換わっていてもよい)の基を表し、

R^b 及び R^c が、相互独立にフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-2} -アルキル、エチニル、トリフルオロメチル、メトキシ、アミノ又はニトロを表し、

Zが、CH又はCFを表し、かつ

R^d が、H、フッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-3} -アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_{2-3} -アルキニル、 C_{1-3} -アルコキシ、アリールカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノスルホニル、

5員~7員シクロアルキレンイミノ-カルボニル、

アミノカルボニル(1又は2個の水素原子が相互独立に各場合 C_{1-3} -アルキル又はアリール-(C_{1-3} -アルキル)-基と置き換わっていてもよい)、又は

アミノ(1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル基又は1個のアリール- C_{1-3} -アルキルカルボニル若しくはアリールアミノカルボニル基で置換されていてもよく、

さらにアリール基は、任意にシアノ基で置換されていてもよいフェニル基を意味し、

かつヘテロアリール基は、5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル又はピリミジニル基を意味する)

を表し、

R^e が、前記 R^d に与えた意味を有し(但し、基 R^d と R^e の少なくとも1つがH又は C_{1-3} -アルキルでなければならない)、かつ

R^f が、H又は C_{1-3} -アルキルを表す、

請求項3に記載の一般式(I)の化合物、

又はその生理学的に許容しうる塩。

【請求項5】

式中、

前記式(II)の二環式ヘテロ芳香族基が、ナフタレン、キノリン、キナゾリン、キノキサリン又はシンノリンを表し、

R^a が、式 $PO(OH)_2$ (式中、1又は2個のOH基は、各場合、tert.-ブチル-カルボニルオキシ-メトキシ、イソプロピルオキシ-カルボニルオキシ-メトキシ又は1-エトキシカルボニル-エチルアミノ基と置き換わっていてもよい)

の基を表し、

R^b 及び R^c が、相互独立にフッ素、塩素、臭素、 C_{1-2} -アルキル又はトリフルオロメチルを表し、

Zが、CHを表し、

R^d が、水素を表し、

又は、 R^e が水素の場合、 R^d が、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-2} -アルキル、エチニル、2-フェニル-エチニル、 C_{1-2} -アルコキシ、5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、フェニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル及び

アミノカルボニル(水素原子がメチル又はベンジル基と置き換わっていてもよく、かつ任意に別の水素原子がさらなるメチル基と置き換わっていてもよい)

の中から選択される基を表すこともあり、

R^e が、水素を表し、

又は、 R^d が水素の場合、 R^d が、シアノ、 C_{1-2} -アルキル、 C_{1-2} -アルコキシ、ジメチルアミノスルホニル、5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、ピリミジニル、

アミノ(1若しくは2個のメチル基又は1個のベンジルカルボニル若しくはフェニルアミノカルボニル基で置換されている)、及び

アミノカルボニル(水素原子がメチル基と置き換わっていてもよく、かつ他の水素原子が任意にフェニル-(C_{1-2} -アルキル)基(該フェニル部分でシアノ基によって置換されていてもよい)と置き換わっていてもよい)

の中から選択される基を表すこともあり、

かつ

10

20

30

40

50

R^f が、Hを表す、

請求項4に記載の一般式(1)の化合物、

又はその生理学的に許容しうる塩。

【請求項6】

請求項1に記載の下記化合物：

- (1){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-2-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (2){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-2-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (3){[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、 10
- (4){[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (5){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-2-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (6){[(6-ベンジルカルボニルアミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (7){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (8){[(5-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、 20
- (9){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-フェニルエチルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (10){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (11){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (12){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(6-ピリミジン-2-イル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (13){[(5-(4-シアノ-ベンジルアミノカルボニル)-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、 30
- (14){[(5-シアノ-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (15){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (16){[(3,5-ジブromo-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (17){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-ジメチルアミノスルホニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (18){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、 40
- (19){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (20){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (21){[(3-クロロ-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (22){[(3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
- (23){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メ 50

チル}-ホスホン酸、

(24){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(25){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-3-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(26){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(27){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-シアノ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(28){[(3-ブロモ-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(29){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-クロロ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(30){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(31){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(32){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(33){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(7-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(34){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(35){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(36){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-エチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(37){[(2-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(38){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(39){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-モノ-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(40){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル、

(41){[(3-ブロモ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル、

(42){[(3-ブロモ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(43){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-シンノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(44){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(45){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-7-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(46){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-キノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

10

20

30

40

50

- (47){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
 (48){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、
 (49){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル若しくは
 (50){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キナゾリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、
 又はその生理学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物と無機若しくは有機酸又は塩基との生理学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

薬物として使うための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

I型及びII型糖尿病の治療のための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は請求項7に記載の塩を、必要に応じて1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む薬物。

【請求項 11】

I型及びII型糖尿病の治療に適した薬物を調製するための請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は請求項7に記載の塩の使用。

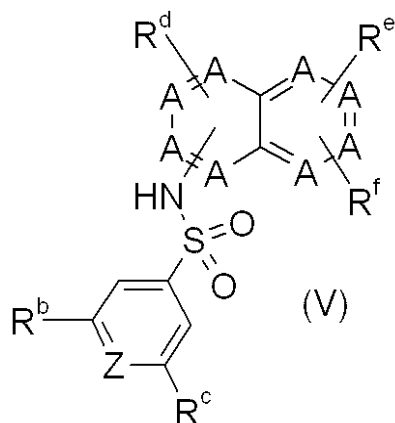
【請求項 12】

請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は請求項7に記載の塩を非化学的方法で1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤に組み入れることを特徴とする、請求項10に記載の薬物の調製方法。

【請求項 13】

請求項1～7のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物の調製方法であって、
 下記一般式(V)

【化 3】



(式中、 $R^b \sim R^f$ 、Z及びAは、請求項1の定義どおりである)
 の化合物を、下記一般式

$(C_{1-4}\text{-アルキル-O-})_2P(=O)\text{-CH}_2\text{-X}$

(式中、Xは脱離基を表す)

の適切なメチルホスホン酸エステル誘導体を用いてアルキル化し、
 かつ

所望により、該反応中に反応基を保護するために使用したいずれの保護基をも反応後若しくは反応と同時に切断し、及び/又は

所望により、引き続き、フリーのホスホン酸基を誘導体化し、及び／又はこのようにして得られた一般式(I)の化合物をその塩、特に医薬用途のため無機若しくは有機酸又は塩基とのその生理学的に許容しうる塩に変換することを特徴とする前記方法。

【発明の詳細な説明】

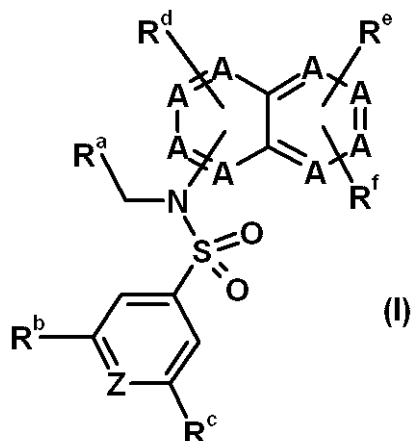
【技術分野】

【0001】

本発明は、下記一般式(I)

【0002】

【化1】



10

20

【0003】

(式中、基 $R^a \sim R^f$ 、A及びZは以下の定義どおり)の新規な置換アリールスルホニルアミノメチルホスホン酸誘導体、並びにその互変異性体、立体異性体、混合物及びその塩に関する。この発明は、さらに本発明の式(I)の化合物を含む医薬組成物、並びに代謝障害、特に1型又は2型糖尿病の治療用医薬組成物を調製するための本発明の化合物の使用に関する。本発明は、本発明の医薬組成物及び化合物の調製方法にも関する。

【背景技術】

【0004】

式(I)の化合物は、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)の G_L サブユニットとの相互作用を停止することによって、グリコーゲン合成酵素の活性に及ぼすグリコーゲンホスホリラーゼの抑制作用を阻止するのに適している。これらの特性がある化合物はグリコーゲン合成を刺激し、代謝障害、特に糖尿病の治療のために提案されている(P. Cohen, Nature Reviews Molecular Cell Biology 2006, 7, 867-874)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

【発明の目的】

本発明の目的は、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)の G_L サブユニットとの相互作用を抑制する新規アリールスルホニルアミノメチルホスホン酸誘導体を提供することである。

本発明のさらなる目的は、代謝障害、特に糖尿病の予防及び／又は治療に適した新規医薬組成物を提供することである。

この発明の別の目的は、本発明の化合物の調製方法を提供することである。

前記見解及び以下の見解から、当業者には本発明の他の目的が直ちに明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

【0006】

30

40

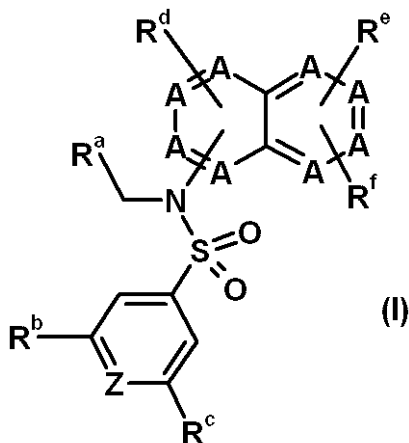
50

〔 発明の主題 〕

第1態様では、本発明は、下記一般式(I)の新規な置換アリールスルホニルアミノメチルホスホン酸誘導体に関する。

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】



10

【 0 0 0 8 】

前記式(I)中、

R^a は、ホスホン酸基 $PO(OH)_2$ 又はホスホン酸基にin vivo変換しうる基を表し、

20

R^b 及び R^c は、相互独立にH、ハロゲン、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{1-3} -ペルフルオロアルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -フルオロアルコキシ、 C_{1-3} -ペルフルオロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ又はニトロを表し、

Aは、CH又はNを表し（該二環系内には全部で最高4個の窒素原子が存在しうる）、

Zは、CH、CF又はNを表し、かつ

R^d は、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -フルオロアルキル、 C_{1-6} -ペルフルオロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -フルオロアルコキシ、 C_{1-6} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルファニル

30

又は R^1R^2N 、 R^1R^2N-CO 、 $R^1R^2N-CO-NR^3$ 、 R^1R^2N-SO 、 $R^1R^2N-SO_2$ 、 $R^1R^2N-SO_2-NR^3$ 、 R^4-CO 、 $R^4-CO-NR^3$ 、 R^5-SO 、 $R^5-SO-NR^3$ 、 R^5-SO_2 、 $R^5-SO_2-NR^3$ 若しくは $R^5-CO-O-$ （ここで、

R^1 は、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、

R^2 は、H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表し、

R^3 は、H、 C_{1-6} -アルキル又は C_{3-7} -シクロアルキルを表し、

R^4 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、又は C_{1-6} -アルキルオキシを表し、かつ

40

R^5 は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールを表す）

の中から選択される基を表し、

かつ

R^e 及び R^f は、前記 R^d と同じ意味を有し（基 R^d 、 R^e 及び R^f は同一又は異なっていてよい）、さらに、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び $R^1 \sim R^5$ 基について前述した基に含まれる C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキルオキシ及び C_{3-7} -シクロアルキルオキシ基は、それぞれ該炭素骨格内で、

シアノ、ヒドロキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロ

50

アリール、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、又は R^6R^7N 、 R^6R^7N-CO 、 $R^6R^7N-CO-NR^8$ 、 $R^6R^7N-SO_2-NR^8$ 、 R^9-CO 、 $R^9-CO-NR^8$ 、 $R^{10}-SO_2$ 、 $R^{10}-SO_2-NR^8$ 若しくは $R^{10}-CO-O$ (ここで、

R^6 は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^7 は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^8 は、 H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルを表し、

R^9 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ又は C_{1-4} -アルキルオキシを表し、かつ

R^{10} は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、アリール、アリール- C_{1-4} -アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルを表す)

の中から選択される基によって一置換又は相互独立に二置換若しくは三置換されていてもよいが、前記置換基は共通の炭素原子に結合してはならず、かつヘテロ原子は少なくとも2個の炭素原子で相互に隔てられていなければならない、

かつ R^d 、 R^e 及び $R^1 \sim R^5$ について前述した基に含まれるアリール、ヘテロアリール、アリールオキシ及びヘテロアリールオキシ基は、それぞれ該炭素骨格内で

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-6} -フルオロアルキル、 C_{1-6} -ペルフルオロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -フルオロアルコキシ、 C_{1-6} -ペルフルオロアルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキルオキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{1-6} -アルキルスルファニル、 C_{3-7} -シクロアルキルスルファニル、

又は R^6R^7N 、 R^6R^7N-CO 、 $R^6R^7N-CO-NR^8$ 、 R^6R^7N-SO 、 $R^6R^7N-SO_2$ 、 $R^6R^7N-SO_2-NR^8$ 、 R^9-CO 、 $R^9-CO-NR^8$ 、 $R^{10}-SO$ 、 $R^{10}-SO-NR^8$ 、 $R^{10}-SO_2$ 、 $R^{10}-SO_2-NR^8$ 若しくは $R^{10}-CO-O$ (ここで、 $R^6 \sim R^{10}$ は、前記定義どおりである)の中から選択される基によって一置換又は相互独立に二置換若しくは三置換されていてもよい。

【0009】

本発明は、本発明の化合物の互変異性体、立体異性体、混合物及び塩、特に生理学的に許容しうる塩にも関する。

本発明の一般式(I)の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性を有し、特にそれらは、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)の G_L サブユニットとの相互作用を抑制する。

従って、この発明は、生理学的に許容しうる塩を含めた本発明の化合物の、医薬組成物としての使用にも関する。

この発明はさらに、本発明の少なくとも1種の化合物又は本発明の生理学的に許容しうる塩を、必要に応じて1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

この発明のさらなる主題は、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)の G_L -サブユニットとの相互作用を抑制することによって影響を受けうる疾患又は状態の治療又は予防に適した医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも1種の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩の使用である。

本発明は、代謝障害、例えばI型又はII型糖尿病の治療に適した医薬組成物を調製する

ための本発明の少なくとも1種の化合物の使用にも関する。

本発明は、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のG_L-サブユニットとの相互作用を抑制するための医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも1種の化合物の使用にも関する。

この発明のさらなる主題は、本発明の化合物を非化学的方法で1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤に組み入れることを特徴とする本発明の医薬組成物の調製方法である。

本発明は、本発明の一般式(I)の化合物の調製方法にも関する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

〔発明の詳細な説明〕

特に断らない限り、基、遊離基及び置換基、特にR^a~R^f、R¹~R¹⁰、A及びZは、前述した意味及び後述する意味を有する。

化合物中に基、置換基又は遊離基が1回より多く現れる場合、それらは同一又は異なる意味を有しうる。

前記一般式(I)の好ましい化合物は、式中、

R^a、R^b、R^c、A、Z、R^d及びR^eが前記定義どおりであり、かつ

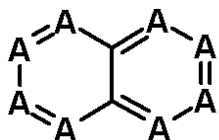
R^fがH又はC₁₋₃-アルキルを表す、当該化合物である。

前記一般式(I)の特に好ましい化合物は、式中、

二環式芳香族基

【0011】

【化3】



(II)

【0012】

が、ナフタリン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、フタラジン、[1,5]ナフチリジン、[1,8]ナフチリジン、ピリド[3,2-d]ピリミジン、ピリミド[5,4-d]ピリミジン、又はプテリジンを表し、かつ

R^aが、式PO(OH)₂（式中、1又は2個のOH基は、各場合、

C₁₋₄-アルコキシ基（該アルキル部分でC₁₋₄-アルキル-カルボニルオキシ又はC₁₋₄-アルコキシ-カルボニルオキシ基によって置換されている）、又は

C₁₋₃-アルキルアミノ基（該アルキル部分でC₁₋₃-アルコキシ-カルボニル基によって置換されている）

と置き換わっていてもよい）の基を表し、

R^b及びR^cが、相互独立にハロゲン、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₃-アルケニル、C₂₋₃-アルキニル、C₁₋₃-フルオロアルキル、C₁₋₃-ペルフルオロアルキル、C₁₋₂-アルコキシ、C₁₋₂-フルオロアルコキシ、C₁₋₂-ペルフルオロアルコキシ、アミノ又はニトロを表し、

Zが、CH、CF又はNを表し、

R^dが、H、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、アリール-C₂₋₃-アルキニル、C₁₋₄-フルオロアルキル、C₁₋₄-ペルフルオロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₄-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-フルオロアルコキシ、C₁₋₄-ペルフルオロアルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキルオキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルコキシ、アリールオキシ、アリール-C₁₋₄-アルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルオキシ、C₁₋₄-アルキルスルファニル、C₃₋₆-シクロアルキルスルファニル、

又はR¹R²N、R¹R²N-CO、R¹R²N-CO-NR³、R¹R²N-SO、R¹R²N-SO₂、R¹R²N-SO₂-NR³、R⁴-CO、R⁴

-CO-NR³、R⁵-SO、R⁵-SO-NR³、R⁵-SO₂又はR⁵-SO₂-NR³（ここで、

R¹は、H、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₄-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルを表し、

R²は、H、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₄-アルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルを表し、

R³は、H、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル又はC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキルを表し、

R⁴は、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール-C₁₋₄-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、ヒドロキシ又はC₁₋₄-アルキルオキシを表し、かつ

R⁵は、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリール-C₁₋₄-アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキルを表す)

の中から選択される基を表し、

かつ

R^eが、前記R^dに与えた意味を有し（但し、基R^dとR^eの少なくとも1つがH又はC₁₋₃-アルキルでなければならない）、かつ

R^fが、H又はC₁₋₃-アルキルを表す、当該化合物である。

【0013】

特に好ましくは、式中、

一般式(II)の二環式ヘテロ芳香族基が、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン又はシンノリンを表し、

R^aが、式PO(OH)₂（式中、1又は2個のOH基は、各場合、

C₁₋₂-アルコキシ基（該アルキル部分でC₁₋₄-アルキル-カルボニルオキシ又はC₁₋₄-アルコキシ-カルボニルオキシ基によって置換されている）、又は

C₁₋₃-アルキルアミノ基（該アルキル部分でC₁₋₃-アルコキシ-カルボニル基によって置換されている）

と置き換わっていてもよい）の基を表し、

R^b及びR^cが、相互独立にフッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₂-アルキル、エチニル、トリフルオロメチル、メトキシ、アミノ又はニトロを表し、

Zが、CH又はCFを表し、かつ

R^dが、H、フッ素、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₃-アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₂₋₃-アルキニル、C₁₋₃-アルコキシ、アリールカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、

5員～7員シクロアルキレンイミノ-カルボニル、

アミノカルボニル（1又は2個の水素原子が相互独立に各場合C₁₋₃-アルキル又はアリール-(C₁₋₃-アルキル)-基と置き換わっていてもよい）、又は

アミノ（1若しくは2個のC₁₋₃-アルキル基又は1個のアリール-C₁₋₃-アルキルカルボニル若しくはアリールアミノカルボニル基で置換されていてもよく、

さらにアリール基は、任意にシアノ基で置換されていてもよいフェニル基を意味し、

かつヘテロアリール基は、5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル又はピリミジニル基を意味する）

を表し、

R^eが、前記R^dに与えた意味を有し（但し、基R^dとR^eの少なくとも1つがH又はC₁₋₃-アルキルでなければならない）、かつ

R^fが、H又はC₁₋₃-アルキルを表す、前記一般式(I)の当該化合物である。

【0014】

最も特に好ましくは、式中、

式(II)の二環式ヘテロ芳香族基が、ナフタレン、キノリン、キナゾリン、キノキサリン又

10

20

30

40

50

はシンノリンを表し、

R^aが、式PO(OH)₂（式中、1又は2個のOH基は、各場合、tert.-ブチル-カルボニルオキシ-メトキシ、イソプロピルオキシ-カルボニルオキシ-メトキシ又は1-エトキシカルボニル-エチルアミノ基と置き換わっていてもよい）

の基を表し、

R^b及びR^cが、相互独立にフッ素、塩素、臭素、C₁₋₂-アルキル又はトリフルオロメチルを表し、

Zが、CHを表し、

R^dが、水素を表し、

又は、R^eが水素の場合、R^dが、塩素、臭素、シアノ、C₁₋₂-アルキル、エチニル、2-フェニル-エチニル、C₁₋₂-アルコキシ、5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、フェニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル及びアミノカルボニル（水素原子がメチル又はベンジル基と置き換わっていてもよく、かつ任意に別の水素原子がさらなるメチル基と置き換わっていてもよい）

の中から選択される基を表すこともあり、

R^eが、水素を表し、

又は、R^dが水素の場合、R^dが、シアノ、C₁₋₂-アルキル、C₁₋₂-アルコキシ、ジメチルアミノスルホニル、5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾリル、ピリミジニル、

アミノ（1若しくは2個のメチル基又は1個のベンジルカルボニル若しくはフェニルアミノカルボニル基で置換されている）、及び

アミノカルボニル（水素原子がメチル基と置き換わっていてもよく、かつ他の水素原子が任意にフェニル-(C₁₋₂-アルキル)基（該フェニル部分でシアノ基によって置換されていてもよい）と置き換わっていてもよい）

の中から選択される基を表すこともあり、

かつ

R^fが、Hを表す、前記一般式(1)の当該化合物、

そのエナンチオマー、混合物及び塩である。

【0015】

例として以下の化合物を挙げることができる。

(1){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-2-yl-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(2){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-2-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(3){[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(4){[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(5){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-2-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(6){[(6-ベンジルカルボニルアミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(7){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(8){[[5-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)-ナフタレン-1-イル]-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(9){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-フェニルエチルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(10){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(11){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフ

10

20

30

40

50

タレン-1-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホン酸、

(12){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(6-ピリミジン-2-イル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(13){[(5-(4-シアノ-ベンジルアミノカルボニル)-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(14){[(5-シアノ-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(15){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(16){[(3,5-ジブromo-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(17){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-ジメチルアミノスルホニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(18){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(19){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(20){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(21){[(3-クロロ-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(22){[(3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(23){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(24){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(25){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-3-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(26){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(27){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-シアノ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(28){[(3-ブromo-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(29){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-クロロ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(30){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(31){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(32){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-ブromo-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(33){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(7-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(34){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(35){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(36){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-エチニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-

10

20

30

40

50

メチル}-ホスホン酸、

(37){[(2-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(38){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(39){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-モノ-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(40){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル、

(41){[(3-プロモ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル、

(42){[(3-プロモ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(43){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-キノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(44){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(45){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-7-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(46){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-キノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(47){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

(48){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル、

(49){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル及び

(50){[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キナゾリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸、

並びにその塩。

【0016】

〔使用する用語及び定義〕 本発明の化合物を示すために前記及び以下に使用するいくつかの用語をさらに詳細に以下に定義する。

特に断らない限り、全ての置換基は相互に独立である。例えば1つの基に置換基として複数のC₁₋₆-アルキル基がある場合、3つのC₁₋₆-アルキル置換基の場合、相互独立に、1つがメチル、1つがn-プロピル及び1つがtert-ブチルを意味する。

置換基の構造式で片側に開いたハイフン「-」を使用している場合、このハイフンは、分子の残部への連結点と解釈される。置換基が、対応する基R^a、R^bなどと置き換わる。置換基の構造式で片側に開いたハイフンを使用していない場合、分子の残部への連結点は名称又は構造式自体から明白である。

「任意に置換されていてもよい」という用語は、本発明の範囲内では、低分子基で任意に置換されていてもよい前記基を意味する。化学的に意味があるとみなされる低分子基の例は、1~200個の原子から成る基である。好ましくは該基は、化合物の薬理学的効力に負の効果を持たない。

この発明の主題は、1個以上の水素原子、例えば1、2、3、4又は5個の水素原子が重水素と置き換わっている本発明の化合物をもその塩を含めて包含する。

本発明の範囲内の用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。特に断

10

20

30

40

50

らない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンとみなされる。

用語「 C_{1-n} -アルキル」(他の基の一部であるものを含む)は、1~n個の炭素原子を有する分岐及び非分岐アルキル基を意味する。例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル又はヘキシルが挙げられる。略語Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等。特に断らない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルは、問題の基の全ての可能な異性形を包含する。従って、例えば、プロピルはn-プロピル及びイソプロピルを含み、ブチルはイソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル等を包含する。

用語「 C_{1-n} -フルオロアルキル」(他の基の一部であるものを含む)は、1~n個の炭素原子を有し、少なくとも1個の水素原子がフッ素と置き換わっている、部分的にフッ素化された分岐及び非分岐アルキル基を意味する。このような部分的にフッ素化されたアルキル基の例として、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル及びテトラフルオロエチルが挙げられる。

10

用語「 C_{1-n} -ペルフルオロアルキル」(他の基の一部であるものを含む)は、 $F-(CF_2)_n$ 基を意味する。該基の例として、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロ-n-プロピル、ヘプタフルオロ-イソプロピル等、好ましくはトリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。

用語「 C_{2-n} -アルケニル」(他の基の一部であるものを含む)は、2~n個の炭素原子を有し、1つ以上の二重結合を含む分岐及び非分岐アルケニル基を意味する。例として、エテニル又はビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、又はヘキセニルが挙げられる。特に断らない限り、定義プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルは、問題の基の全ての可能な異性形を包含する。従って、例えば、プロペニルは1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等を包含する。

20

用語「 C_{2-n} -アルキニル」(他の基の一部であるものを含む)は、2~n個の炭素原子を有し、1つ以上の三重結合を含む分岐及び非分岐アルキニル基を意味する。例として、エチニル、プロピニル又はブチニルが挙げられる。特に断らない限り、定義プロピニル及びブチニルは、問題の基の全ての可能な異性形を包含する。従って、例えばプロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは1-、2-及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を包含する。

30

用語「 C_{3-n} -シクロアルキル」(他の基の一部であるものを含む)は、3~n個の炭素原子を有する飽和した単環式、二環式、三環式又はスピロ環式アルキル基を意味する。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルビニル、ノルボルニル、ノルカリル、アダマンチルが挙げられる。好ましくは用語 C_{3-7} -シクロアルキルは単環式アルキル基を含む。特に断らない限り、環式アルキル基は、メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノの中から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

用語「アリール」(他の基の一部であるものを含む)は、6、10又は14個の炭素原子を有する芳香環系を意味する。例として、フェニル、ナフチル、アントラセニル又はフェナントレニルが挙げられる。特に断らない限り、芳香族基は、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の中から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。好ましいアリール基はナフチル及びフェニルであり、フェニルが特に好ましい。

40

用語「ヘテロアリール」は、3個までの炭素原子が、酸素、窒素又はイオウの中から選択される1つ以上のヘテロ原子と置き換わっていてもよい5~10員単環式又は二環式芳香族ヘテロ環を意味する。前記各ヘテロ環は、任意にベンゼン環に縮合して(anellated)いてもよい。

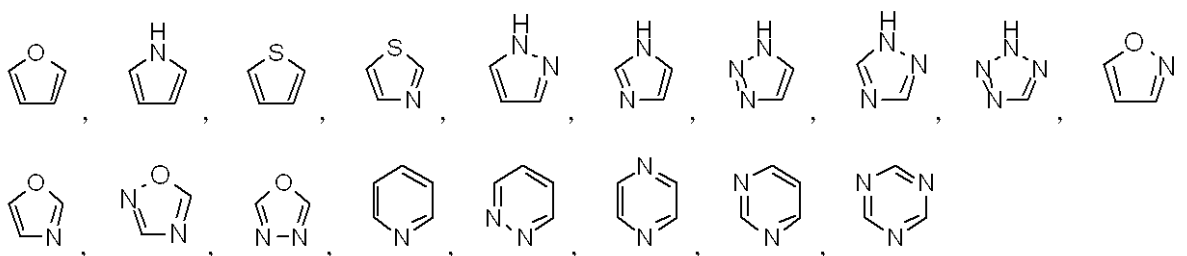
環は、炭素原子を介して、又は存在する場合は窒素原子を介して分子に結合しうる。

50

以下の基は、5員又は6員ヘテロ環式芳香族基の例である。

【 0 0 1 7 】

【 化 4 】



10

【 0 0 1 8 】

以下に5～10員二環式ヘテロアリアル環の例を挙げる：ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジン。

特に断らない限り、ヘテロ芳香族基は、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の中から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

20

好ましいヘテロアリアル基は、フラニル、チオフェニル、ピロール、1H-イミダゾール、1H-ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、[1,2,4]オキサジアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルである。

特に好ましいヘテロアリアル基は、[1,2,4]オキサジアゾール、ピリミジニル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルである。

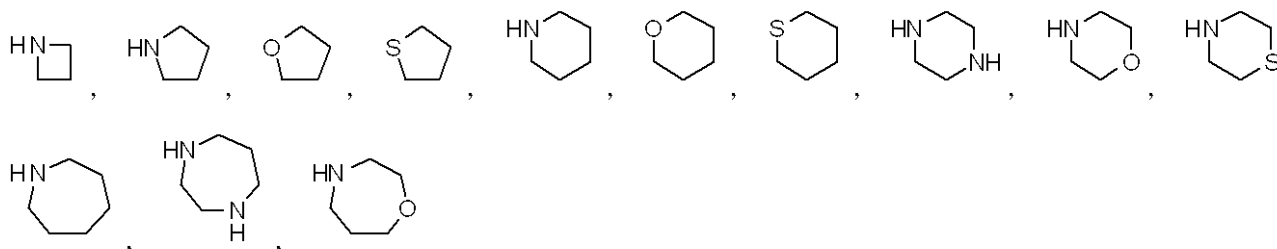
用語「ヘテロシクロアルキル」は、酸素、イオウ及び窒素、好ましくは酸素及び窒素の中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む、4員～7員、好ましくは5員～6員の飽和ヘテロ環を意味する。環は、炭素原子を介して、又は存在する場合は窒素原子を介して分子に結合しうる。

30

以下に例を挙げる。

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】



40

【 0 0 2 0 】

特に断らない限り、ヘテロ環式基は、1つ以上のオキソ基を備えうる。例えば以下の基が挙げられる。

【 0 0 2 1 】

nd Experimental Therapeutics 2005, 312, 554; US 6.312.662)。

OR^IとOR^{II}と一緒にサリチルアルコール基を表す環式ホスホン酸エステル(「シクロSal」)もホスホン酸のプロドラッグとして提案されている(C. Meier et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 8079)。

モノ-又はビス-ホスホンアミドPO(OR)(NR^{III}R^{IV})又はPO(NR^{III}R^{IV})(NR^VR^{VI}) (式中、RはH又はアリールを表し、かつ同一又は異なってよい基NR^{III}R^{IV}及びNR^VR^{VI}は、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、例えばアラニナルキルエステル又はグリシナルキルエステル基を表す)もホスホン酸プロドラッグとして記載されている(C. Ballatore et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001, 1, 1053)。ホスホンアミド及びホスホンジアミドの環式変形も考えられる。

10

ビス-POC-エステル(R^I及びR^{II}がイソプロピルオキシカルボニルオキシメチルである)及びビス-POM-エステル(R^I及びR^{II}がピバロイルオキシメチルである)も特に好ましいホスホン酸プロドラッグPO(OR^I)(OR^{II})の例として言及されている。

【0023】

鏡像異性的に純粋という表現は、本発明の範囲内では、少なくとも85%ee、好ましくは少なくとも90%ee、特に好ましくは>95%eeのエナンチオマー純度で存在する式(I)の化合物を意味する。用語ee(エナンチオマー過剰率)は技術上周知であり、キラル化合物の光学純度を表す。

本発明の目的のための用語「保護基」は、ある分子の一定の官能基を試薬による攻撃から一時的に保護して、該分子の所望位置のみを標的にするやり方で反応を遂行できるようにする当該有機基の総称と解釈する。温和な条件下で選択的に保護基を導入できなければならない、かつ計画された反応及び開裂操作の条件下で保護基は安定でなければならない、さらにラセミ化及びエピマー化をも排除すべきである。保護基は温和な条件下で開裂可能でなければならない、理想的には高収率で開裂されるべきである。適切な保護基、その導入に適した条件(溶媒、温度、持続時間など)の選択並びに保護基を除去するのに可能な手段は技術上周知である(例えばP. Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033)。

20

「有機溶媒」とは、本発明の範囲内では、他の有機物質を物理的方法で溶解させることができる有機の低分子物質を意味する。溶媒が適切であるための前提条件は、溶解させる物質も溶解される物質も、溶解プロセス中に化学的に変化してはならないということ、すなわち、その溶液の成分は、蒸留、結晶化、昇華、蒸発又は吸着などの物理的分離プロセスによって、その元の形態で回収可能でなければならない。種々の理由のため、純粋な溶媒のみならず、溶解特性を組み合わせた混合物をも使用することができる。例として、以下のものが挙げられる。

30

- ・アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール、シクロヘキサノール；
- ・グリコール、好ましくはエチレングリコール、ジエチレングリコール；
- ・エーテル/グリコールエーテル、好ましくはジエチルエーテル、tert-ブチル-メチルエーテル、ジブチルエーテル、アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノ-、ジ-、トリ-、ポリエチレングリコールエーテル；
- ・ケトン、好ましくはアセトン、ブタノン、シクロヘキサノン；
- ・エステル、好ましくは酢酸エステル、グリコールエステル；
- ・アミド及び他の窒素化合物、好ましくはジメチルホルムアミド、ピリジン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル；
- ・イオウ化合物、好ましくは二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、スルホラン；
- ・ニトロ化合物、好ましくはニトロベンゼン；
- ・ハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン、トリ-及びテトラクロロエテン、1,2-ジクロロエタン、クロロフルオロカーボン；
- ・脂肪族又は脂環式炭化水素、好ましくはベンジン、石油エーテル、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、テルペン-L；又は

40

50

・芳香族炭化水素、好ましくはベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン；

又はその対応混合物。

【0024】

一般式(I)の化合物は、例えばカルボン酸若しくはホスホン酸基などの酸性基及び／又は例えばアミノ官能などの塩基性基を含有しうる。従って一般式(I)の化合物は内部塩として、或いは医薬的に使用可能な無機酸(例えば塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸)又は有機酸(例えばマレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸など)との塩、或いは医薬的に使用可能な塩基、例えばアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩、水酸化亜鉛若しくは水酸化アンモニウム又は有機アミン(とりわけ、例えばジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン)との塩として存在しうる。式(I)のアルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩を調製するためには、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物を使用するのが好ましいが、アルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが特に好ましい。(Pharmaceutical Salts, S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19をも参照されたい。)

10

【0025】

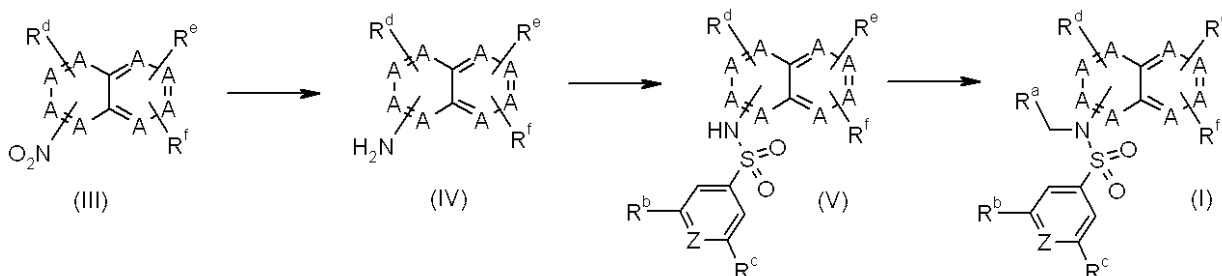
〔調製方法〕

スキーム1($R^a \sim R^d$ 、A及びZは前記定義どおり)に示す方法に従い、一般式(III)の化合物から出発して、一般式(I)の調製を行うことができる。

20

【0026】

【化7】



30

【0027】

スキーム1

ここで、一般式(III)の化合物を還元剤と反応させることによって、一般式(IV)の化合物を得る。

適切な還元剤は、例えば、木炭上パラジウム、木炭上水酸化パラジウム又はラネーニッケル等の触媒の存在下での水素であるが、触媒は木炭上パラジウムが特に好ましい。水素化は、適切な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン又は酢酸エチル、好ましくはメタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン中、0.5~7バールの圧力、好ましくは0.5~3バールの圧力で、かつ0~60の温度、好ましくは15~40の温度で行われる。例として実施例XXIIIでこの種の反応について述べる。

40

また、周囲温度~80の温度における低級アルコール溶媒、例えばメタノール又はエタノール中の二塩化スズ水和物も還元に適している。

或いは還元剤として三塩化チタンを使用してもよい。適切な溶媒は、アセトンと水の混合物である。反応は、0~60、好ましくは15~40及び酢酸アンモニウムの存在下で行われる。

一般式(IV)の化合物のスルホニル化によって一般式(V)の化合物を得る。

スルホニル化は、芳香族スルホニルクロリドを用いて塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、又は4-ジメチルアミノ-ピリジン、好ましくはピリジンの存在下で行われる。反応は、適切な溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒ

50

ドロフラン、トルエン、ピリジン、ジクロロメタン、又はクロロホルム、好ましくはジクロロメタン中で行われる。温度は0 ~ 60、好ましくは15 ~ 40 でよい。例として実施例Xでこの種の反応について述べる。

一般式(V)の化合物から、適切なメチルホスホン酸エステル誘導体によるアルキル化と、その後の遊離ホスホン酸への変換によって、 $R^a=PO(OH)_2$ の一般式(I)の化合物を得る。

適切なアルキル化剤は、脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、p-トリルスルホナート又はメチルスルホナート、好ましくはトリフルオロメチルスルホナートを含むメチルホスホン酸エステル誘導体である。アルキル化は、溶媒中、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N-メチルピロリドン又はジメチルスルホキシド、好ましくはジメチルホルムアミド中、塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム、好ましくは炭酸カリウムの存在下、かつ0 ~ 100、好ましくは15 ~ 50 の温度で行われる。例として実施例VIIIでこの種の反応について述べる。

【0028】

エチルメチルホスホナート誘導体をアルキル化剤として使用する場合、得られたエチルホスホナート $PO(OEt)_2$ を、エチル基の切断によって遊離ホスホン酸に変換することができる。好ましくはジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタン中、トリメチルシリルプロミド又はトリメチルシリルヨージドで処理することによってエチル基を切断する。例として実施例2でこの種の反応について述べる。

このようにして得られた式(I) (式中、 $R^a=PO(OH)_2$) の遊離ホスホン酸を任意にアルキル化で適切なホスホン酸エステルプロドラッグ $PO(OR')_2$ に変換することができる。遊離ホスホン酸を例えば C_{1-6} -アルキル-CO-O- C_{1-3} -アルキル-クロリド又は C_{1-6} -アルコキシ-CO-O- C_{1-3} -アルキル-クロリドと反応させる。この反応は、双極性非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、N-メチル-ピロリジン又はアセトニトリル、好ましくはアセトニトリル中、必要に応じて少量の水を添加して、0 ~ 150、好ましくは周囲温度 ~ 90 の温度にて炭酸銀及び触媒量のヨウ化カリウムの存在下で行われる。例として実施例3でこの種の反応について述べる。

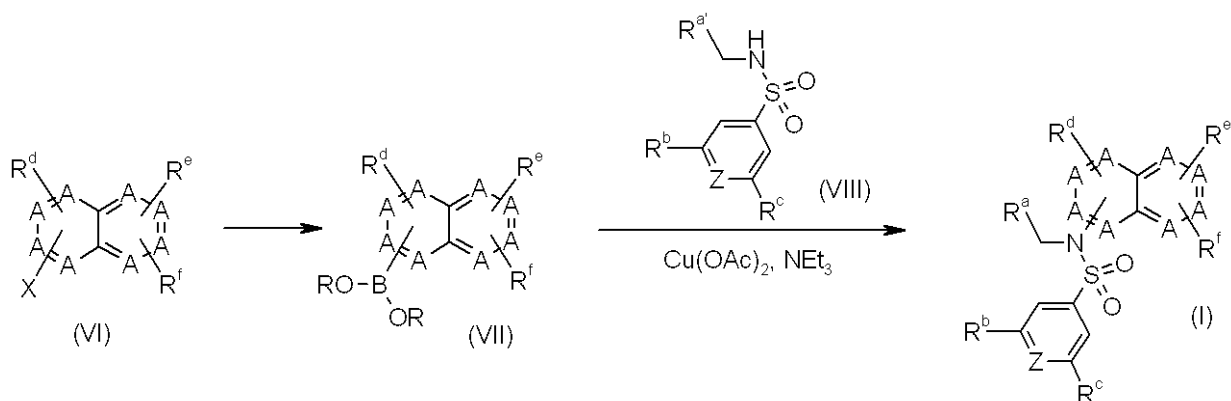
或いは式(I)の遊離ホスホン酸を例えば塩化チオニル等の塩素化剤と反応させることによってホスホン酸ジクロリドに変換してもよい。これを次に適切な溶媒中、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等の補助塩基の存在下でアミノ酸エステル誘導体と反応させて、対応するビス-ホスホンアミドを得ることができる。好適なアミノ酸エステル誘導体の例として、例えばアラニンアルキルエステル又はグリシンアルキルエステルが挙げられる。例として実施例4でこの種の反応について述べる。

【0029】

これとは別に、本発明のスキーム2に示す方法に従い、一般式(VI) (式中、Xはハロゲン又はトリフルオロメチルスルホナートを表す) の化合物から出発して一般式(I)の化合物を調製することもできる。

【0030】

【化8】



【0031】

スキーム2

Xがハロゲン、好ましくは臭素又はヨウ素である一般式(VI)の化合物を、n-ブチルリチウム、tert.-ブチルリチウム又はフェニルマグネシウムブロミド等の適切な試薬を用いた金属-ハロゲン交換によって中間体として対応する有機金属化合物に変換してからトリアルキルボラートと反応させてもよい(Boronic Acids; Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine, D. G. Hall (ed)., WILEY-VCH 2005, p. 28 ffをも参照されたい)。例として実施例Vでこの種の反応について述べる。

或いは、Xがハロゲン又はトリフルオロメチルスルホナートである式(VI)の化合物を、適切な触媒、例えばPdCl₂(dppf)、及び塩基の存在下でテトラアルコキシニホウ素化合物(RO)₂B-B(OR)₂又はジアルコキシボランHB(OR)₂と反応させて、対応するホウ素エステル(VII)を形成してよい(T. Ishiyama et al., J.Org. Chem. 1995, 60, 7508; M. Murata et al., J. Org. Chem. 1997; 62, 6458; N. Miyaura et al., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3447; M. Murata et al., J. Org. Chem. 2000; 65, 164参照)。

このようにして得られたホウ酸エステル(VII)を次に加水分解的開裂でホウ酸を遊離させた後、一般式(VIII)(式中、R^aは、例えばエチル又はベンジルエステルの形で保護されたホスホン酸基を表す)のスルホンアミドと反応させて一般式(I)の化合物を得ることができる。この反応は、便宜上、テトラヒドロフラン又はジクロロメタン等の適切な溶媒中、酢酸銅(II)及びトリエチルアミン又はピリジン等の三級アミノ塩基の存在下で行われる(D. M. T. Chan et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933)。例として実施例Iでこの種の反応について述べる。

ホスホン酸単位をベンジルエステルの形で導入する場合、遊離ホスホン酸を形成するための開裂は、好ましくは水素化分解によって、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸などの適切な溶媒中、木炭上パラジウム等の触媒の存在下、必要に応じて塩酸などの酸を添加して、0~100 の温度、好ましくは20~60 の温度、及び1~7バール、好ましくは1~3バールの水素圧下で水素を用いて行われる。例として実施例1でこの種の反応について述べる。

【0032】

出発原料として使用する一般式(III)~(VIII)の化合物は場合によっては文献公知であり、或いは文献公知の方法(実施例I~XXIV参照)又は必要に応じて保護基をさらに導入して前記方法で得られる。

前記反応において、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ又はアルキルアミノ基などの存在するいずれの反応基をも、反応後に再び切断される通常の保護基によって、反応中保護することができる。

例えば、カルボキシ基の保護基は、メチル、エチル、tert.ブチル又はベンジル基でよい。

例えば、ヒドロキシ基の保護基は、アセチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基でよい。

アミノ又はアルキルアミノの保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基でよい。

カルボキシメチル又はカルボキシエチル単位は、例えば水性溶媒中、例えば水、メタノール/水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中、好ましくはメタノール/水中、トリフルオロ酢酸、塩酸若しくは硫酸などの酸の存在下又はアルカリ金属塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウムの存在下での加水分解によって、或いは、例えばヨードトリメチルシランの存在下、0~120 の温度、好ましくは10~100 の温度で非プロトン的に切断される。

ベンジル、メトキシベンジル又はベンジロキシカルボニル基は、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸などの適切な溶媒中、木炭上パラジウム等の触媒の存

在下、必要に応じて塩酸などの酸を添加して、0~100 の温度、好ましくは20~60 の温度、及び1~7バール、好ましくは1~3バールの水素圧下で水素による水素化分解によって有利に切断される。しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸中、アニソールの存在下で切断される。

tert.-ブチル又はtert.-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸若しくは塩酸などの酸で処理することによって、又は必要に応じて塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテル等の溶媒を使用してヨードトリメチルシランで処理することによって切断される。

さらに、既に前述したように、一般式(1)の化合物の合成から得られた一般式(1)の化合物、又は中間生成物をそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割することができる。従って、例えば、cis/trans混合物をそれらのcis及びtrans異性体に分割することができる、少なくとも1つの立体中心のある化合物をそれらのエナンチオマーに分割することができる。

従って、例えば、ラセミ体として存在する、一般式(1)の化合物の合成から得られた一般式(1)の化合物、又は中間生成物をそれ自体既知の方法(Allinger N. L. 及び ElieI E. L. "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971参照)でそれらの光学対掌体に分離することができる。少なくとも2つの不斉炭素原子がある一般式(1)の化合物、又は一般式(1)の化合物の合成からの中間生成物を、それらの物理的-化学的差異に基づいて、それ自体既知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶法を利用してそれらのジアステレオマーに分割することができ、かつこれらの化合物がラセミ形で得られた場合には、上述したように、それらを引き続きエナンチオマーに分割することができる。

エナンチオマーは、好ましくはキラル相上でクロマトグラフィーによって、或いは光学的に活性な溶媒からの再結晶によって、或いはラセミ化合物と塩又は例えばエステル若しくはアミド等の誘導体を形成する光学的に活性な物質と反応させて、このようにして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物を例えばそれらの溶解度の差異に基づいて分離することによって(同時に適切な薬剤の作用によって、純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から自由な対掌体が遊離しうる)分離される。使用可能な光学的に活性な物質としては例えば光学的に活性な酸及びその活性化誘導体又は光学的に活性なアルコールが挙げられる。常用の光学的に活性な酸は、例えばD型及びL型の酒石酸若しくはジベンゾイル酒石酸、ジ-O-p-トルオイル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、ショウノウスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸である。光学的に活性なアルコールは、例えば(+)-又は(-)-メントールであってよく、アミド中の光学的に活性なアシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルであってよい。

【0033】

さらに、一般式(1)の化合物の合成から得られた式(1)の化合物、又は中間生成物をその塩、特に医薬用途のため無機又は有機酸とのその生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的のために使用しうる酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンサルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

さらに、一般式(1)の化合物の合成から得られた一般式(1)の新規化合物、又は中間生成物は、それらがカルボキシ基を含む場合、所望により、引き続きその無機又は有機塩基との塩、特に医薬用途のためその生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的に好適な塩基として、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルギニン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

【0034】

一般式(1)の化合物は、ヒト肝臓グリコーゲンホスホリラーゼ(HLGP)とタンパク質PPP1R3(グリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のG_L-サブユニット)の相互作用のインヒビターである。SPA技術(Amersham Pharmacia)に基づいた結合試験で、本化合物がタ

10

20

30

40

50

ンパク質PPP1R3と、リン酸化で活性化されたグリコーゲンホスホリラーゼとの結合に及ぼす効果を決定する。該物質の結合がグリコーゲンホスホリラーゼとタンパク質PPP1R3Bの相互作用を抑制する。全測定は、384-ウェル形式(Optiplate, Perkin Elmer)で三通り行われた。

大腸菌内で組換え技術によってヒトグリコーゲンホスホリラーゼを発現させて精製する。単離された非リン酸化HLGPをホスホリラーゼキナーゼ(200-500U/mg, P2014, Sigma)及び ^{33}P -ATP(110TBq/mmol, Hartmann Analytic)(参照:Cohen et al., Methods Enzymol. 1988, Vol 159 pp 390)を用いた標識反応で放射能標識する。結合試験では、100 μl (試験緩衝液: 5mM Tris/HCl pH 7.0、0.1mM EGTA、0.1%メルカプトエタノール)の体積中、異なる量の試験物質(最終濃度: 1nM ~ 30 μM)を周囲温度で16時間100000cpmの標識化HLGP、375 μg のストレプトアビジン-SPAビーズ(RPNQ 0007, Amersham Pharmacia)、0.1 μg のGL-ペプチド(ビオチン-FPEWPSYLGYEKLGPPY)とインキュベートする。5分間500gで遠心分離させた後、プレート測定する(Topcount, Packard)。測定されたcpm値を用いて、指定された IC_{50} 値を計算する。該ペプチドの非存在下で基底値を決定し、試験物質の非存在下で最大値を決定する。

実施例に記載の一般式(1)の化合物は、30nM ~ 10 μM の範囲の IC_{50} 値を有する。

【0035】

〔適応症の範囲〕

グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のGL-サブユニットとの相互作用を抑制する能力に鑑みて、本発明の一般式(1)の化合物及びその対応する医薬的に許容しうる塩は、理論的に、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のGL-サブユニットとの相互作用を阻害することによって影響されうる全ての当該状態又は疾患を治療及び/又は予防的に治療するのに適する。従って、本発明の化合物は、疾患、特に代謝障害、又は状態、例えば1型及び2型糖尿病、糖尿病合併症(例えば網膜症、腎障害又は神経障害、糖尿病性足病変、潰瘍、大血管障害)、代謝性アシドーシス又はケトーシス、反応性低血糖、高インスリン血症、グルコース代謝障害、インスリン抵抗性、代謝症候群、異なる起源の異脂肪血症(dyslipidaemias)、アテローム性動脈硬化症と関連疾患、肥満症、高血圧、慢性心不全、水腫及び高尿酸血症の予防又は治療に特に適している。これらの物質は、細胞変性、例えば膵臓細胞のアポトーシス又は壊死を予防するのにも適している。本物質は、膵臓細胞の機能性を向上又は回復させるのにも適し、膵臓細胞の数と大きさを増やすのにも適している。本発明の化合物を利尿薬又は血圧降下薬として使用することもでき、急性腎不全の予防及び治療に好適である。

特に、本発明の化合物は、その生理学的に許容しうる塩を含め、糖尿病、特に1型及び2型糖尿病、及び/又は糖尿病合併症の予防又は治療に適している。

【0036】

治療又は予防に対応する活性を達成するために必要な薬用量は通常、投与する予定の化合物、患者、病気又は状態の性質と重大さ及び投与の方法と頻度によって決まり、患者の医師が決定することである。便宜上、薬用量は、静脈内経路で0.1 ~ 1000mg、好ましくは0.5 ~ 500mg、また経口経路で1 ~ 1000mg、好ましくは10 ~ 500mgであってよく、各場合、1日1 ~ 4回投与する。この目的のため、本発明に従って調製された式(1)の化合物を、必要に応じて他の活性物質と共に、1種以上の不活性な通常の担体及び/又は希釈剤、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセリン、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリアルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪性物質、例えば硬質脂肪又はその適切な混合物と共に配合して、通常のカレックス製剤(galenic preparation)、例えばブレーン若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤又は座剤を製造することができる。

【0037】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、特に上記疾患及び状態の治療及び／又は予防のため、他の活性物質と併用してもよい。このような併用に適した他の活性物質として、特に、言及した適応症の1つについて本発明のグリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のG_Lサブユニットとの相互作用のインヒビターの治療効果を増強し、及び／又は本発明のグリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のG_Lサブユニットとの相互作用のインヒビターの薬用量を減らすことができる当該活性物質が挙げられる。このような併用に属する好適な治療薬として、例えば、抗糖尿病薬、例えばメトホルミン、スルホニル尿素(例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド)、ナテグリニド、レパグリニド、チアゾリジンジオン(例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン)、PPAR- γ -アゴニスト(例えばGI 262570)及びアンタゴニスト、PPAR- α -モジュレーター(例えばKRP 297)、 α -グルコシダーゼインヒビター(例えばミグリトール、アカルボース、ボグリボース)、DPPIVインヒビター(例えばシタグリブチン(sitagliptine)、ビルダグリブチン(vildagliptine))、SGLT2-インヒビター、 β -2-アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体(例えばエキセンデイン-4)又はアミリンが挙げられる。併用相手として好適な他の活性物質は、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓内の調節が解除されたグルコース生成に影響する物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼのインヒビター、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルカゴン受容体アンタゴニスト及びホスホエノールビルパートカルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成酵素キナーゼ又はビルパートデヒドロキナーゼのインヒビター、高脂血症治療薬、例えばHMG-CoA-レダクターゼインヒビター(例えばシムバスタチン、アトルバスタチン)、フィブラート系薬剤(ベザフィブラート、フェノフィブラート等)、ニコチン酸とその誘導体、PPAR- γ -アゴニスト、PPAR- α -アゴニスト、ACATインヒビター(例えばアバシミベ(avasimibe))又はコレステロール吸収インヒビター、例えば、エゼチミベ、胆汁酸結合物質、例えば、コレステラミン、回腸の胆汁酸輸送のインヒビター、HDLを増加させる化合物、例えばCETPインヒビター若しくはABC1レギュレーター又は肥満を治療するための活性物質、例えばシブトラミン若しくはテトラヒドロリポスタチン、デクスフェンフルアミン、アキソキン(axokine)、カンナビノイド1受容体のアンタゴニスト、MCH-1受容体アンタゴニスト、MC4受容体アゴニスト、NPY5若しくはNPY2アンタゴニスト又は β -3-アゴニスト、例えばSB-418790若しくはAD-9677及び5HT_{2c}受容体のアゴニストである。

10

20

30

40

50

【0038】

さらに、高血圧、慢性心不全又はアテローム性動脈硬化症に影響を与える薬物、例えばA-IIアンタゴニスト又はACEインヒビター、ECEインヒビター、利尿薬、 β -ブロッカー、Ca²⁺-アンタゴニスト、中枢性高血圧治療薬、 α -2-アドレナリン受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼのインヒビター、血小板凝集インヒビター等又はその組合せとの併用も好適である。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストの例は、カンデサルタンシレキセチル、カリウムロサルタン、エプロサルタンメシラート、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、メドキシミル、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等である。アンギオテンシンII受容体アンタゴニストは、高血圧及び糖尿病合併症の治療又は予防のためには、好ましくはヒドロクロロチアジド等の利尿薬と併用されることが多い。

尿酸合成インヒビター又は尿酸排泄薬(uricosurics)との併用は、痛風の治療又は予防に適する。

糖尿病合併症の治療又は予防のため、GABA-受容体アンタゴニスト、Na-チャネルブロッカー、トピラマート、タンパク質-キナーゼCインヒビター、終末糖化産物インヒビター又はアルドースレダクターゼインヒビターと併用することができる。

上記併用相手の薬用量は通常、一般的に推奨される最低用量の1/5から一般的に推奨される用量の1/1までである。

【0039】

従って、別の態様では、この発明は、グリコーゲンホスホリラーゼaとグリコーゲン関

連タンパク質ホスファターゼ1(PP1)のG_Lサブユニットとの相互作用を阻害することによって影響されうる疾患又は状態の治療又は予防に適した医薬組成物を調製するため、併用相手として上記活性物質の少なくとも1種と組み合わせた本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩の使用に関する。これらの疾患又は状態は、好ましくは代謝障害、特に上記疾患又は状態の1つ、最も特に糖尿病又は糖尿病合併症である。

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩と別の活性物質との併用は、同時又は時差的に、特に短い時間間隔内で行われる。同時に投与する場合、2種の活性物質と一緒に患者に与え；時差的に使用する場合、2種の活性物質を12時間以内、特に6時間以内で患者に与える。

結果として、別の態様では、この発明は、本発明の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と、併用相手として上述した活性物質の少なくとも1種とを、必要に応じて1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む医薬組成物に関する。

従って、例えば、本発明の医薬組成物は、本発明の式(1)の化合物又は該化合物の生理学的に許容しうる塩と、少なくとも1種のアンギオテンシンII受容体アンタゴニストとを、必要に応じて1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と共に含む。

本発明の化合物、又はその生理学的に許容しうる塩の1つ、及びそれらと併用すべき追加の活性物質が両方とも1つの製剤、例えば錠剤又はカプセル剤中に一緒に存在してよく、或いは2つの同一又は異なる製剤中に、例えばいわゆるキットのパーツ(kit-of-parts)として別々に存在してもよい。

以下の実施例は、本発明を説明することを意図しており、本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0040】

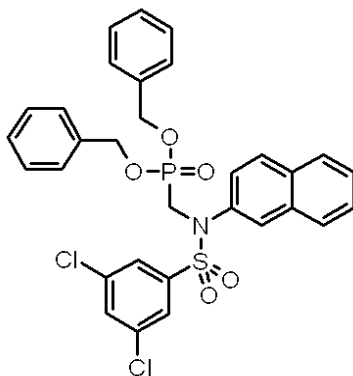
〔出発化合物の調製〕

(実施例1)

ジベンジル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-2-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0041】

【化9】



【0042】

89mgの2-ナフタレンボロン酸を8mlのテトラヒドロフラン中の130mgのジベンジル[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-メチル]-ホスホナートと100mgの分子ふるい(4)の混合物に加える。次に47mgの酢酸銅(II)と72μlのトリエチルアミンを加え、反応混合物を周囲温度で24時間攪拌する。仕上げのため、反応混合物をろ過する。フィルターケーキをテトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を真空中でエバポレートする。フラスコ残渣を濃アンモニア水溶液と塩化メチレンの間で分配する。水相を塩化メチレンで抽出し、混ぜ合わせた有機相を1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。粗生成物をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーで精製する。

収量：72mg(理論の44%)

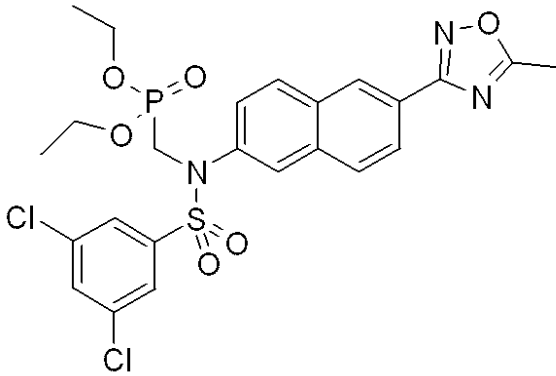
質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 626 [M+H]⁺

実施例Iと同様に以下の化合物を得る。

(1) ジエチル ([(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-2-イル]アミノ]-メチル)-ホスホナート

【0043】

【化10】



10

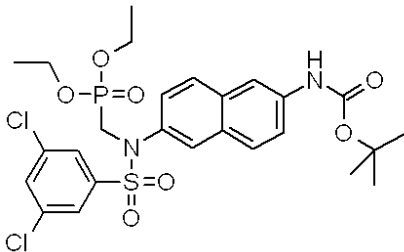
【0044】

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 584, 586, 588 [M+H]⁺

(2) ジエチル {[6-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0045】

【化11】



30

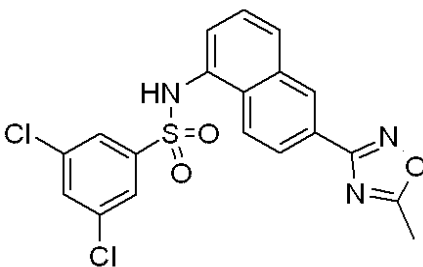
【0046】

R_f 値: 0.48(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

(3) 3,5-ジクロロ-N-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-フェニルスルホンアミド

【0047】

【化12】



40

【0048】

(塩化メチレン中で反応を行う。)

【0049】

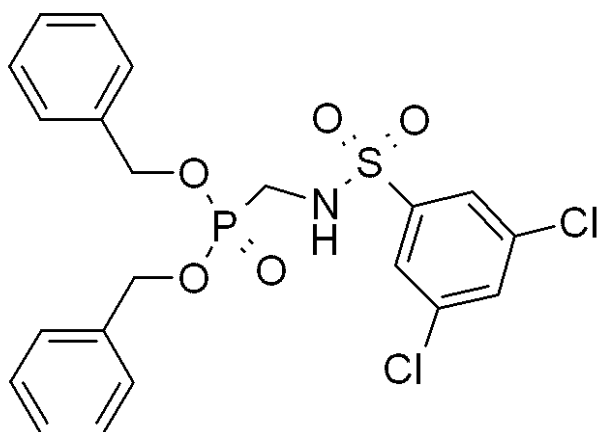
(実施例II)

ジベンジル [(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-メチル]-ホスホナート

50

【 0 0 5 0 】

【 化 1 3 】



10

【 0 0 5 1 】

10mlのテトラヒドロフラン中の2.00gのジベンジル[(トリチル-アミノ)-メチル]-ホスホナートの混合物をジオキサン中の4N塩酸1.87mlと混合し、周囲温度で3時間撹拌する。次に回転式エバポレーターを用いて真空中で溶媒を蒸留する。フラスコ残渣を酢酸エチルと撹拌し、吸引ろ過して20mlのテトラヒドロフランに取る。次に9.37mlの1N水酸化ナトリウム溶液を加え、氷浴で冷却しながら10mlのテトラヒドロフラン中の1.10gの3,5-ジクロロフェニルスルホニルクロリドの溶液を滴下する。反応混合物を0 でさらに2時間撹拌してから周囲温度に戻して真空中でエバポレートする。フラスコ残渣を希塩酸と酢酸エチルの間で分配する。水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。粗生成物をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーで精製する。

20

収量：130mg(理論の7%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=498, 500, 502 [M-H]⁺

【 0 0 5 2 】

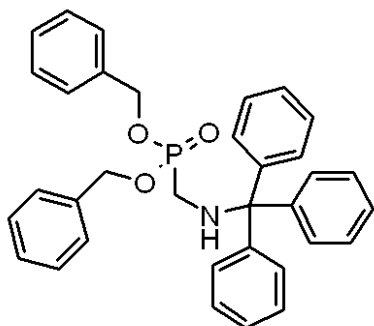
(実施例III)

30

ジベンジル[(トリチル-アミノ)-メチル]-ホスホナート

【 0 0 5 3 】

【 化 1 4 】



40

【 0 0 5 4 】

20mlのトルエン中の1.00gのトリチルアミンの混合物を127mgのパラホルムアルデヒド及び50 μlの酢酸と混合して80 で1時間撹拌する。次に0.8mlの亜リン酸ジベンジルを加えて反応混合物を3時間還流させる。次に200 μlのトリエチルアミンを加え、回転式エバポレーターを用いて真空中で反応混合物をエバポレートする。フラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：2.00g(理論の97%)

50

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=534 [M+H]⁺

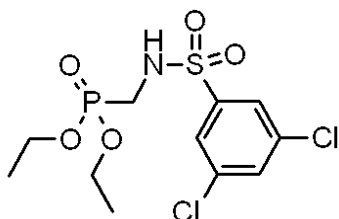
【 0 0 5 5 】

(実施例IV)

ジエチル [(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-メチル]-ホスホナート

【 0 0 5 6 】

【 化 1 5 】



10

【 0 0 5 7 】

氷浴で冷却しながら80mlのテトラヒドロフラン中5.00gのジエチル(アミノメチル)ホスホナート-モノオキサートに58.33mlの1N水酸化ナトリウム溶液を加える。次に100mlのテトラヒドロフラン中5.73gの3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルクロリドの溶液を1時間以内で滴下する。反応混合物を0 でさらに2時間攪拌してから周囲温度に戻して希塩酸でpH4に調整する。回転式エバポレーターを用いて真空中で溶媒を蒸留し、フラスコ残渣を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。粗生成物をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーで精製する。

20

収量: 3.10g(理論の42%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=376, 378, 380 [M+H]⁺

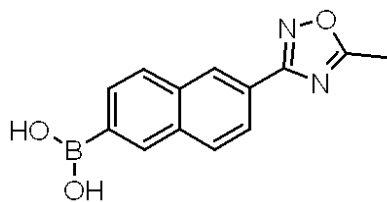
【 0 0 5 8 】

(実施例V)

[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-2-イル]-ボロン酸

【 0 0 5 9 】

【 化 1 6 】



30

【 0 0 6 0 】

15mlのテトラヒドロフラン中1.00gの3-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾールに-78 で4.76mlのn-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中1.6M)を滴下する。反応混合物を-78 でさらに1時間攪拌してから1.94mlのトリメチルボラートを滴下する。次に反応混合物を周囲温度に戻し、この温度で一晩攪拌する。次に氷浴で冷却しながら9mlの1N塩酸を加える。周囲温度で10分後、回転式エバポレーターを用いて真空中でテトラヒドロフランを蒸留し、フラスコ残渣を酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。粗生成物をジイソプロピルエーテルと攪拌し、吸引ろ過して乾燥させる。

40

収量: 510mg(理論の58%)

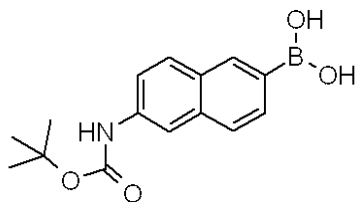
質量スペクトル(ESI⁻): m/z=253 [M-H]⁻

実施例Vと同様に以下の化合物を得る。

(1) [6-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-ナフタレン-2-イル]-ボロン酸

【 0 0 6 1 】

【化 1 7】



【 0 0 6 2】

(トリイソプロピルボラートを用いて調製する。)

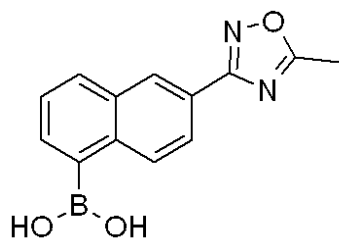
質量スペクトル(ESI⁻): m/z=286 [M-H]⁻

10

(2) 6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-ボロン酸

【 0 0 6 3】

【化 1 8】



20

【 0 0 6 4】

(tert.-ブチルリチウムを用いて調製する)

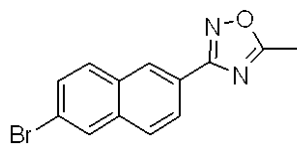
【 0 0 6 5】

(実施例VI)

3-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール

【 0 0 6 6】

【化 1 9】



30

【 0 0 6 7】

6.11mlの無水酢酸を30mlの2,4,6-トリメチルピリジン中の4.40gの6-ブロモ-N-ヒドロキシ-ナフタレン-2-カルボキサミジンに加える。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌してから4時間130℃に加熱する。反応が終了した後、混合物を真空中でエバポレートし、フラスコ残渣を酢酸エチル及び石油エーテルと攪拌し、吸引ろ過して乾燥させる。

収量: 3.80g(理論の79%)

質量スペクトル(EI): m/z=288, 290 [M]⁺

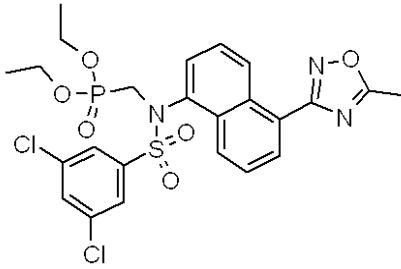
実施例VIと同様に以下の化合物を得る。

(1) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホナート

40

【 0 0 6 8】

【化 2 0】



【 0 0 6 9】

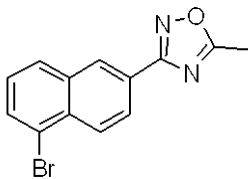
R_f 値 : 0.52 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=584, 586, 588 [M+H]^+$

(2) 3-(5-プロモ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール

【 0 0 7 0】

【化 2 1】



【 0 0 7 1】

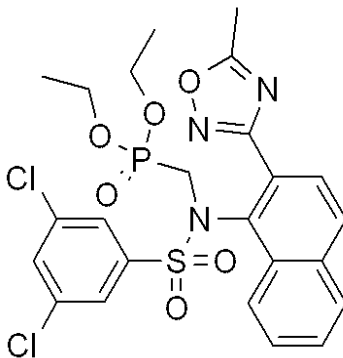
R_f 値 : 0.75 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=289, 291 [M+H]^+$

(3) ジエチル ({(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[2-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ} -メチル) -ホスホナート

【 0 0 7 2】

【化 2 2】



【 0 0 7 3】

R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=584, 586, 588 [M+H]^+$

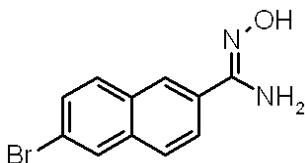
【 0 0 7 4】

(実施例VII)

6-プロモ-N-ヒドロキシ-ナフタレン-2-カルボキサミジン

【 0 0 7 5】

【化 2 3】



10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

2.48gのヒドロキシカルバミン塩酸塩と5.68mlのトリエチルアミンを100mlのエタノール中の4.10gの6-ブロモ-2-シアノ-ナフタレンに加え、反応混合物を4時間還流させる。周囲温度に冷ました後、回転式エバポレーターを用いて真空中で溶媒を蒸留し、フラスコ残渣を水と酢酸エチルの間で分配する。水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。

収量：4.40g(理論の94%)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=265, 267 [M+H]⁺

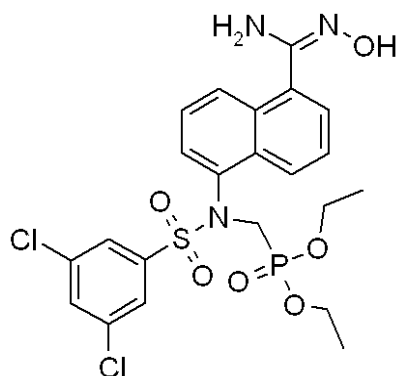
実施例VIIと同様に以下の化合物を得る。

(1) ジエチル ({{(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホナート

10

【 0 0 7 7 】

【 化 2 4 】



20

【 0 0 7 8 】

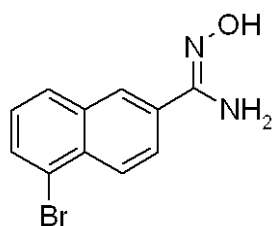
R_f 値：0.25(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=560, 562, 564 [M+H]⁺

(2) 5-ブロモ-N-ヒドロキシ-ナフタレン-2-カルボキサミジン

【 0 0 7 9 】

【 化 2 5 】



30

【 0 0 8 0 】

R_f 値：0.54(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

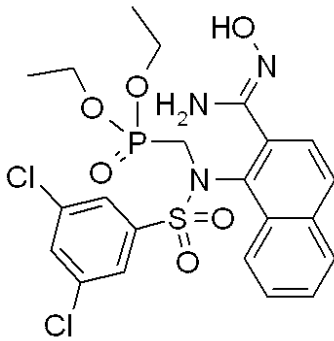
質量スペクトル(ESI⁺)：m/z=265, 267 [M+H]⁺

(3) ジエチル ({{(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[2-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホナート

40

【 0 0 8 1 】

【化 2 6】



10

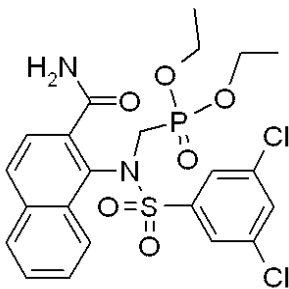
【 0 0 8 2】

R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

(4) ジエチル {[(2-アミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 0 8 3】

【化 2 7】



20

【 0 0 8 4】

R_f 値 : 0.16 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z =545, 547, 549 [M+H]⁺

【 0 0 8 5】

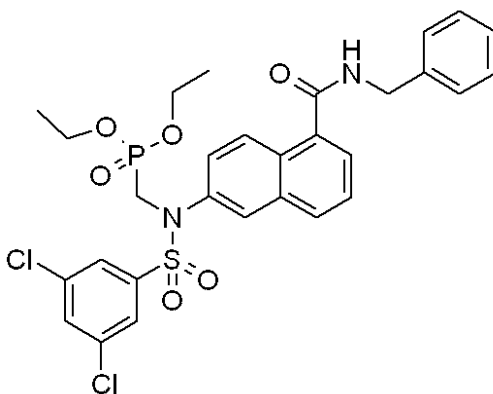
(実施例VIII)

ジエチル {[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

30

【 0 0 8 6】

【化 2 8】



40

【 0 0 8 7】

4mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の200mgの6-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-ベンジルアミド、180mgのジエチルホスホノメチルトリフラート (Tetrahedron Letters 1986, 27, 1477と同様に調製した) 及び100mgの炭酸カリウムの混合物を周囲温度で3時間攪拌する。次にそれを酢酸エチルと混合し、水と飽和塩化

50

ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(40:60 0:100)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：200mg(理論の76%)

R_f 値：0.20(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=635, 637, 639 [M+H]^+$

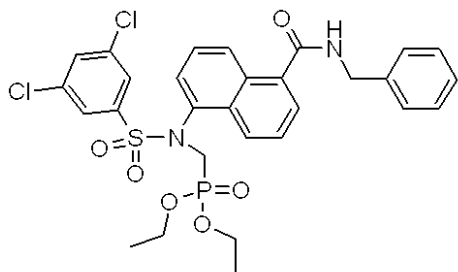
実施例VIIIと同様に以下の化合物を得る。

(1) ジエチル {[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0088】

10

【化29】



【0089】

20

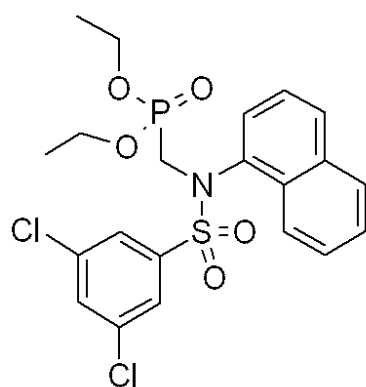
R_f 値：0.55(シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=652, 654, 656 [M+NH_4]^+$

(2) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0090】

【化30】



30

【0091】

R_f 値：0.28(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

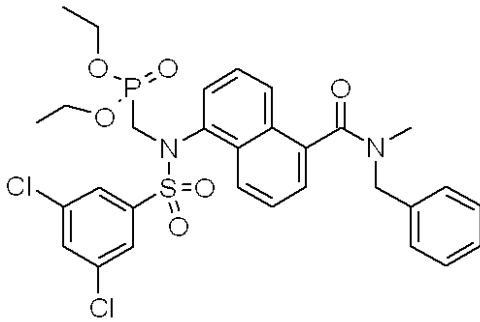
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=502, 504, 506 [M+H]^+$

40

(3) ジエチル {[[5-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0092】

【化 3 1】



10

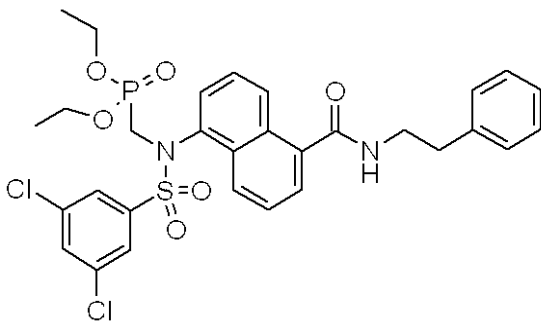
【 0 0 9 3 】

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=649, 651, 653 [M+H]⁺

(4) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-フェニルエチルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 0 9 4 】

【化 3 2】



20

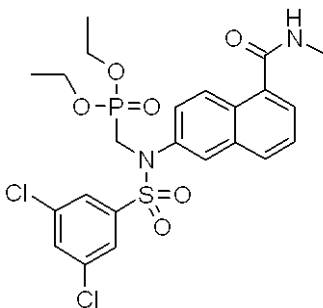
【 0 0 9 5 】

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=649, 651, 653 [M+H]⁺

(5) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 0 9 6 】

【化 3 3】



40

【 0 0 9 7 】

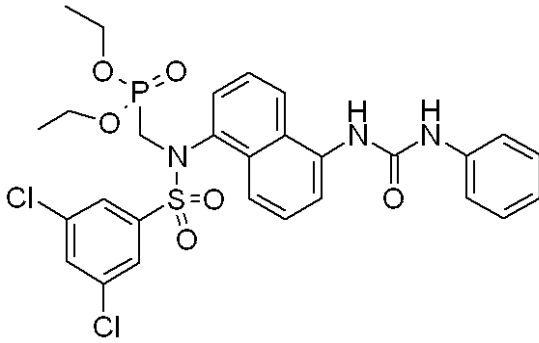
R_f 値 : 0.20 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=659, 661, 663 [M+H]⁺

(6) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 0 9 8 】

【化 3 4】



10

【 0 0 9 9】

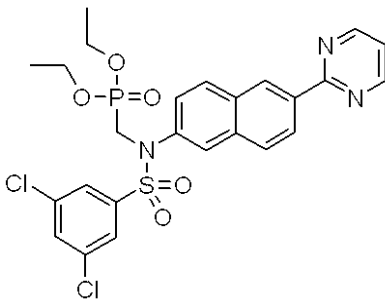
R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 636, 638, 640 [M+H]⁺

(7) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル) - (6-ピリミジン-2-イル-ナフタレン-2-イル) - アミノ } - メチル } - ホスホナート

【 0 1 0 0】

【化 3 5】



20

【 0 1 0 1】

R_f 値 : 0.20 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 580, 582, 584 [M+H]⁺

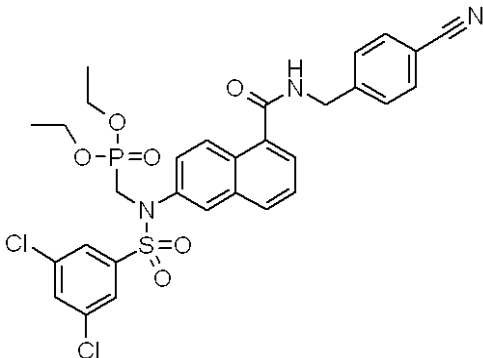
30

【 0 1 0 2】

(8) ジエチル {[(5- (4-シアノ-ベンジルアミノカルボニル) - ナフタレン-2-イル) - (3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル) - アミノ } - メチル } - ホスホナート

【 0 1 0 3】

【化 3 6】



40

【 0 1 0 4】

R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 660, 662, 664 [M+H]⁺

【 0 1 0 5】

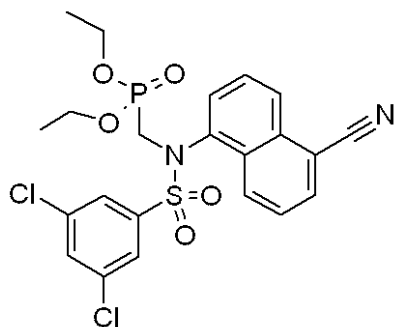
(9) ジエチル {[(5-シアノ-ナフタレン-1-イル) - (3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル) - ア

50

ミノ]-メチル}-ホスホナート

【0106】

【化37】



10

【0107】

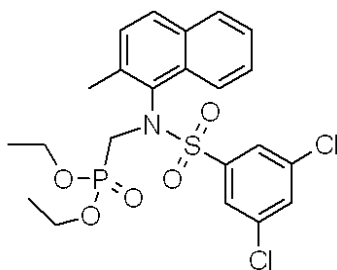
R_f 値：0.40(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=527, 529, 531 [M+H]^+$

(10) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0108】

【化38】



20

【0109】

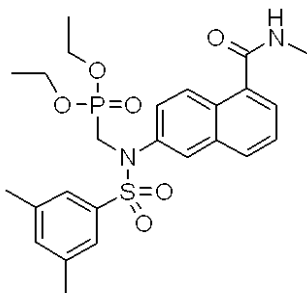
R_f 値：0.30(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=516, 518, 520 [M+H]^+$

(11) ジエチル {[(3,5-ジメチル-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0110】

【化39】



30

40

【0111】

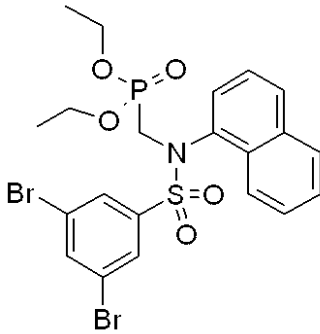
R_f 値：0.10(シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=519 [M+H]^+$

(12) ジエチル {[(3,5-ジブロモ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0112】

【化 4 0】



10

【 0 1 1 3】

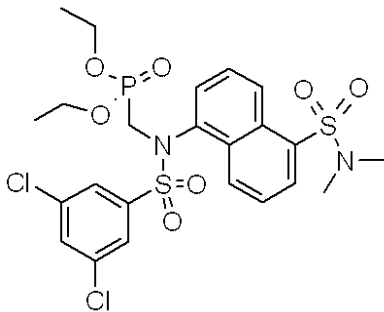
R_f 値 : 0.52 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =590, 592, 594 [M+H]⁺

(13) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-ジメチルアミノスルホニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 1 4】

【化 4 1】



20

【 0 1 1 5】

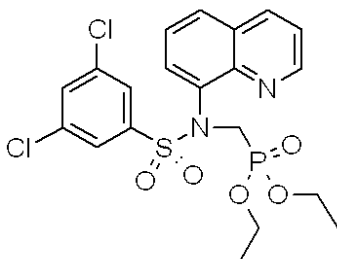
R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =609, 611, 613 [M+H]⁺

(14) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 1 6】

【化 4 2】



40

【 0 1 1 7】

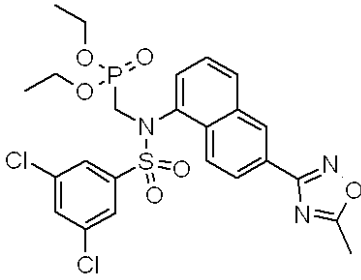
R_f 値 : 0.54 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =503, 505, 507 [M+H]⁺

(15) ジエチル {(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル}-ホスホナート

【 0 1 1 8】

【化 4 3】

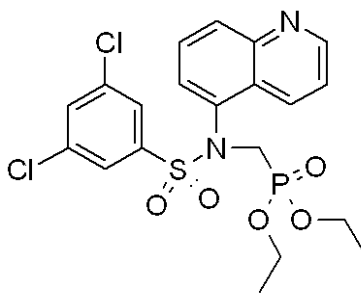


【 0 1 1 9】

(16) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 2 0】

【化 4 4】



【 0 1 2 1】

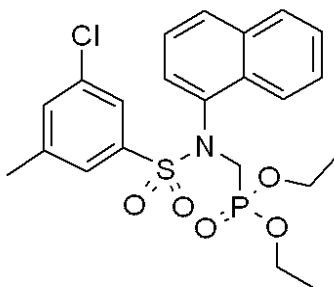
R_f 値 : 0.32 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI^+) : $m/z=503, 505, 507 [M+H]^+$

(17) ジエチル {[(3-クロロ-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 2 2】

【化 4 5】



【 0 1 2 3】

R_f 値 : 0.43 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル (ESI^+) : $m/z=482, 484 [M+H]^+$

(18) ジエチル {[(3,5-ジメチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 2 4】

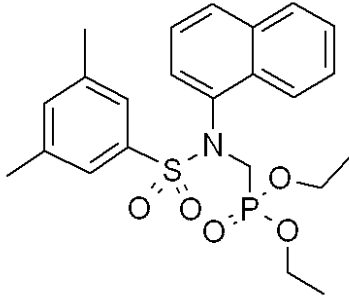
10

20

30

40

【化 4 6】



10

【 0 1 2 5】

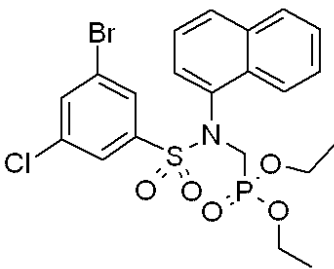
R_f 値：0.35(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=462$ $[M+H]^+$

(19) ジエチル {[(3-プロモ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 2 6】

【化 4 7】



20

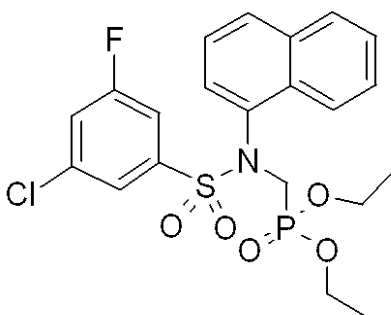
【 0 1 2 7】

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=546, 548, 540$ $[M+H]^+$

(20) ジエチル {[(3-クロロ-5-フルオロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 2 8】

【化 4 8】



40

【 0 1 2 9】

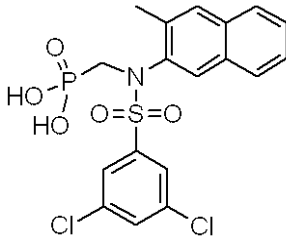
R_f 値：0.30(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=486, 488$ $[M+H]^+$

(21) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 3 0】

【化 4 9】



【 0 1 3 1】

R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

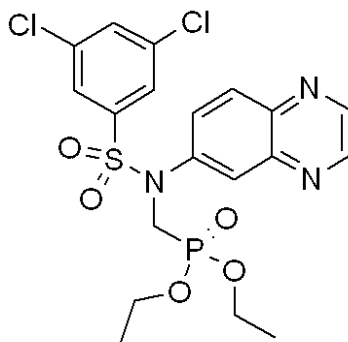
10

質量スペクトル (ESI⁺): m/z =516, 518, 520 [M+H]⁺

(22) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 3 2】

【化 5 0】



20

【 0 1 3 3】

R_f 値 : 0.67 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=9:1)

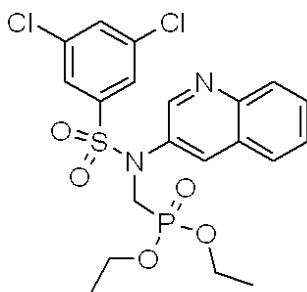
質量スペクトル (ESI⁺): m/z =504, 506, 508 [M+H]⁺

(23) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-3-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

30

【 0 1 3 4】

【化 5 1】



40

【 0 1 3 5】

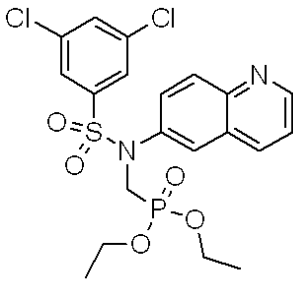
R_f 値 : 0.58 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z =503, 505, 507 [M+H]⁺

(24) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 3 6】

【化 5 2】



【 0 1 3 7】

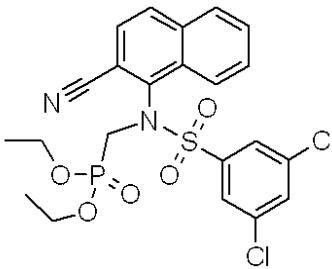
10

R_f 値 : 0.61 (シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール=9:1)

(25) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-シアノ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 3 8】

【化 5 3】



20

【 0 1 3 9】

R_f 値 : 0.22 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

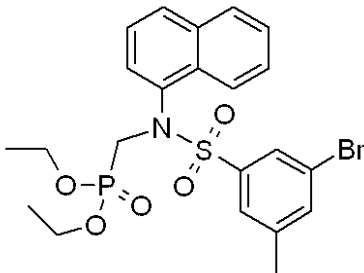
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=527, 529, 531$ [$M+H$] $^+$

(26) ジエチル {[(3-ブromo-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 4 0】

【化 5 4】

30



【 0 1 4 1】

40

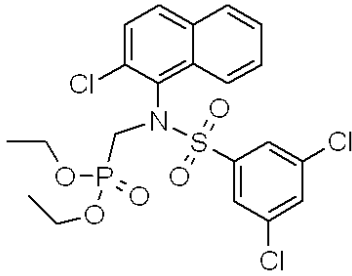
R_f 値 : 0.22 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=526, 528$ [$M+H$] $^+$

(27) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-クロロ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 4 2】

【化 5 5】



【 0 1 4 3】

10

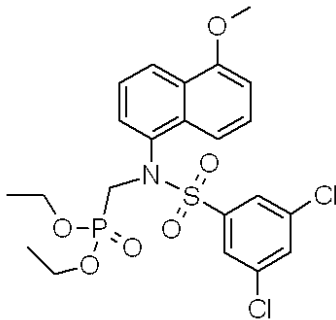
R_f 値 : 0.33 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=536, 538, 540, 542$ $[M+H]^+$

(28) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 4 4】

【化 5 6】



20

【 0 1 4 5】

R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

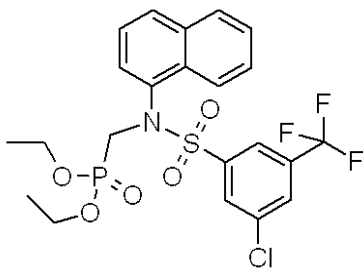
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=532, 534, 536$ $[M+H]^+$

(29) ジエチル {[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

30

【 0 1 4 6】

【化 5 7】



40

【 0 1 4 7】

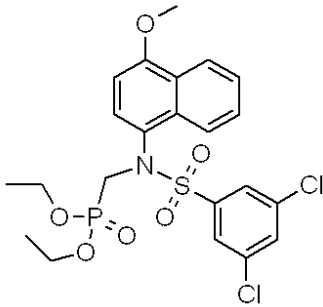
R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=536, 538$ $[M+H]^+$

(30) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 4 8】

【化 5 8】



10

【 0 1 4 9】

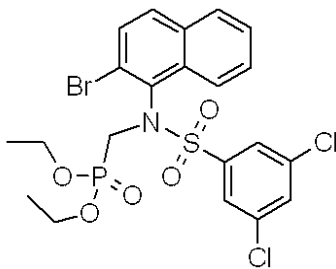
R_f 値：0.78(シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=532, 534, 536 [M+H]^+$

(31) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-ブromo-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 5 0】

【化 5 9】



20

【 0 1 5 1】

R_f 値：0.40(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

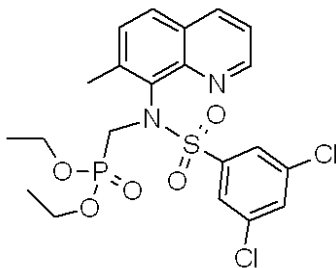
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=580, 582, 584, 586 [M+H]^+$

(32) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(7-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

30

【 0 1 5 2】

【化 6 0】



40

【 0 1 5 3】

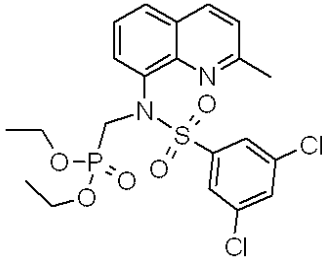
R_f 値：0.78(シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=517, 519, 521 [M+H]^+$

(33) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 5 4】

【化 6 1】



【 0 1 5 5】

10

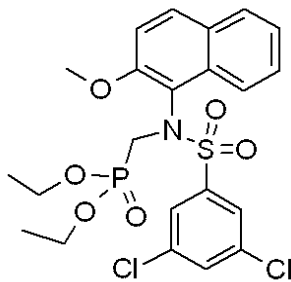
R_f 値 : 0.75 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=517, 519, 521 [M+H]^+$

(34) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 5 6】

【化 6 2】



20

【 0 1 5 7】

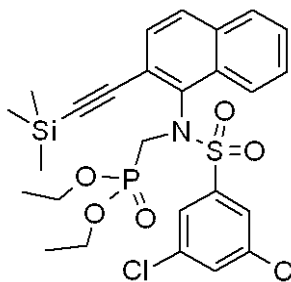
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=532, 534, 536 [M+H]^+$

(35) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-トリメチルシリルエチニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 5 8】

【化 6 3】

30



【 0 1 5 9】

40

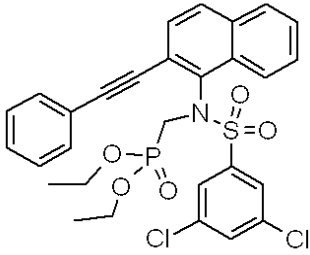
R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=598, 600, 602 [M+H]^+$

(36) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-フェニルエチニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 6 0】

【化 6 4】



【 0 1 6 1】

10

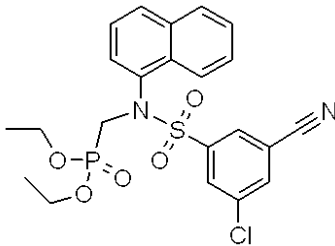
R_f 値 : 0.64 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=602, 604, 606 [M+H]^+$

(37) ジエチル {[(3-クロロ-5-シアノ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 6 2】

【化 6 5】



20

【 0 1 6 3】

R_f 値 : 0.20 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

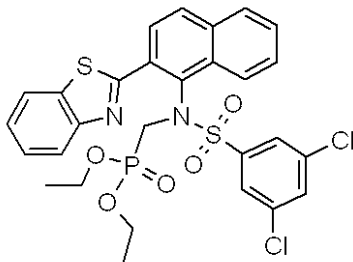
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=493, 495 [M+H]^+$

(38) ジエチル {[(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 6 4】

【化 6 6】

30



【 0 1 6 5】

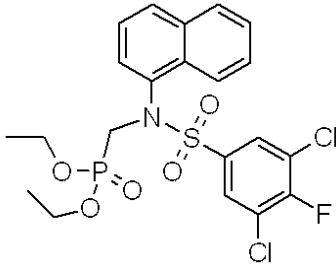
40

R_f 値 : 0.35 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

(39) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 6 6】

【化 6 7】



【 0 1 6 7】

10

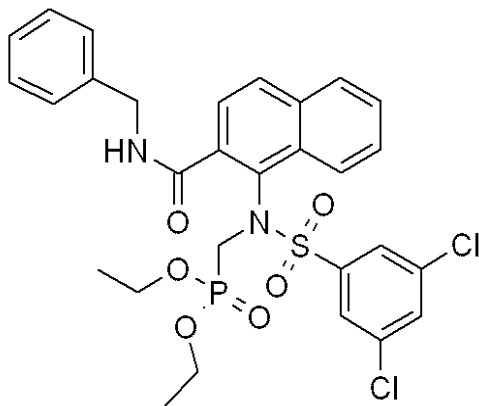
R_f 値 : 0.28 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル (ESI^+): $m/z=520, 522, 524 [M+H]^+$

(40) ジエチル {[(2-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 6 8】

【化 6 8】



20

【 0 1 6 9】

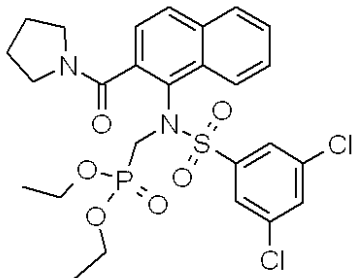
30

R_f 値 : 0.25 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

(41) ジエチル {[(2-ピロリジン-1-イルカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 7 0】

【化 6 9】



40

【 0 1 7 1】

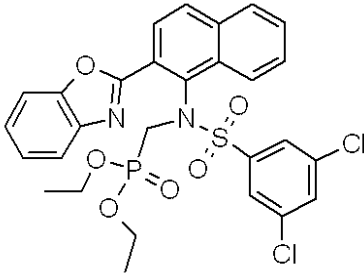
R_f 値 : 0.10 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル (ESI^+): $m/z=599, 601, 603 [M+H]^+$

(42) ジエチル {[(2-ベンゾオキサゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 7 2】

【化 7 0】



【 0 1 7 3】

10

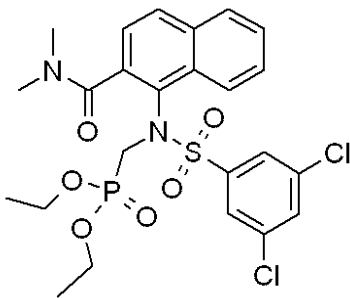
R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=98:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=619, 621, 623 [M+H]^+$

(43) ジエチル {[(2-ジメチルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 7 4】

【化 7 1】



20

【 0 1 7 5】

R_f 値 : 0.45 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

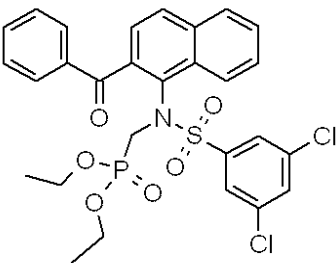
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=573, 575, 577 [M+H]^+$

(44) ジエチル {[(2-フェニルカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

30

【 0 1 7 6】

【化 7 2】



40

【 0 1 7 7】

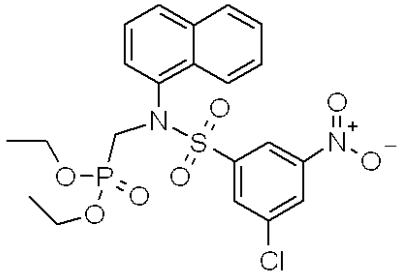
R_f 値 : 0.35 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=98:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=606, 608, 610 [M+H]^+$

(45) ジエチル {[(3-クロロ-5-ニトロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 7 8】

【化 7 3】



【 0 1 7 9 】

10

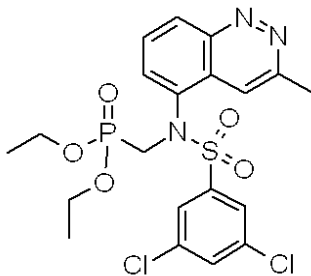
R_f 値 : 0.20 (シリカゲル, シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=513, 515 [M+H]^+$

(46) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-シンノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 8 0 】

【化 7 4】



20

【 0 1 8 1 】

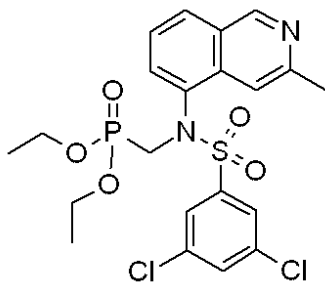
R_f 値 : 0.18 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=98:2)

(47) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-イソキノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 8 2 】

【化 7 5】

30



【 0 1 8 3 】

40

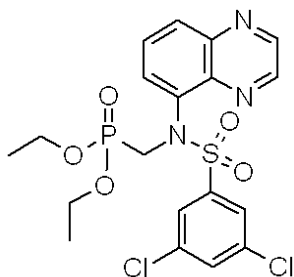
R_f 値 : 0.35 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=517, 519, 521 [M+H]^+$

(48) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 8 4 】

【化 7 6】



【 0 1 8 5】

10

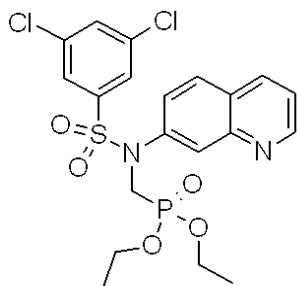
R_f 値 : 0.75 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=504, 506, 508 [M+H]^+$

(49) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-7-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 8 6】

【化 7 7】



20

【 0 1 8 7】

R_f 値 : 0.30 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=98:2)

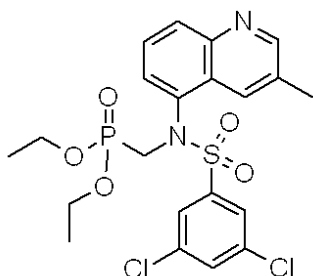
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=503, 505, 507 [M+H]^+$

(50) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-キノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 8 8】

30

【化 7 8】



【 0 1 8 9】

40

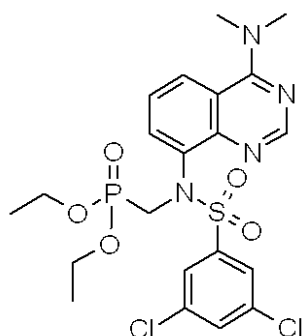
R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=98:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=517, 519, 521 [M+H]^+$

(51) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 9 0】

【化 7 9】



10

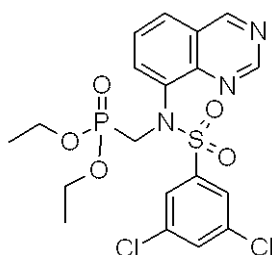
【 0 1 9 1】

R_f 値：0.73(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

(52) ジエチル {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キナゾリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 1 9 2】

【化 8 0】



20

【 0 1 9 3】

R_f 値：0.47(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z =504, 506, 508 [M+H]⁺

【 0 1 9 4】

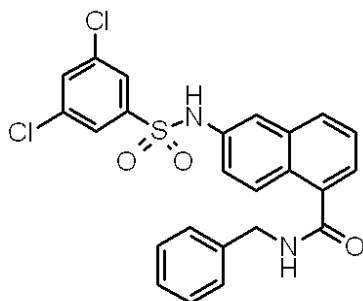
(実施例 IX)

30

6-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-ベンジルアミド

【 0 1 9 5】

【化 8 1】



40

【 0 1 9 6】

1.50mlのジイソプロピルエチルアミンと2.81gのO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボラートを15mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の3.47gの6-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸に加える。反応混合物を周囲温度で15分間攪拌してから0.97mlのベンジルアミンと1.50mlのジイソプロピルエチルアミンを加え、混合物を周囲温度でさらに2時間攪拌する。仕上げるため、反応混合物を水と混合し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機抽出物を1N塩酸、1N水酸化ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上

50

で乾燥させてエバポレートする。泡様のフラスコ残渣をシクロヘキサン/酢酸エチルと一晚攪拌し、結果として生じた結晶性沈殿物を吸引ろ過し、シクロヘキサンで洗浄して乾燥させる。

収量：3.75g(理論の88%)

R_f 値：0.64(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=485, 487, 489 [M+H]^+$

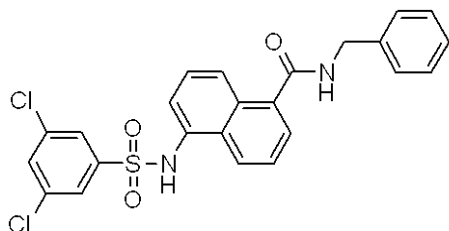
実施例IXと同様に以下の化合物を得る。

(1) 5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-ベンジルアミド

【0197】

10

【化82】



【0198】

R_f 値：0.58(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

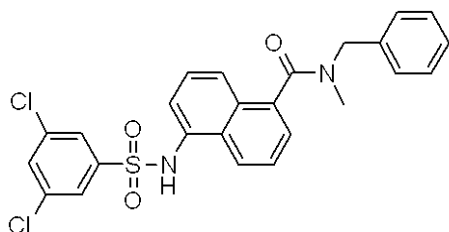
20

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=483, 485, 487 [M-H]^-$

(2) 5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-N-メチル-ベンジルアミド

【0199】

【化83】



30

【0200】

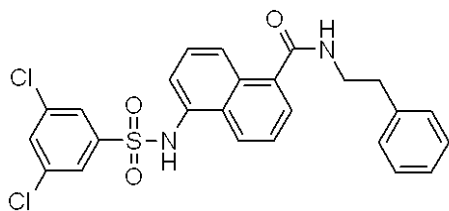
R_f 値：0.33(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

質量スペクトル(EI): $m/z=498, 500, 502 [M]^+$

(3) 5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-フェニルエチルアミド

【0201】

【化84】



40

【0202】

R_f 値：0.27(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

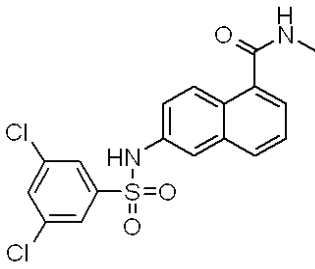
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=499, 501, 503 [M+H]^+$

(4) 6-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-メチルアミド

50

【 0 2 0 3 】

【 化 8 5 】



10

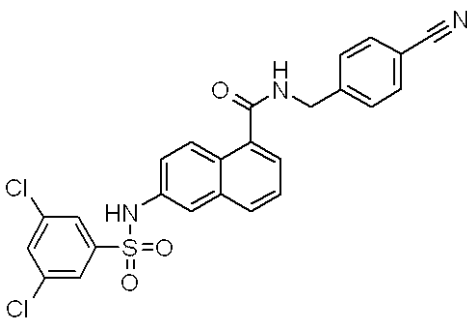
【 0 2 0 4 】

R_f 値 : 0.22(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)質量スペクトル(ESI⁺): m/z=409, 411, 413 [M+H]⁺

(5) 6-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-4-シアノ-ベンジルアミド

【 0 2 0 5 】

【 化 8 6 】



20

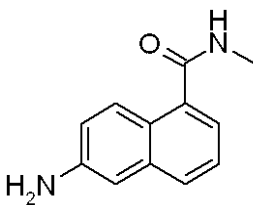
【 0 2 0 6 】

R_f 値 : 0.37(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)質量スペクトル(ESI⁻): m/z=508, 510, 512 [M-H]⁻

(6) 6-アミノ-ナフタレン-1-カルボン酸-メチルアミド

【 0 2 0 7 】

【 化 8 7 】



30

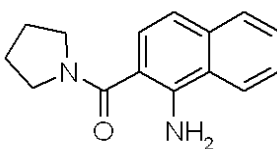
【 0 2 0 8 】

R_f 値 : 0.40(シリカゲル、酢酸エチル)

(7) 1-アミノ-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]-ナフタレン

【 0 2 0 9 】

【 化 8 8 】



40

【 0 2 1 0 】

R_f 値 : 0.15(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

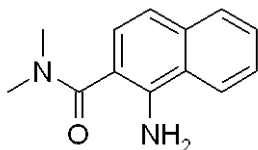
50

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=241$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(8) 1-アミノ-ナフタレン-2-カルボン酸-ジメチルアミド

【0211】

【化89】



【0212】

10

R_f 値: 0.13(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=215$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

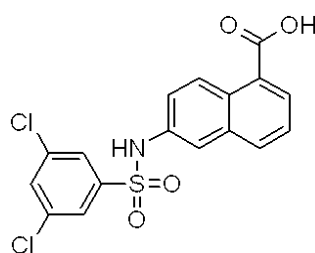
【0213】

(実施例X)

6-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸

【0214】

【化90】



20

【0215】

氷浴で冷却しながら10mlのピリジン中2.00gの6-アミノ-ナフタレン-1-カルボン酸に2.6gの3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルクロリドを加える。反応混合物を一晩放置して周囲温度に戻してから回転式エバポレーターを用いて真空中でピリジンを蒸留する。フラスコ残渣を3N塩酸で酸性にして酢酸エチル/メタノールで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(65:35 0:100)を用いて粗生成物をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーで精製する。

30

収量: 3.49g(理論の82%)

R_f 値: 0.55(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

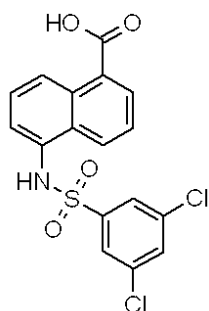
質量スペクトル(ESI^-): $m/z=394, 396, 398$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

実施例Xと同様に以下の化合物を得る。

(1) 5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸

【0216】

【化91】



40

【0217】

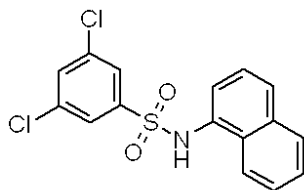
質量スペクトル(ESI^-): $m/z=394, 396, 398$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

50

(2) 3,5-ジクロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【0218】

【化92】



【0219】

10

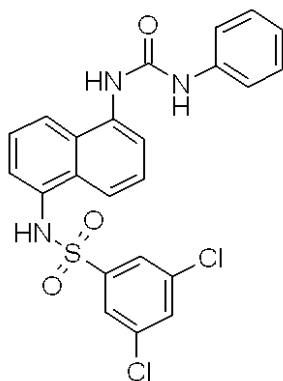
R_f 値：0.40(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=350, 352, 354 [M-H]⁻

(3) 3,5-ジクロロ-N-[5-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-フェニルスルホンアミド

【0220】

【化93】



20

【0221】

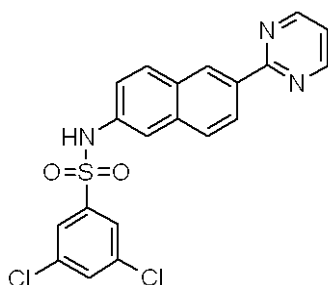
R_f 値：0.68(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=486, 488, 490 [M+H]⁺

(4) 3,5-ジクロロ-N-(6-ピリジン-2-イル-ナフタレン-2-イル)-フェニルスルホンアミド

【0222】

【化94】



40

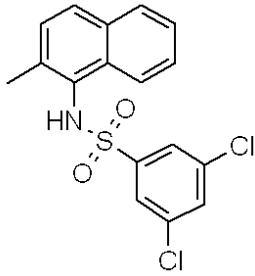
【0223】

R_f 値：0.57(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

(5) 3,5-ジクロロ-N-(2-メチル-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【0224】

【化 9 5】



【 0 2 2 5】

10

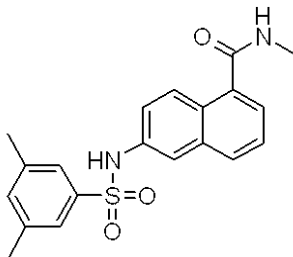
R_f 値 : 0.80 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=364, 366, 368 [M-H]^-$

(6) 6-(3,5-ジメチル-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸-メチルアミド

【 0 2 2 6】

【化 9 6】



20

【 0 2 2 7】

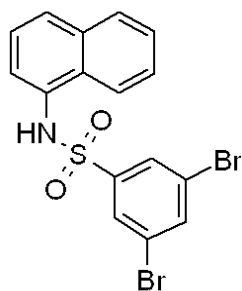
R_f 値 : 0.58 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=369 [M+H]^+$

(7) 3,5-ジブromo-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 2 8】

【化 9 7】



30

【 0 2 2 9】

R_f 値 : 0.47 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

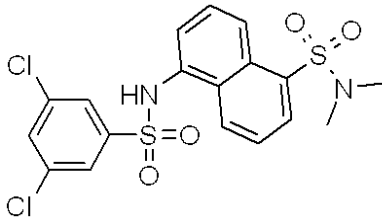
40

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=438, 440, 442 [M-H]^-$

(8) 5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-スルホン酸-ジメチルアミド

【 0 2 3 0】

【化 9 8】



【 0 2 3 1】

R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)

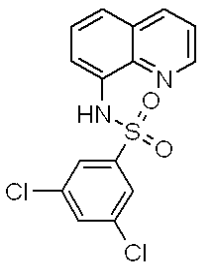
10

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =459, 461, 463 [M+H]⁺

(9) 3,5-ジクロロ-N-(キノリン-8-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 3 2】

【化 9 9】



20

【 0 2 3 3】

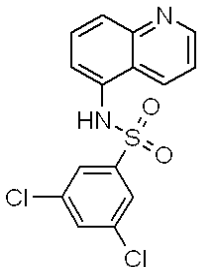
R_f 値 : 0.47 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:3)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =353, 355, 357 [M+H]⁺

(10) 3,5-ジクロロ-N-(キノリン-5-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 3 4】

【化 1 0 0】



30

【 0 2 3 5】

R_f 値 : 0.44 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:3)

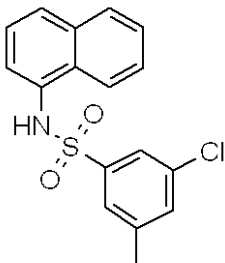
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 353, 355, 357 [M+H]⁺

(11) 3-クロロ-5-メチル-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

40

【 0 2 3 6】

【化 1 0 1】



50

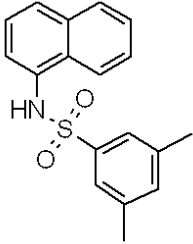
【 0 2 3 7 】

 R_f 値 : 0.70 (シリカゲル、塩化メチレン)質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 330, 332 [M-H]^-$

(12) 3,5-ジメチル-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 3 8 】

【 化 1 0 2 】



10

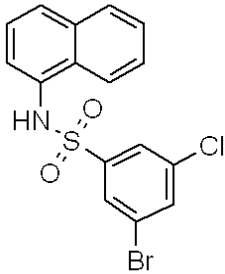
【 0 2 3 9 】

 R_f 値 : 0.63 (シリカゲル、塩化メチレン)質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 329 [M+NH_4]^+$

(13) 3-ブromo-5-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 4 0 】

【 化 1 0 3 】



20

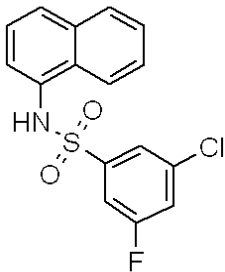
【 0 2 4 1 】

 R_f 値 : 0.42 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 394, 396, 398 [M-H]^-$

(14) 3-クロロ-5-フルオロ-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 4 2 】

【 化 1 0 4 】



30

40

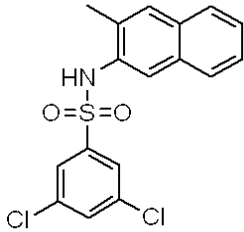
【 0 2 4 3 】

 R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)質量スペクトル(ESI^-): $m/z = 334, 336 [M-H]^-$

(15) 3,5-ジクロロ-N-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 4 4 】

【化 1 0 5】



【 0 2 4 5】

R_f 値 : 0.85 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

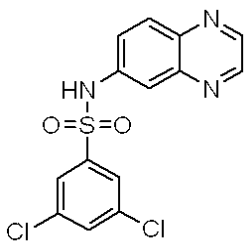
10

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z =364, 366, 368 [M-H]⁻

(16) 3,5-ジクロロ-N-(キノキサリン-6-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 4 6】

【化 1 0 6】



20

【 0 2 4 7】

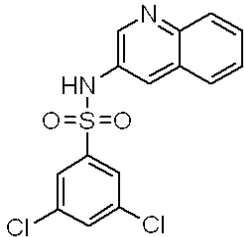
R_f 値 : 0.56 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:3)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z =352, 354, 356 [M-H]⁻

(17) 3,5-ジクロロ-N-(キノリン-3-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 4 8】

【化 1 0 7】



30

【 0 2 4 9】

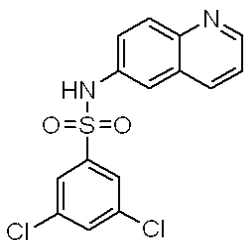
R_f 値 : 0.72 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:3)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =353, 355, 357 [M+H]⁺

(18) 3,5-ジクロロ-N-(キノリン-6-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 5 0】

【化 1 0 8】



40

【 0 2 5 1】

R_f 値 : 0.72 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:3)

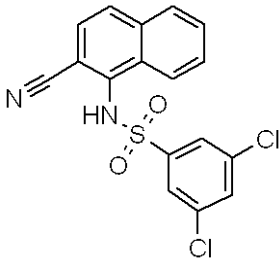
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =353, 355, 357 [M+H]⁺

50

(19) 3,5-ジクロロ-N-(2-シアノ-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 5 2 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 2 5 3 】

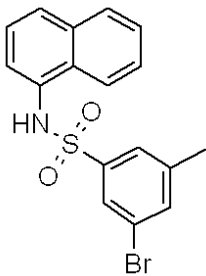
R_f 値 : 0.22(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=375, 377, 379 [M-H]⁻

(20) 3-ブromo-5-メチル-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 5 4 】

【 化 1 1 0 】



20

【 0 2 5 5 】

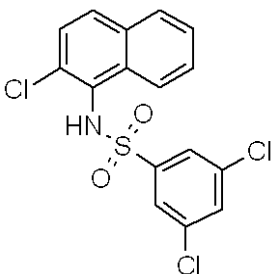
R_f 値 : 0.35(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=374, 376 [M-H]⁻

(21) 3,5-ジクロロ-N-(2-クロロ-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 5 6 】

【 化 1 1 1 】



30

【 0 2 5 7 】

R_f 値 : 0.45(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

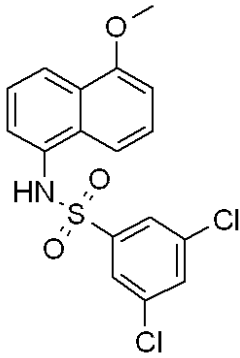
質量スペクトル(EI): m/z=385, 387, 389, 391 [M]⁺

(22) 3,5-ジクロロ-N-(5-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 5 8 】

40

【化 1 1 2】



10

【 0 2 5 9】

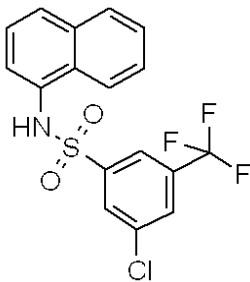
R_f 値 : 0.80 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=380, 382, 384 [M-H]^-$

(23) 3-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-フェニルスルホンアミド

【 0 2 6 0】

【化 1 1 3】



20

【 0 2 6 1】

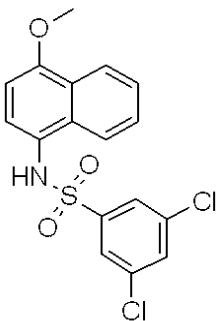
R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=384, 386 [M-H]^-$

(24) 3,5-ジクロロ-N-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 6 2】

【化 1 1 4】



40

【 0 2 6 3】

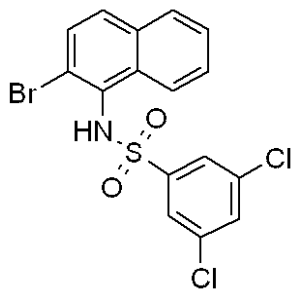
R_f 値 : 0.79 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3:2)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=380, 382, 384 [M-H]^-$

(25) 3,5-ジクロロ-N-(2-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 6 4】

【化 1 1 5】



【 0 2 6 5】

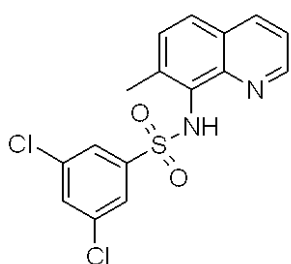
10

質量スペクトル(EI): $m/z=429, 431, 433, 435$ $[M]^+$

(26) 3,5-ジクロロ-N-(7-メチル-キノリン-8-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 6 6】

【化 1 1 6】



20

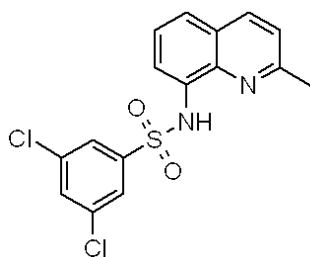
【 0 2 6 7】

 R_f 値: 0.75(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3:2)質量スペクトル(ESI⁺): $m/z=367, 369, 371$ $[M+H]^+$

(27) 3,5-ジクロロ-N-(2-メチル-キノリン-8-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 6 8】

【化 1 1 7】



30

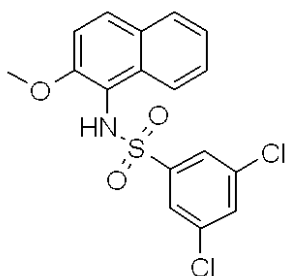
【 0 2 6 9】

 R_f 値: 0.86(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:4)質量スペクトル(ESI⁺): $m/z=367, 369, 371$ $[M+H]^+$

(28) 3,5-ジクロロ-N-(2-メトキシナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 7 0】

【化 1 1 8】



50

【 0 2 7 1 】

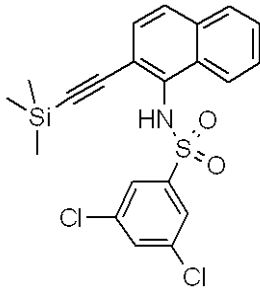
R_f 値 : 0.81(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=380, 382, 384 [M-H]^-$

(29) 3,5-ジクロロ-N-(2-トリメチルシラニルエチル-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 7 2 】

【 化 1 1 9 】



10

【 0 2 7 3 】

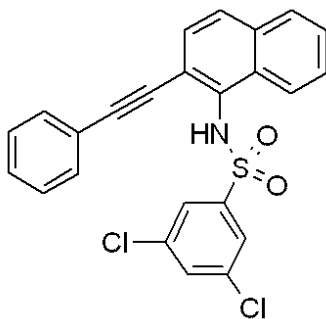
R_f 値 : 0.46(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=9:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=446, 448, 450 [M-H]^-$

(30) 3,5-ジクロロ-N-(2-フェニルエチル-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 7 4 】

【 化 1 2 0 】



20

30

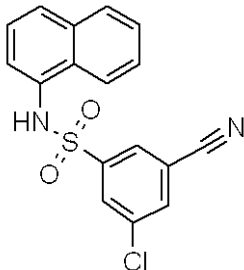
【 0 2 7 5 】

R_f 値 : 0.18(シリカゲル、石油エーテル/塩化メチレン=7:3)

(31) 3-クロロ-5-シアノ-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 7 6 】

【 化 1 2 1 】



40

【 0 2 7 7 】

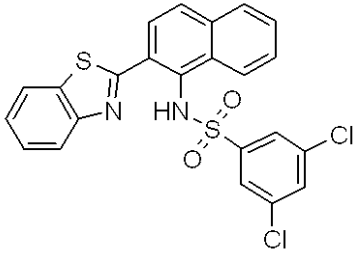
R_f 値 : 0.62(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=341, 343 [M-H]^-$

(32) N-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-3,5-ジクロロ-フェニルスルホンアミド

【 0 2 7 8 】

【化 1 2 2】



【 0 2 7 9】

10

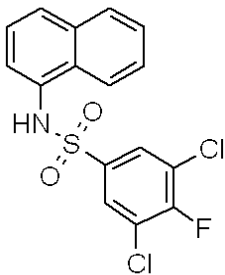
R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、石油エーテル/塩化メチレン=3:7)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=485, 487, 489 [M+H]^+$

(33) 3,5-ジクロロ-4-フルオロ-N-(ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 8 0】

【化 1 2 3】



20

【 0 2 8 1】

R_f 値 : 0.36 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

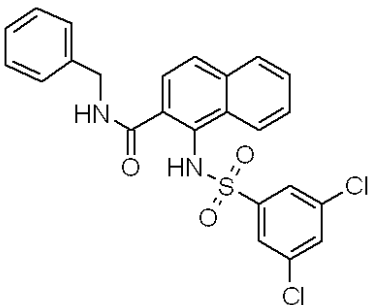
質量スペクトル(ESI^-): $m/z=368, 370, 372 [M-H]^-$

(34) 1-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-2-カルボン酸-ベンジルアミド

【 0 2 8 2】

【化 1 2 4】

30



【 0 2 8 3】

40

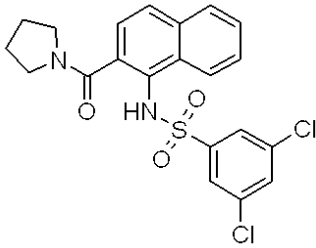
R_f 値 : 0.93 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=485, 487, 489 [M+H]^+$

(35) 3,5-ジクロロ-N-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)-ナフタレン-1-イル]-フェニルスルホンアミド

【 0 2 8 4】

【化 1 2 5】



【 0 2 8 5】

R_f 値 : 0.50 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=98:2)

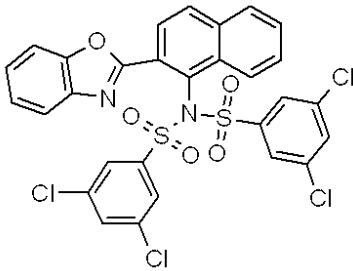
10

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=449, 451, 453 [M+H]^+$

(36) (2-ベンゾオキサゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-ビス(3,5-ジクロロ-フェニル
スルホニル)-アミン

【 0 2 8 6】

【化 1 2 6】



20

【 0 2 8 7】

R_f 値 : 0.55 (シリカゲル、塩化メチレン)

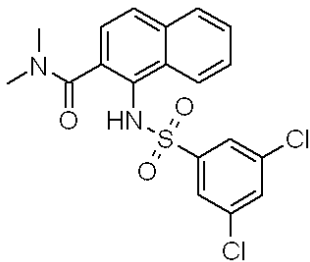
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=677, 679, 681 [M+H]^+$

(37) 1-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-2-カルボン酸-ジメチル
アミド

【 0 2 8 8】

【化 1 2 7】

30



【 0 2 8 9】

R_f 値 : 0.35 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=98:2)

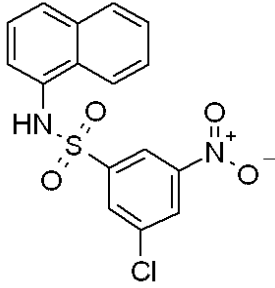
40

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=423, 425, 427 [M+H]^+$

(38) 3-クロロ-N-(ナフタレン-1-イル)-5-ニトロ-フェニルスルホンアミド

【 0 2 9 0】

【化 1 2 8】



【 0 2 9 1】

10

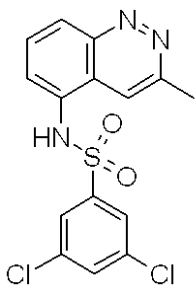
R_f 値 : 0.80 (シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=361, 363 [M-H]^-$

(39) 3,5-ジクロロ-N-(3-メチル-シンノリン-5-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 9 2】

【化 1 2 9】



20

【 0 2 9 3】

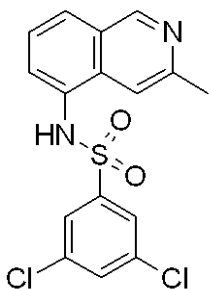
R_f 値 : 0.66 (シリカゲル、酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=368, 370, 372 [M+H]^+$

(40) 3,5-ジクロロ-N-(3-メチル-イソキノリン-5-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 9 4】

【化 1 3 0】



30

【 0 2 9 5】

R_f 値 : 0.48 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

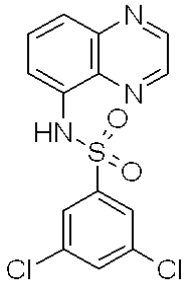
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=367, 369, 371 [M+H]^+$

(41) 3,5-ジクロロ-N-(キノキサリン-5-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 9 6】

40

【化 1 3 1】



【 0 2 9 7】

10

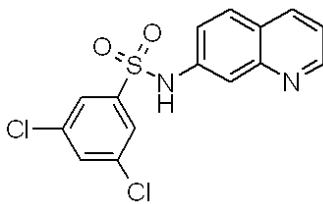
R_f 値 : 0.37 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z =352, 354, 356 [M-H]⁻

(42) 3,5-ジクロロ-N-(キノリン-7-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 2 9 8】

【化 1 3 2】



20

【 0 2 9 9】

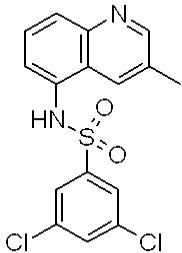
R_f 値 : 0.53 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =353, 355, 357 [M+H]⁺

(43) 3,5-ジクロロ-N-(3-メチル-キノリン-5-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 3 0 0】

【化 1 3 3】



30

【 0 3 0 1】

R_f 値 : 0.58 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

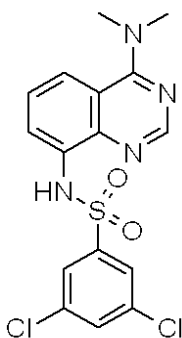
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =367, 369, 371 [M+H]⁺

(44) 3,5-ジクロロ-N-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-8-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 3 0 2】

【化 1 3 4】

40



50

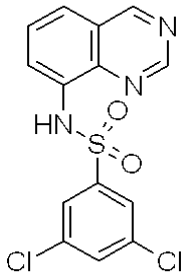
【 0 3 0 3 】

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=397, 399, 401 [M+H]⁺

(45) 3,5-ジクロロ-N-(キナゾリン-8-イル)-フェニルスルホンアミド

【 0 3 0 4 】

【 化 1 3 5 】



10

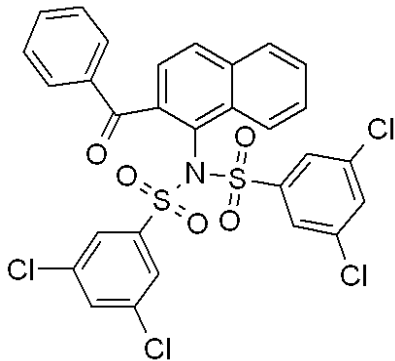
【 0 3 0 5 】

R_f 値: 0.50(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)質量スペクトル(ESI⁻): m/z=352, 354, 356 [M-H]⁻

(46) (2-フェニルカルボニル-ナフタレン-1-イル)-ビス(3,5-ジクロロ-フェニルスルホンニル)-アミン

【 0 3 0 6 】

【 化 1 3 6 】



20

30

【 0 3 0 7 】

R_f 値: 0.27(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=9:1)質量スペクトル(ESI⁺): m/z=664, 666, 668 [M+H]⁺

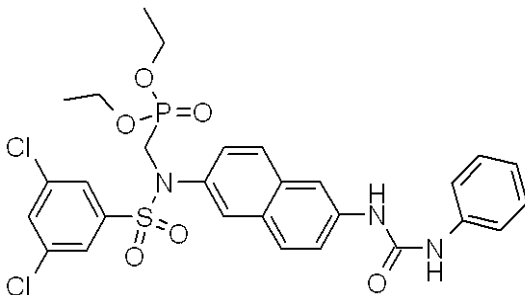
【 0 3 0 8 】

(実施例XI)

ジエチル ({(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-2-イル]-アミノ} -メチル) -ホスホナート

【 0 3 0 9 】

【 化 1 3 7 】



40

【 0 3 1 0 】

2mlのテトラヒドロフラン中の25mgのジエチル{[(6-アミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-

50

ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナートと7 μ lのフェニルイソシアナートの混合物を3時間半還流させる。次にさらに4 μ lのフェニルイソシアナートを加える。さらに2時間後に反応が完了し、反応混合物をエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(30:70 0:100)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：30mg(理論の98%)

R_f 値：0.30(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)

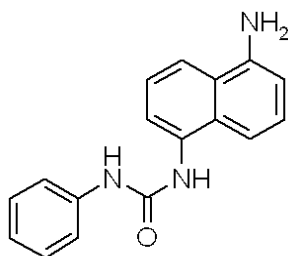
質量スペクトル(ESI⁺): m/z=636, 638, 640 [M+H]⁺

実施例XIと同様に以下の化合物を得る。

(1) 1-(5-アミノ-ナフタレン-1-イル)-3-フェニル-尿素

【0311】

【化138】



【0312】

R_f 値：0.36(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=278 [M+H]⁺

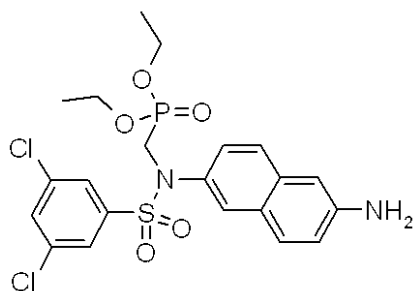
【0313】

(実施例XII)

ジエチル{[(6-アミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0314】

【化139】



【0315】

3mlの塩化メチレン中130mgのジエチル{[(6-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナートに1mlのトリフルオロ酢酸をピペットで入れる。反応混合物を周囲温度で2時間半撹拌してから1N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にして塩化メチレンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。シクロヘキサン/酢酸エチル(40:60 0:100)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：60mg(理論の55%)

R_f 値：0.22(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

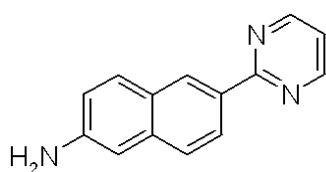
質量スペクトル(ESI⁺): m/z=517, 519, 521 [M+H]⁺

実施例XIIと同様に以下の化合物を得る。

(1) 6-(ピリミジン-2-イル)-ナフタレン-2-イルアミン

【 0 3 1 6 】

【 化 1 4 0 】



【 0 3 1 7 】

R_f 値 : 0.20 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)

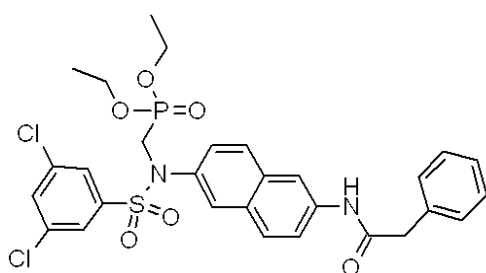
【 0 3 1 8 】

(実施例XIII)

ジエチル { [(6-ベンジルカルボニルアミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【 0 3 1 9 】

【 化 1 4 1 】



【 0 3 2 0 】

3mlの塩化メチレン中の30mgのジエチル{[(6-アミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホナートと12μlのトリエチルアミンの混合物を8.5μlのフェニルアセチルクロリドと混合して周囲温度で一晩攪拌する。粗製混合物をシリカゲルに適用し、溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(40:60 0:100)を用いてシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量 : 30mg (理論の81%)

R_f 値 : 0.56 (シリカゲル、酢酸エチル)質量スペクトル (ESI⁺) : m/z=635, 637, 639 [M+H]⁺

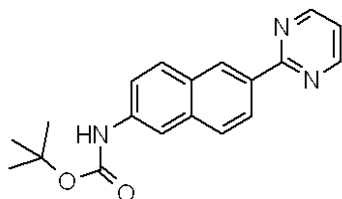
【 0 3 2 1 】

(実施例XIV)

2-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-6-(ピリミジン-2-イル)-ナフタレン

【 0 3 2 2 】

【 化 1 4 2 】



【 0 3 2 3 】

15mlのジオキサンと5mlのメタノール中400mgの6-tert.-ブトキシカルボニルアミノ-ナフタレン-2-ボロン酸、258mgの2-ブromo-ピリミジン、100mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム及び4mlの1M炭酸ナトリウム溶液の混合物をアルゴン雰囲気内で4時間還流させる。周囲温度に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(75:25 50:50)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマ

10

20

30

40

50

トグラフ処理する。

収量：280mg(理論の63%)

R_f 値：0.63(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=322$ $[M+H]^+$

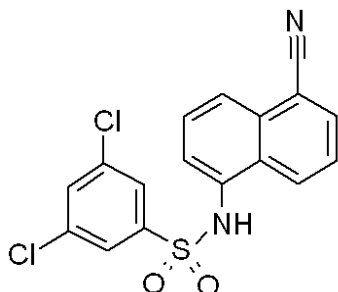
【0324】

(実施例XV)

3,5-ジクロロ-N-(5-シアノ-ナフタレン-1-イル)-フェニルスルホンアミド

【0325】

【化143】



10

【0326】

氷浴で冷却しながら50mlの塩化メチレン中の1.13gの5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸アミドと1.07mlのトリエチルアミンの混合物に0.49mlのトリフルオロ酢酸無水物を滴下する。次に氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で1時間撹拌する。全部で、さらに1.00mlのトリエチルアミンと0.70mlのトリフルオロ酢酸無水物を連続的に加え、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌する。仕上げのため、混合物を50mlの水と混合する。有機相を2Nクエン酸溶液と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。シクロヘキサン/酢酸エチル(85:15 65:35)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

20

収量：395mg(理論の37%)

R_f 値：0.82(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

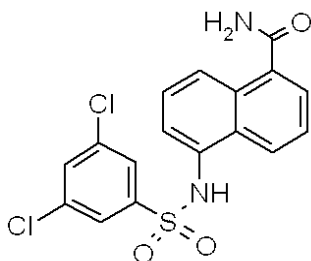
【0327】

(実施例XVI)

5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸 アミド

【0328】

【化144】



40

【0329】

N,N'-カルボニルジイミダゾールを15mlのテトラヒドロフラン中の1.13gの5-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニルアミノ)-ナフタレン-1-カルボン酸に加えて反応混合物を60℃で45分間撹拌する。次に周囲温度で25分間アンモニアガスをパイプで通す。回転式エバポレーターを用いて暗反応溶液をエバポレートし、固体残留物を水と撹拌する。次にそれを1N塩酸で酸性にし、生じた沈殿物を吸引ろ過し、水で洗浄してデシケーター内で真空乾燥させる。

収量：1.13g(理論の100%)

R_f 値：0.17(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

50

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=395, 397, 399 [M+H]⁺

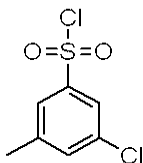
【 0 3 3 0 】

(実施例XVII)

3-クロロ-5-メチル-フェニルスルホニルクロリド

【 0 3 3 1 】

【 化 1 4 5 】



10

【 0 3 3 2 】

氷と食塩の浴内で冷却しながら2mlの濃塩酸中の708mgの3-クロロ-5-メチル-アニリンに0.6mlの水中の400mgの亜硝酸ナトリウムの溶液を滴下する。反応混合物を0 で15分間攪拌してから、氷酢酸中の二酸化イオウの飽和溶液(約30%)4mlと0.4mlの水中の200mgの塩化銅(II)-二水和物の混合物に冷却しながら加える。冷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で15分間攪拌してから、さらにガスの発生が検出できなくなるまで40 で攪拌する。次に氷浴で冷却しながらいくらかの氷水を加える。5分後、生じた沈殿物を吸引ろ過し、いくらかの氷水で洗浄し、デシケーター内で乾燥させる。得られた塩化スルホニルを何らさらに精製せずにさらに反応させる。

20

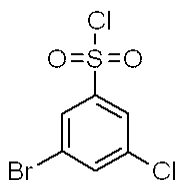
収量: 760mg(理論の68%)

実施例XVIIと同様に以下の化合物を得る。

(1) 3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニルクロリド

【 0 3 3 3 】

【 化 1 4 6 】



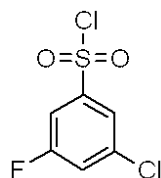
30

【 0 3 3 4 】

(2) 3-クロロ-5-フルオロ-フェニルスルホニルクロリド

【 0 3 3 5 】

【 化 1 4 7 】



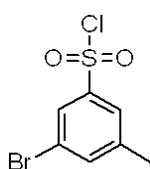
40

【 0 3 3 6 】

(3) 3-ブromo-5-メチル-フェニルスルホニルクロリド

【 0 3 3 7 】

【 化 1 4 8 】



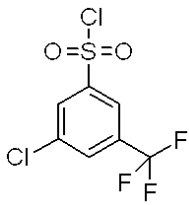
【 0 3 3 8 】

(4) 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルホニルクロリド

50

【 0 3 3 9 】

【 化 1 4 9 】



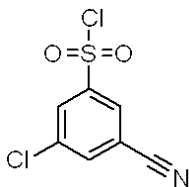
【 0 3 4 0 】

(5) 3-クロロ-5-シアノ-フェニルスルホニルクロリド

10

【 0 3 4 1 】

【 化 1 5 0 】



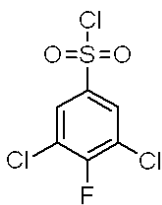
【 0 3 4 2 】

(6) 3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニルスルホニルクロリド

20

【 0 3 4 3 】

【 化 1 5 1 】



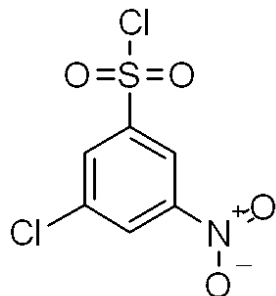
【 0 3 4 4 】

(7) 3-クロロ-5-ニトロ-フェニルスルホニルクロリド

30

【 0 3 4 5 】

【 化 1 5 2 】



40

【 0 3 4 6 】

R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=9:1)

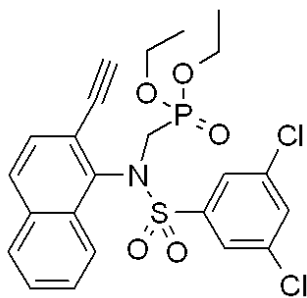
【 0 3 4 7 】

(実施例XVIII)

ジエチル { [(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-エチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル }-ホスホナート

【 0 3 4 8 】

【化 1 5 3】



10

【 0 3 4 9】

115mgのテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物を4mlのテトラヒドロフラン中の155mgのジエチル{[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-トリメチルシラニルエチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホナートに周囲温度で加える。反応混合物を周囲温度で15分間攪拌してからそれを水と混合し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(50:50)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：90mg(理論の66%)

R_f 値：0.25(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:1)

20

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=526, 528, 530 [M+H]^+$

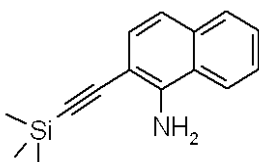
【 0 3 5 0】

(実施例XIX)

2-トリメチルシラニルエチル-ナフタレン-1-イルアミン

【 0 3 5 1】

【化 1 5 4】



30

【 0 3 5 2】

10mgのヨウ化銅(I)を250mgの2-ヨード-ナフタレン-1-イルアミンにトリエチルアミンにアルゴン雰囲気下で加える。混合物を50℃で10分間激しく攪拌してから30mgのビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドと0.20mlのトリメチルシリルアセチレンを加える。反応混合物を50℃で1時間攪拌してから水で洗浄し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出物を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させてエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(98:2)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：200mg(理論の90%)

40

R_f 値：0.65(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)

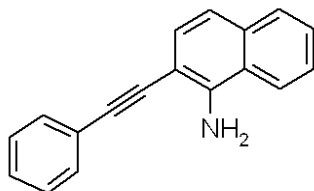
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=479 [2M+H]^+$

実施例XIXと同様に以下の化合物を得る。

(1) 2-フェニルエチル-ナフタレン-1-イルアミン

【 0 3 5 3】

【化 1 5 5】



【 0 3 5 4】

R_f 値：0.44(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=5:1)質量スペクトル(ESI⁺): m/z=244 [M+H]⁺

10

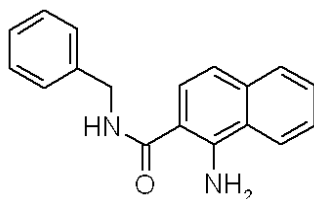
【 0 3 5 5】

(実施例XX)

1-アミノ-ナフタレン-2-カルボン酸-ベンジルアミド

【 0 3 5 6】

【化 1 5 6】



20

【 0 3 5 7】

6mlのジオキサン中200mgの1H-ナフト[1,2-d][1,3]オキサジン-2,4-ジオンの混合物を温油浴内で90℃にて加熱してから0.41mlのベンジルアミンを加える。まず最初に清澄溶液を得、その溶液から数分後に濃厚沈殿物が沈降する。反応混合物を80℃でさらに1.5時間攪拌してから周囲温度に冷ます。

生じた沈殿物を吸引ろ過し、少量のジオキサンで洗浄して乾燥させる。167mgの1-(3-ベンジル-ウレイド)-ナフタレン-2-カルボキシレート-ベンジル-アンモニウム塩を無色結晶として得る。

混ぜ合わせたジオキサン溶液をエバポレートする。フラスコ残渣を水及び少量のメタノールと攪拌し、クエン酸で弱酸性にする。生じた沈殿物を吸引ろ過し、水とほんの少しのメタノールで洗浄して乾燥させる。

30

収量：129mg(理論の50%)

R_f 値：0.80(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)質量スペクトル(ESI⁺): m/z=277 [M+H]⁺

【 0 3 5 8】

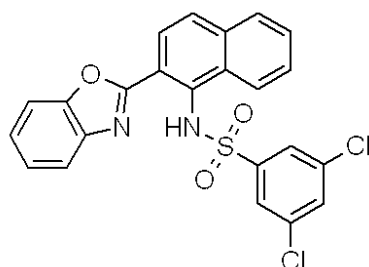
(実施例XXI)

N-(2-ベンゾオキサゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-3,5-ジクロロ-フェニルスルホンアミド

【 0 3 5 9】

40

【化 1 5 7】



【 0 3 6 0】

50

0.5mlのテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液(テトラヒドロフラン中1M)をアルゴン雰囲気下で6mlのテトラヒドロフラン中の220mgの(2-ベンゾオキサゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-ビス(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミンに加え、反応混合物を周囲温度で1時間撹拌する。仕上げのため、反応溶液を水及びtert.-ブチルメチルエーテルと混合する。有機相を水と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。

収量：122mg(理論の99%)

R_f値：0.70(シリカゲル、塩化メチレン)

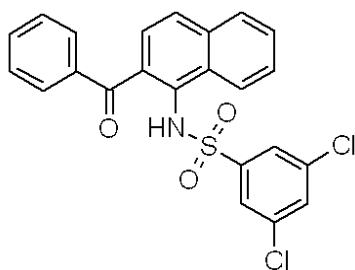
質量スペクトル(ESI⁺): m/z=469, 471, 473 [M+H]⁺

実施例XXIと同様に以下の化合物を得る。

(1) N-(2-フェニルカルボニル-ナフタレン-1-イル)-3,5-ジクロロ-フェニルスルホンアミド

【0361】

【化158】



10

20

【0362】

R_f値：0.65(シリカゲル、塩化メチレン)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=454, 456, 458 [M-H]⁻

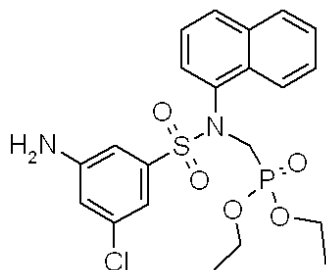
【0363】

(実施例XXII)

ジエチル {[(3-アミノ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナート

【0364】

【化159】



30

40

【0365】

25mlのテトラヒドロフランと15mlの水中の290mgのジエチル {[(3-クロロ-5-ニトロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナートを1.16gの亜ジチオン酸ナトリウムと混合し、周囲温度で一晩撹拌する。仕上げのため、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤として塩化メチレン/メタノール(97:3)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：197mg(理論の72%)

R_f値：0.45(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=97:3)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=483, 485 [M+H]⁺

【0366】

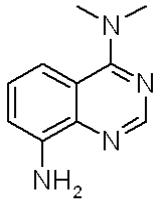
50

(実施例XXIII)

8-アミノ-4-ジメチルアミノ-キナゾリン

【0367】

【化160】



10

【0368】

エタノール中の360mgの8-ニトロ-4-ジメチルアミノ-キナゾリンを50mgの木炭上パラジウム(10%)の存在下で周囲温度及び1バールの水素圧にて、計算量の水素が吸収されるまで水素化する。次に触媒を吸引ろ過し、ろ液を真空中でエバポレートする。溶離剤として塩化メチレン/メタノール(98:2 90:10)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：100mg(理論の32%)

 R_f 値：0.48(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=95:5)質量スペクトル(ESI^+): $m/z=189$ $[M+H]^+$

【0369】

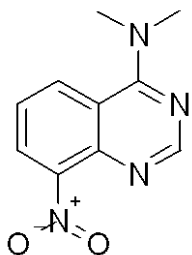
20

(実施例XXIV)

8-ニトロ-4-ジメチルアミノ-キナゾリン

【0370】

【化161】



30

【0371】

テトラヒドロフラン中のジメチルアミンの溶液(2M)2.40mlを3mlのジオキサン中の500mgの4-クロロ-8-ニトロ-キナゾリンに加え、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌してからテトラヒドロフラン中のジメチルアミンの溶液(2M)をさらに1ml加える。反応混合物を一晩攪拌してから真空中でエバポレートする。シクロヘキサン/酢酸エチル(65:35 40:60)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：360mg(理論の69%)

 R_f 値：0.48(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)質量スペクトル(ESI^+): $m/z=219$ $[M+H]^+$

【0372】

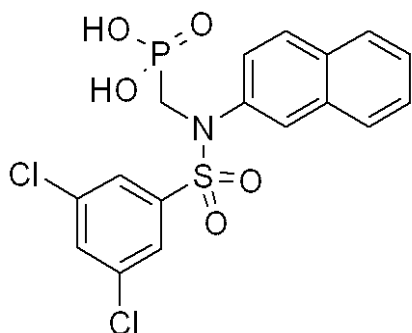
40

最終化合物の調製(実施例1)

{[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-2-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【0373】

【化 1 6 2】



10

【 0 3 7 4】

6mlのメタノール中の72mgのジベンジル{[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-2-イル-アミノ]-メチル}-ホスホナートを3mgの活性炭上パラジウム(10%Pd)の存在下で水素化する。触媒をケイソウ土でろ過し、ろ液を真空中でエバポレートする。フラスコ残渣をジイソプロピルエーテルと撹拌し、吸引ろ過して乾燥させる。

収量：31mg(理論の60%)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=444, 446, 448 [M-H]⁻

【 0 3 7 5】

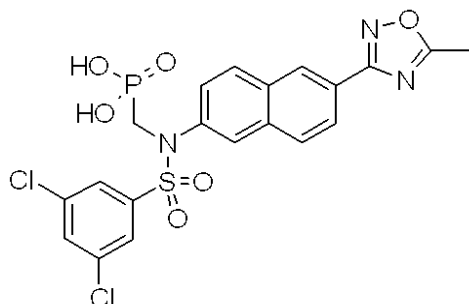
(実施例2)

{[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-2-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

20

【 0 3 7 6】

【化 1 6 3】



30

【 0 3 7 7】

68 μlのトリメチルシリルプロミドを2mlの塩化メチレン中の30mgのジエチル{[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-2-イル]-アミノ]-メチル}-ホスホナートにアルゴン雰囲気下で加える。反応混合物を3時間還流させ、5mlのメタノールと混合して周囲温度でさらに1時間撹拌する。次に回転式エバポレーターを用いて混合物をエバポレートし、フラスコ残渣を高真空下で80℃にて乾燥させる。

収量：25mg(理論の92%)

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=526, 528, 530 [M-H]⁻

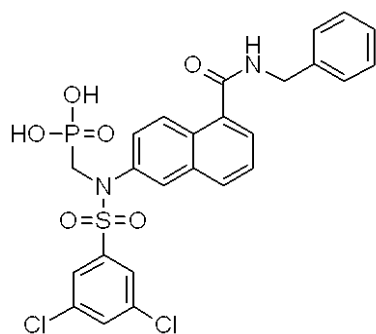
40

実施例2と同様に以下の化合物を得る。

(1) {[(5-ベンジルアミノカルボニル)-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 7 8】

【化 1 6 4】



10

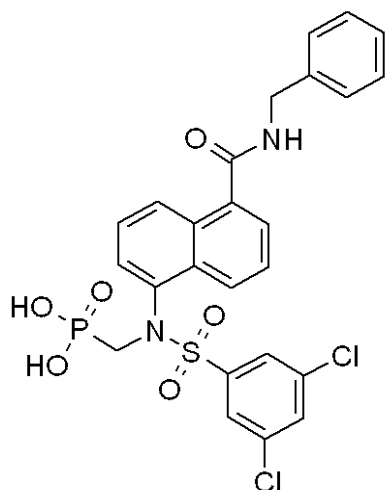
【 0 3 7 9】

R_f 値 : 0.36 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=50:50:1)

(2) {[(5-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 8 0】

【化 1 6 5】



20

30

【 0 3 8 1】

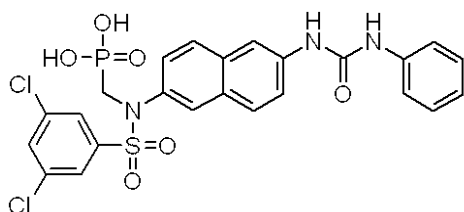
R_f 値 : 0.55 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =577, 579, 581 [M-H]⁻

(3) ({ (3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-2-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホン酸

【 0 3 8 2】

【化 1 6 6】



40

【 0 3 8 3】

R_f 値 : 0.50 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z =580, 582, 584 [M+H]⁺

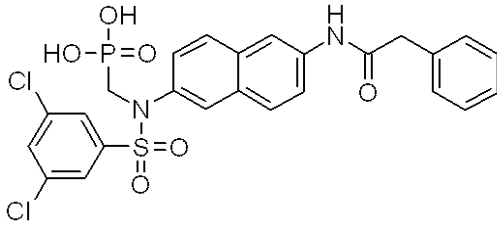
(4) {[(6-ベンジルカルボニルアミノ-ナフタレン-2-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスル

50

ホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 8 4 】

【 化 1 6 7 】



10

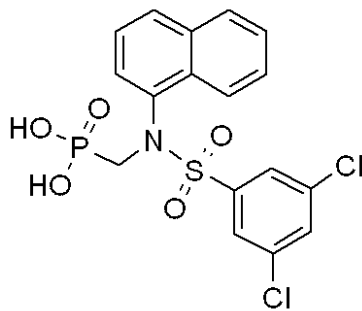
【 0 3 8 5 】

R_f 値 : 0.60 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(5) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 8 6 】

【 化 1 6 8 】



20

【 0 3 8 7 】

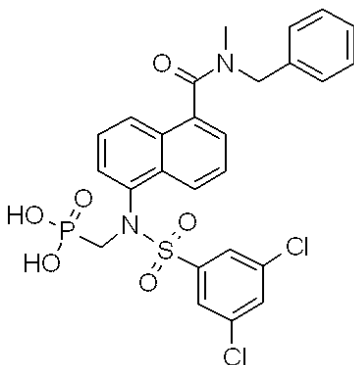
R_f 値 : 0.63 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(6) {[[5-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)-ナフタレン-1-イル]-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

30

【 0 3 8 8 】

【 化 1 6 9 】



40

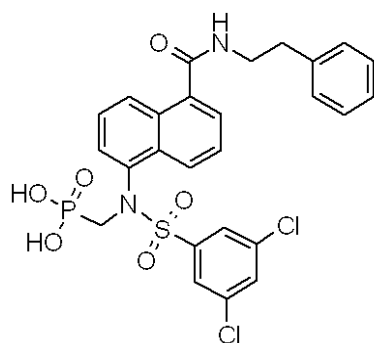
【 0 3 8 9 】

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =591, 593, 595 [M-H]⁻

(7) ([(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(2-フェニルエチル)アミノカルボニル]-ナフタレン-1-イル]-アミノ)-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 9 0 】

【化 1 7 0】



10

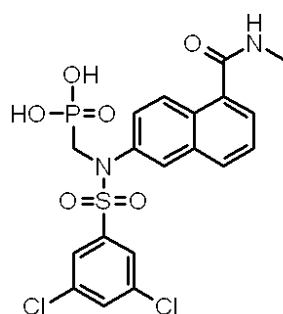
【 0 3 9 1】

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=610, 612, 614 [M+NH₄]⁺

(8) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 9 2】

【化 1 7 1】



20

【 0 3 9 3】

R_f 値: 0.65 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

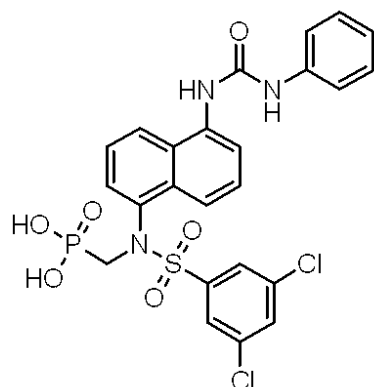
質量スペクトル(ESI⁻): m/z=501, 503, 505 [M-H]⁻

(9) ({ (3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[5-(フェニルアミノカルボニルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホン酸

30

【 0 3 9 4】

【化 1 7 2】



40

【 0 3 9 5】

R_f 値: 0.60 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

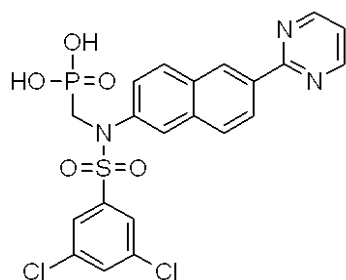
質量スペクトル(ESI⁻): m/z=578, 580, 582 [M-H]⁻

(10) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(6-ピリミジン-2-イル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

50

【 0 3 9 6 】

【 化 1 7 3 】



10

【 0 3 9 7 】

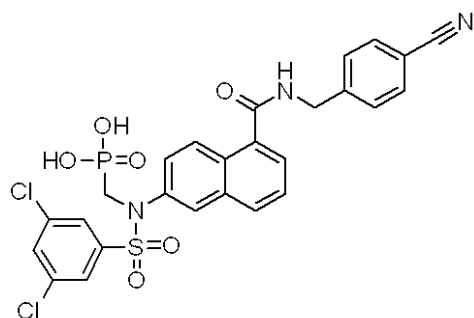
R_f 値 : 0.58 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =522, 524, 526 [M-H]⁻

(11) {[5-(4-シアノ-ベンジルアミノカルボニル)-ナフタレン-2-イル]-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ}-メチル}-ホスホン酸

【 0 3 9 8 】

【 化 1 7 4 】



20

【 0 3 9 9 】

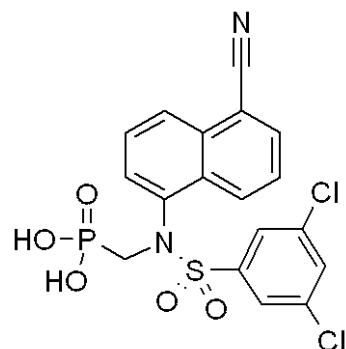
R_f 値 : 0.65 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z =604, 606, 608 [M+H]⁺

(12) {[5-(5-シアノ-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ}-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 0 0 】

【 化 1 7 5 】



40

【 0 4 0 1 】

R_f 値 : 0.65 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z =471, 473, 475 [M+H]⁺

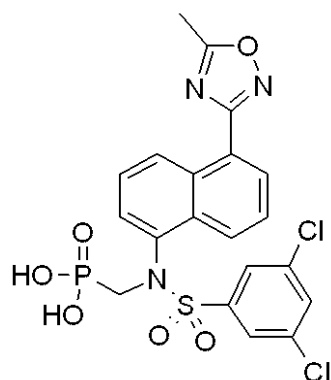
(13) {[3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル]-[5-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-

50

イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル)-ホスホン酸

【 0 4 0 2 】

【化 1 7 6】



【 0 4 0 3 】

R_f 値：0.62(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

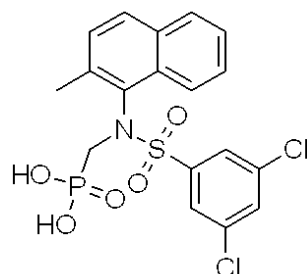
質量スペクトル (ESI⁺): m/z=528, 530, 532 [M+H]⁺

(14) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

20

【 0 4 0 4 】

【化 1 7 7】



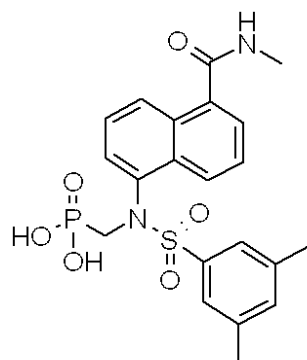
【 0 4 0 5 】

R_f 値：0.55(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(15) {[(3,5-ジメチル-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 0 6 】

【化 1 7 8】



【 0 4 0 7 】

R_f 値：0.75(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

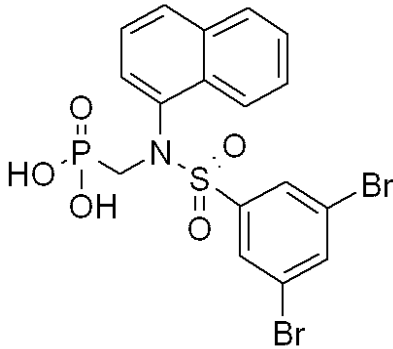
50

質量スペクトル(ESI⁻): m/z=461 [M-H]⁻

(16) {[(3,5-ジブロモ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【0408】

【化179】



10

【0409】

R_f 値: 0.60(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

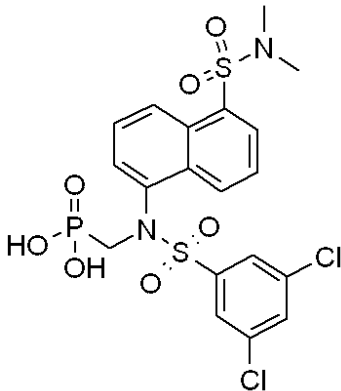
質量スペクトル(ESI⁻): m/z=532, 534, 536 [M-H]⁻

(17) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-ジメチルアミノスルホニル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

20

【0410】

【化180】



30

【0411】

R_f 値: 0.63(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

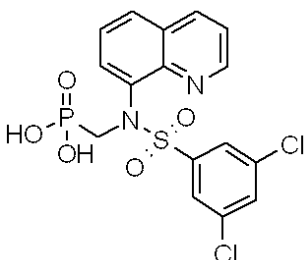
質量スペクトル(ESI⁺): m/z=553, 555, 557 [M+H]⁺

(18) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

40

【0412】

【化181】



50

【 0 4 1 3 】

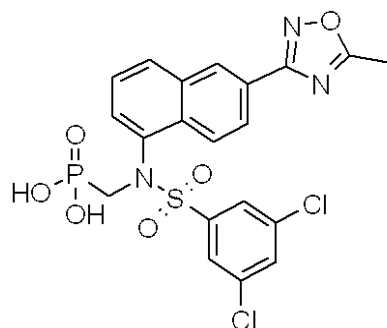
R_f 値：0.40(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=445, 447, 449 [M-H]^-$

(19) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[6-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 1 4 】

【 化 1 8 2 】



10

【 0 4 1 5 】

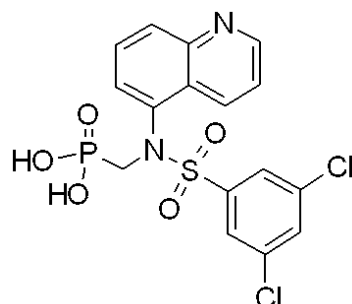
質量スペクトル(ESI^-): $m/z=526, 528, 530 [M-H]^-$

(20) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

20

【 0 4 1 6 】

【 化 1 8 3 】



30

【 0 4 1 7 】

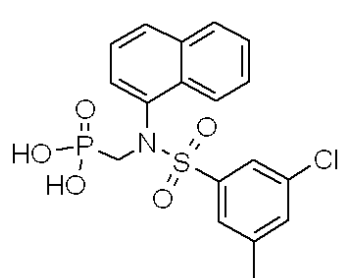
R_f 値：0.38(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=445, 447, 449 [M-H]^-$

(21) {[(3-クロロ-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 1 8 】

【 化 1 8 4 】



40

【 0 4 1 9 】

R_f 値：0.62(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:

50

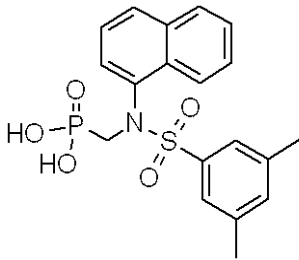
40:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=424, 426$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

(22) {[(3,5-ジメチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 2 0 】

【 化 1 8 5 】



10

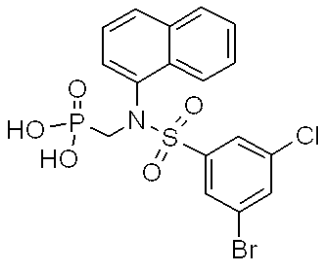
【 0 4 2 1 】

 R_f 値 : 0.62 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)質量スペクトル(ESI^-): $m/z=404$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

(23) {[(3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 2 2 】

【 化 1 8 6 】



30

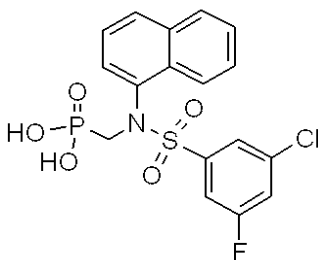
【 0 4 2 3 】

 R_f 値 : 0.60 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)質量スペクトル(ESI^-): $m/z=488, 490, 492$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

(24) {[(3-クロロ-5-フルオロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 2 4 】

【 化 1 8 7 】



40

【 0 4 2 5 】

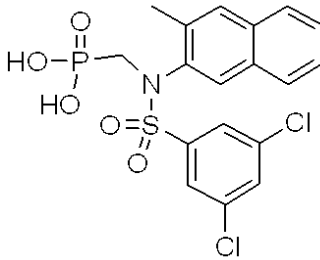
 R_f 値 : 0.58 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)質量スペクトル(ESI^-): $m/z=428, 430$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

50

(25) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 2 6 】

【 化 1 8 8 】



10

【 0 4 2 7 】

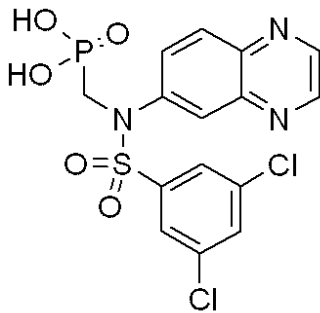
R_f 値 : 0.50 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =458, 460, 462 [M-H]⁻

(26) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 2 8 】

【 化 1 8 9 】



20

【 0 4 2 9 】

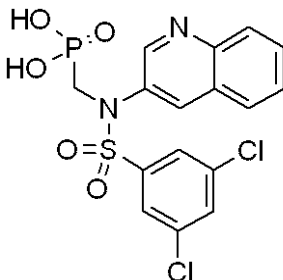
R_f 値 : 0.78 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =446, 448, 450 [M-H]⁻

(27) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-3-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 3 0 】

【 化 1 9 0 】



40

【 0 4 3 1 】

R_f 値 : 0.74 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =445, 447, 459 [M-H]⁻

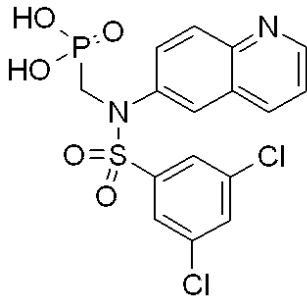
(28) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

50

ン酸

【 0 4 3 2 】

【 化 1 9 1 】



10

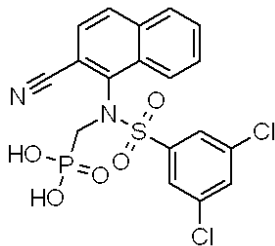
【 0 4 3 3 】

R_f 値 : 0.76 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(29) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-シアノ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 3 4 】

【 化 1 9 2 】



20

【 0 4 3 5 】

R_f 値 : 0.60 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

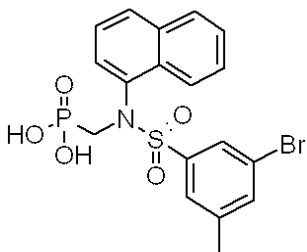
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z=471, 473, 475$ [M+H]⁺

(30) {[(3-プロモ-5-メチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

30

【 0 4 3 6 】

【 化 1 9 3 】



40

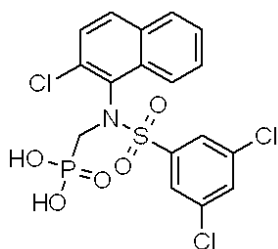
【 0 4 3 7 】

R_f 値 : 0.60 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(31) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-クロロ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 3 8 】

【化 1 9 4】



【 0 4 3 9】

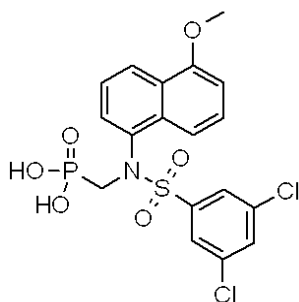
R_f 値：0.50(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=478, 480, 482, 484 [M-H]^-$

(32) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 4 0】

【化 1 9 5】



20

【 0 4 4 1】

R_f 値：0.53(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

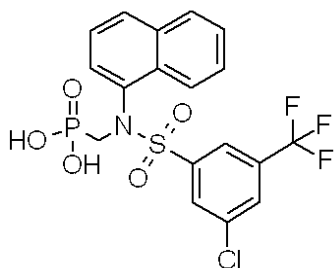
質量スペクトル(ESI^-): $m/z=474, 476, 478 [M-H]^-$

(33) {[(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

30

【 0 4 4 2】

【化 1 9 6】



40

【 0 4 4 3】

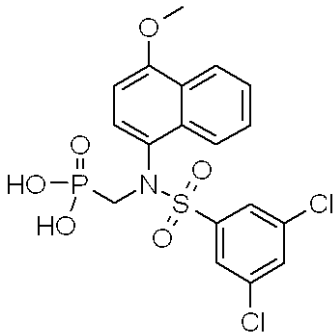
R_f 値：0.60(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=478, 480 [M-H]^-$

(34) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 4 4】

【化 1 9 7】



10

【 0 4 4 5】

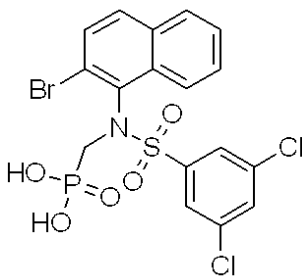
R_f 値 : 0.62 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): $m/z=474, 476, 478$ [M-H]⁻

(35) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-ブromo-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 4 6】

【化 1 9 8】



20

【 0 4 4 7】

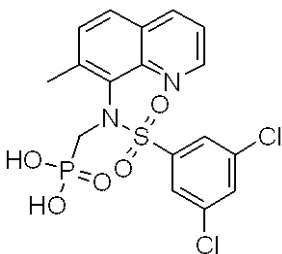
R_f 値 : 0.54 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z=524, 526, 528, 530$ [M+H]⁺

(36) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(7-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 4 8】

【化 1 9 9】



40

【 0 4 4 9】

R_f 値 : 0.45 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

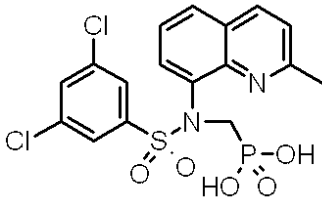
質量スペクトル (ESI⁺): $m/z=461, 463, 465$ [M+H]⁺

(37) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メチル-キノリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 5 0】

50

【化 2 0 0】



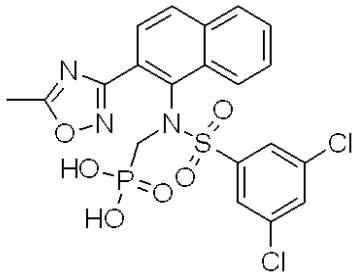
【 0 4 5 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 2.35 (s, 3 H), 4.37 (d, 2 H, $J=10.6$ Hz), 7.38 (d, 1 H, $J=8.3$ Hz), 7.41 (d, 2 H, $J=1.9$ Hz), 7.60 (t, 1 H, $J=7.8$ Hz), 7.80 (dd, 1 H, $J=7.4$ Hz, $J=1.2$ Hz), 7.87 (t, 1 H, $J=1.9$ Hz), 8.00 (dd, 1 H, $J=8.1$ Hz, $J=1.2$ Hz), 8.32 (d, 1 H, $J=8.3$ Hz)。

(38) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-[2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-アミノ}-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 5 2】

【化 2 0 1】



【 0 4 5 3】

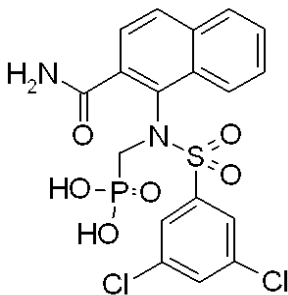
R_f 値 : 0.55(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=528, 530, 532$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(39) {[(2-アミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 5 4】

【化 2 0 2】



【 0 4 5 5】

R_f 値 : 0.65(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=489, 491, 493$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(40) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 5 6】

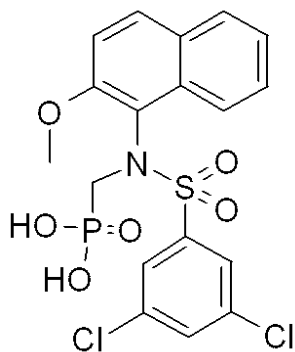
10

20

30

40

【化 2 0 3】



10

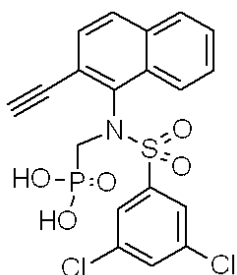
【 0 4 5 7】

質量スペクトル(EI): $m/z=475, 477, 479$ $[M]^+$

(41) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-エチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 5 8】

【化 2 0 4】



20

【 0 4 5 9】

R_f 値: 0.60 (逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

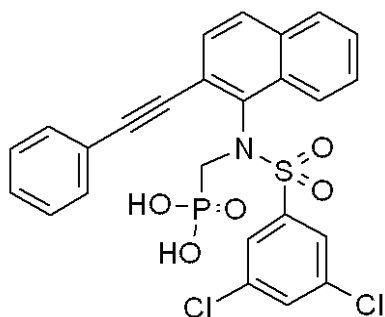
質量スペクトル(ESI⁻): $m/z=468, 470, 472$ $[M-H]^-$

(42) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(2-フェニルエチル-ナフタレン-1-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

30

【 0 4 6 0】

【化 2 0 5】



40

【 0 4 6 1】

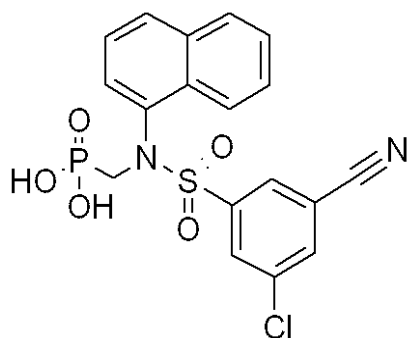
R_f 値: 0.45 (逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI⁻): $m/z=544, 546, 548$ $[M-H]^-$

(43) {[(3-クロロ-5-シアノ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 6 2】

【化 2 0 6】



10

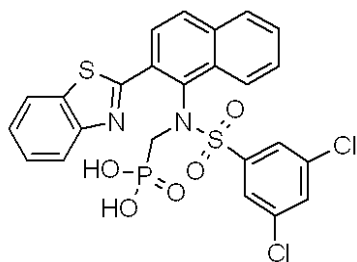
【 0 4 6 3】

R_f 値 : 0.65 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(44) {[(2-ベンゾチアゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 6 4】

【化 2 0 7】



20

【 0 4 6 5】

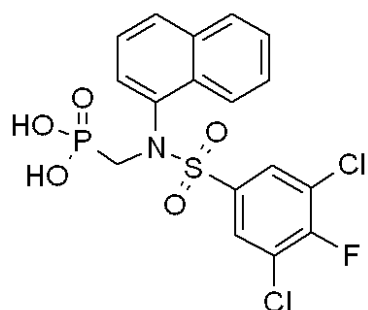
R_f 値 : 0.40 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

(45) {[(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

30

【 0 4 6 6】

【化 2 0 8】



40

【 0 4 6 7】

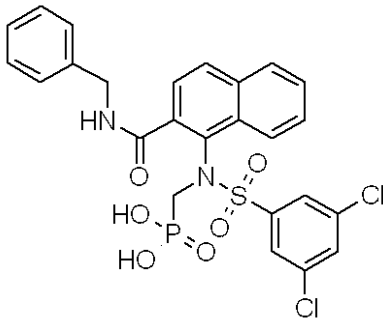
R_f 値 : 0.62 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻): m/z =462, 464, 466 [M-H]⁻

(46) {[(2-ベンジルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 6 8】

【化 2 0 9】



10

【 0 4 6 9】

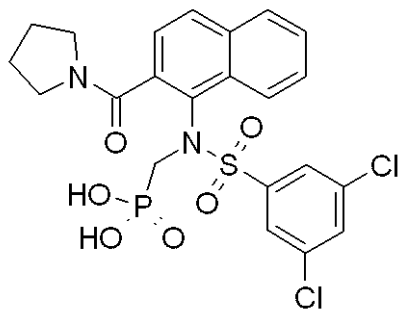
R_f 値：0.38(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=579, 581, 583 [M+H]^+$

(47) {[(2-ピロリジン-1-イルカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 7 0】

【化 2 1 0】



20

【 0 4 7 1】

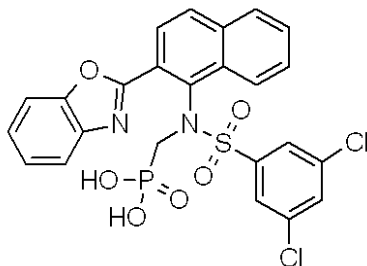
R_f 値：0.45(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=543, 545, 547 [M+H]^+$

(48) {[(2-ベンゾオキサゾール-2-イル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 7 2】

【化 2 1 1】



40

【 0 4 7 3】

R_f 値：0.45(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

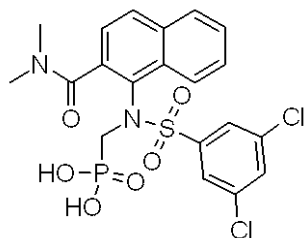
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=563, 565, 567 [M+H]^+$

(49) {[(2-ジメチルアミノカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 7 4】

50

【化 2 1 2】



【 0 4 7 5】

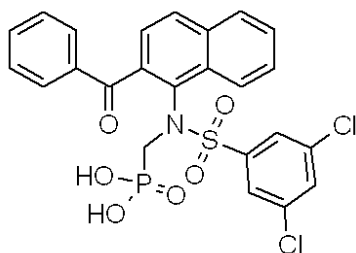
R_f 値 : 0.50 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=517, 519, 521 [M+H]^+$

(50) {[(2-フェニルカルボニル-ナフタレン-1-イル)-(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 7 6】

【化 2 1 3】



20

【 0 4 7 7】

R_f 値 : 0.45 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

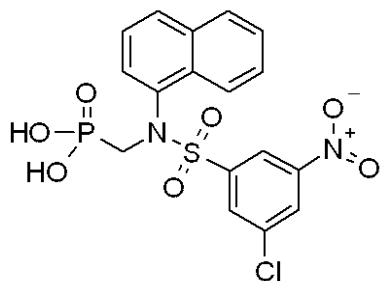
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=550, 552, 554 [M+H]^+$

(51) {[(3-クロロ-5-ニトロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

30

【 0 4 7 8】

【化 2 1 4】



40

【 0 4 7 9】

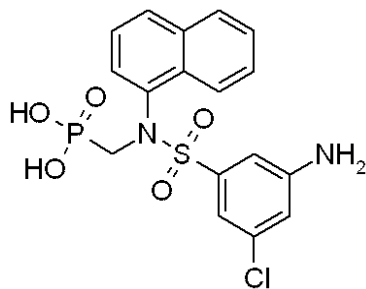
R_f 値 : 0.55 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=457, 459 [M+H]^+$

(52) {[(3-アミノ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 8 0】

【化 2 1 5】



【 0 4 8 1】

10

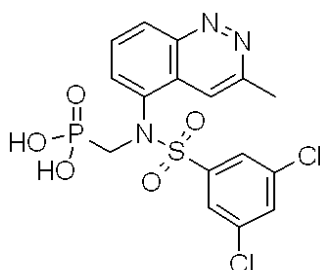
R_f 値 : 0.65 (逆相既製TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル (ESI⁻) : $m/z=425, 427$ [M-H]⁻

(53) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-シンノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 8 2】

【化 2 1 6】



20

【 0 4 8 3】

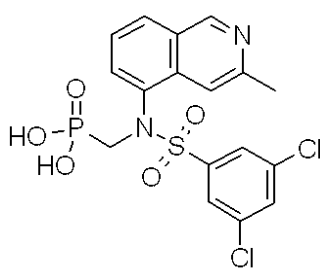
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z=462, 464, 466$ [M+H]⁺

(54) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-イソキノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 8 4】

30

【化 2 1 7】



【 0 4 8 5】

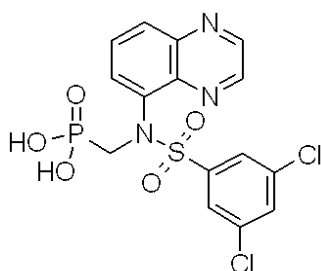
40

質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z=461, 463, 465$ [M+H]⁺

(55) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノキサリン-5-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 8 6】

【化 2 1 8】



【 0 4 8 7】

10

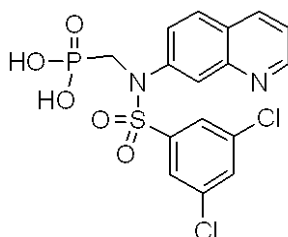
R_f 値 : 0.25 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

質量スペクトル (ESI^+) : $m/z=448, 450, 452 [M+H]^+$

(56) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-7-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 8 8】

【化 2 1 9】



20

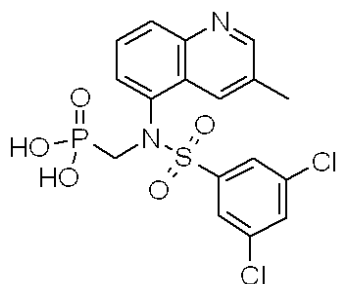
【 0 4 8 9】

質量スペクトル (ESI^+) : $m/z=447, 449, 451 [M+H]^+$

(57) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(3-メチル-キノリン-5-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 9 0】

【化 2 2 0】



30

【 0 4 9 1】

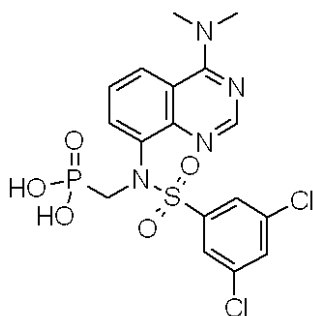
質量スペクトル (ESI^+) : $m/z=461, 463, 465 [M+H]^+$

(58) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(4-ジメチルアミノ-キナゾリン-8-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

40

【 0 4 9 2】

【化 2 2 1】



10

【 0 4 9 3】

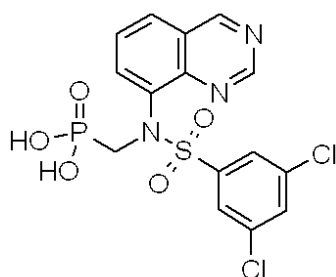
R_f 値 : 0.47 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z =491, 493, 495 [M+H]⁺

(59) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キナゾリン-8-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸

【 0 4 9 4】

【化 2 2 2】



20

【 0 4 9 5】

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z =446, 448, 450 [M-H]⁻

【 0 4 9 6】

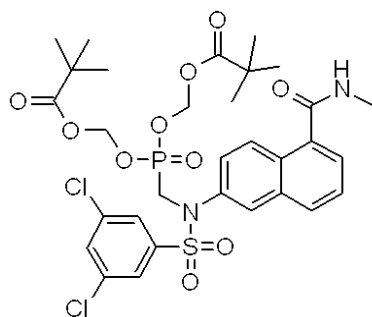
(実施例3)

{[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸 ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)エステル

30

【 0 4 9 7】

【化 2 2 3】



40

【 0 4 9 8】

35ml 中のアセトンと15ml のアセトニトリル中の500mg の {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸に55 で616mg の炭酸銀と0.81ml のクロロメチルピバラートを加える。反応混合物を55で一晩攪拌し、20ml のアセトニトリルで希釈し、さらに22時間攪拌する。仕上げるため、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ろ過かつエバポレートする。残留物を酢酸エチルに取り、希炭酸ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム

50

上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤として酢酸エチルを用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：397mg(理論の52%)

R_f 値：0.20(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

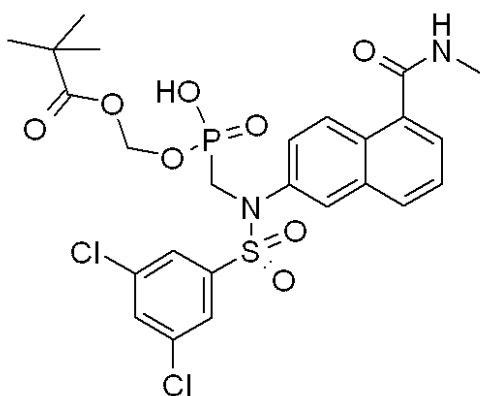
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=748, 750, 752 [M+NH_4]^+$

実施例3と同様に以下の化合物を得る。

(1) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-モノ-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル

【0499】

【化224】



【0500】

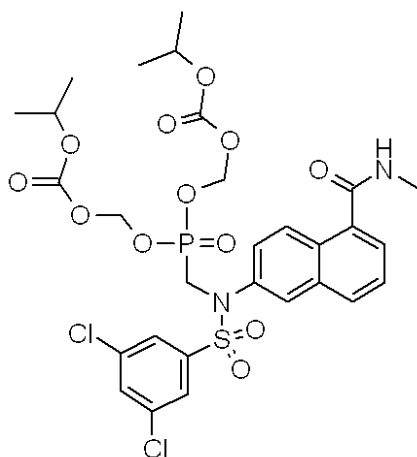
R_f 値：0.55(逆相既製TLCプレート(E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=60:40:1)

質量スペクトル(ESI^-): $m/z=615, 617, 619 [M-H]^-$

(2) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-(5-メチルアミノカルボニル-ナフタレン-2-イル)-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル

【0501】

【化225】



【0502】

(イソプロピルクロロメチルカルボナートを用いて反応を行う。)

R_f 値：0.68(シリカゲル、酢酸エチル)

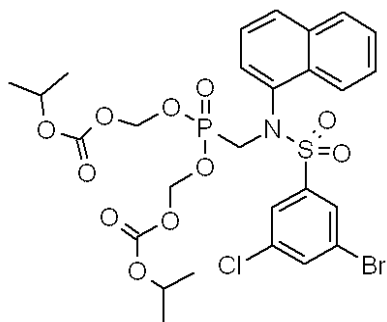
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=735, 737, 739 [M+H]^+$

(3) {[(3-ブロモ-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-

ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル

【 0 5 0 3 】

【 化 2 2 6 】



10

【 0 5 0 4 】

(イソプロピル クロロメチルカルボナートを用いて反応を行う。)

R_f 値 : 0.40(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)

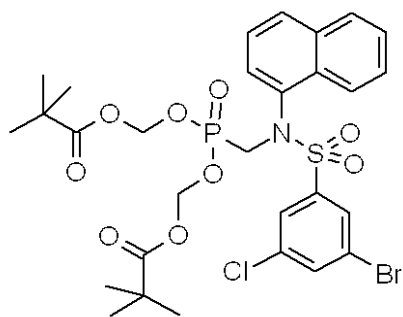
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=739, 741, 743 [M+NH_4]^+$

(4) {[(3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル

【 0 5 0 5 】

【 化 2 2 7 】

20



【 0 5 0 6 】

30

R_f 値 : 0.60(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2:1)

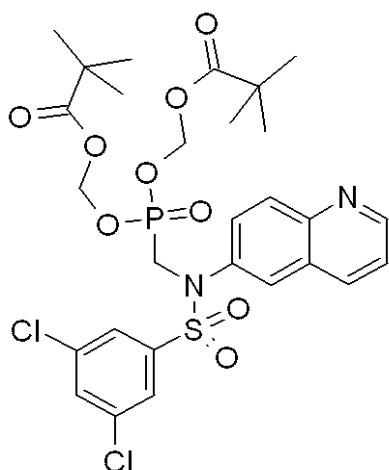
質量スペクトル(ESI^+): $m/z=735, 737, 739 [M+NH_4]^+$

(5) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメトキシ)-エステル

【 0 5 0 7 】

【 化 2 2 8 】

40



【 0 5 0 8 】

50

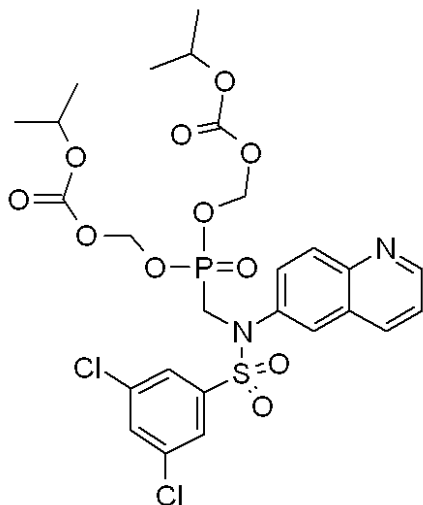
R_f 値 : 0.45 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=675, 677, 679 [M+H]^+$

(6) {[(3,5-ジクロロ-フェニルスルホニル)-キノリン-6-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸-ビス(イソプロピルオキシカルボニルオキシメチル)-エステル

【 0 5 0 9 】

【 化 2 2 9 】



10

20

【 0 5 1 0 】

(イソプロピル クロロメチルカルボナートを用いて反応を行う。)

R_f 値 : 0.65 (シリカゲル、 酢酸エチル)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z=679, 681, 683 [M+H]^+$

【 0 5 1 1 】

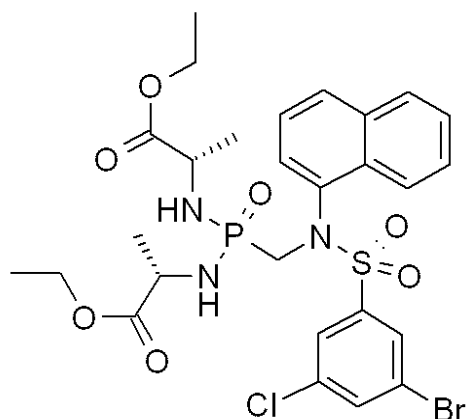
(実施例4)

{ [(3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-[N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル]-ホスホンアミド

【 0 5 1 2 】

【 化 2 3 0 】

30



40

【 0 5 1 3 】

2.19mlの塩化チオニルと50 μ lのN,N-ジメチルホルムアミドを25mlのジクロロエタン中の2.45gの3-ブromo-5-クロロ-フェニルスルホニル)-ナフタレン-1-イル-アミノ]-メチル}-ホスホン酸にアルゴン雰囲気下で加える。反応混合物を2.5時間還流させてから真空中でエバポレートする。フラスコ残渣を10mlの塩化メチレンに取り、氷浴で冷却しながらそれを、15mlの塩化メチレンに溶かした1.69gのL-アラニン-エチルエステル-塩酸塩及び2.23mlのトリエチルアミンと混合する。反応混合物を一晩加熱して周囲温度にする。仕上げるため、それを塩化メチレンで希釈し、水と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネ

50

シウム上で乾燥させてエバポレートする。溶離剤としてシクロヘキサン/酢酸エチル(40:60 20:80)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：1.74g(理論の51%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=688, 690, 692 [M+H]⁺

R_f 値：0.32(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1:2)

【0514】

(実施例5)

75mgの活性物質を含むコーティング錠剤

1錠剤コアは下記成分を含む。

活性物質	75.0mg	10
リン酸カルシウム	93.0mg	
コーンスターチ	35.5mg	
ポリビニルピロリドン	10.0mg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.5mg</u>	
	230.0mg	

調製：

活性物質をリン酸カルシウム、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び指定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合する。直径13mmのブランクを錠剤製造機で作製し、これらを次に適切な機械を用いてメッシュサイズ1.5mmのふるいに通して裏ごしし、残りのステアリン酸マグネシウムと混合する。この顆粒を錠剤製造機で圧縮して所望形状の錠剤を形成する。

コアの重量：230mg

ダイ：9mm、凸状

このようにして作製した錠剤コアを本質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースから成るフィルムでコーティングする。完成したフィルムコーティング錠剤を蜜蝋で磨く。

コーティング錠剤の重量：245mg。

【0515】

(実施例6)

100mgの活性物質を含む錠剤

組成：

1錠剤は下記成分を含む。

活性物質	100.0mg	30
ラクトース	80.0mg	
コーンスターチ	34.0mg	
ポリビニルピロリドン	4.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.0mg</u>	
	220.0mg	

調製方法：

活性物質、ラクトース及びコーンスターチと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。この湿潤組成物をふるいにかけて(2.0mmメッシュサイズ)、ラック型乾燥器内で50℃にて乾燥させた後、該組成物を再びふるいにかけて(1.5mmメッシュサイズ)、潤沢剤を添加する。完成混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：220mg

直径：10mmの二平面で、両面に切子面があり、片面に刻み目がある。

【0516】

(実施例7)

150mgの活性物質を含む錠剤

組成：

1錠剤は下記成分を含む。

50

活性物質	50.0mg
粉末ラクトース	89.0mg
コーンスターチ	40.0mg
コロイドシリカ	10.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.0mg</u>
	300.0mg

調製：

ラクトース、コーンスターチ及びシリカと混合した活性物質をポリビニルピロリドンの20%水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmのふるいに通す。45℃で乾燥させた顆粒を同じふるいに再び通して指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物から錠剤をプレス加工する。

錠剤の重量：300mg

ダイ：10mm、フラット

【0517】

(実施例8)

150mgの活性物質を含む硬ゼラチンカプセル剤

1カプセル剤は下記成分を含む。

活性物質	50.0mg
コーンスターチ(乾燥)	約80.0mg
ラクトース(粉末)	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0mg</u>
	約420.0mg

調製：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmのふるいに通し、適切な装置を用いて均質に混合する。完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

カプセル充填物：約320mg

カプセルシェル：1号サイズの硬ゼラチンカプセル。

【0518】

(実施例9)

150mgの活性物質を含む座剤

1座剤は下記成分を含む。

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	<u>840.0mg</u>
	2,000.0mg

調製：

座剤練薬を融解させた後、その中に活性物質を均質に分布させ、その融解物をチルド型中に注ぐ。

【0519】

(実施例10)

50mgの活性物質を含む懸濁剤

100mlの懸濁剤は下記成分を含む。

活性物質	1.00g
カルボキシメチルセルロースNa塩	0.10g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.05g
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.01g
グルコース	10.00g
グリセロール	5.00g

10

20

30

40

50

70%ソルビトール溶液	20.00g
香料	0.30g
蒸留水を加えて	100mlへ

調製：

蒸留水を70℃に加熱する。その中に攪拌しながらp-ヒドロキシ安息香酸メチルとp-ヒドロキシ安息香酸プロピルをグリセロール及びカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩と共に溶かす。この溶液を周囲温度に冷まし、その中に攪拌しながら活性物質を加えて均質に分布させる。グルコース、ソルビトール溶液及び香料を添加して溶かした後、該懸濁液を攪拌しながら排気して空気を除去する。

5mlの懸濁剤は50mgの活性物質を含む。

10

【0520】

(実施例11)

10mgの活性物質を含むアンプル

組成：

活性物質	10.0mg
------	--------

0.01N塩酸 適量

再蒸留水を加えて	2.0mlへ
----------	--------

調製：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、食塩で等張にし、無菌ろ過して2mlのアンプルに移す。

20

(実施例12)

50mgの活性物質を含むアンプル

組成：

活性物質	50.0mg
------	--------

0.01N塩酸 適量

再蒸留水を加えて	10.0mlへ
----------	---------

調製：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、食塩で等張にし、無菌ろ過して10mlのアンプルに移す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/061651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/38 C07D217/22 C07D219/08 C07D237/28 C07D239/72
C07D471/04 A61K31/4353 A61K31/501 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/70754 A (MERCK FROSST CANADA INC [CA]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; BAYLY CHRISTOP) 27 September 2001 (2001-09-27) claim 1	1-13
A	US 2006/142250 A1 (BLASKOVICH MARK A T [AU] ET AL) 29 June 2006 (2006-06-29) claim 1	1-13
A	WO 2007/044729 A (EXELIXIS INC [US]; BAJJALIEH WILLIAM [US]; BANNEN LYNNE CANNE [US]; BR) 19 April 2007 (2007-04-19) claim 1	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2008

Date of mailing of the international search report

01/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/061651

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170754	A	27-09-2001	AU 4398701 A	03-10-2001
			AU 4398801 A	03-10-2001
			WO 0170753 A1	27-09-2001
			CA 2401984 A1	27-09-2001
			CA 2402414 A1	27-09-2001
			EP 1268494 A1	02-01-2003
			EP 1268495 A1	02-01-2003
			JP 2003528106 T	24-09-2003
			JP 2003528107 T	24-09-2003
US 2006142250	A1	29-06-2006	US 2008161592 A1	03-07-2008
WO 2007044729	A	19-04-2007	AU 2006302179 A1	19-04-2007
			CA 2623768 A1	19-04-2007
			EP 1931645 A2	18-06-2008
			KR 20080068651 A	23-07-2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100152032

弁理士 新谷 雅史

(72)発明者 ラングコプフ エルケ

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

(72)発明者 バウチュ アレクサンダー

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

(72)発明者 ショエルチ コリーナ

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

(72)発明者 シューラー - メッツ アネット

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

(72)発明者 シュトライヒャー リューディガー

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

(72)発明者 ワーグナー ホルガー

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

F ターム(参考) 4H006 AA01 AA03 AB20

4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 AC50

【要約の続き】

している。