

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-535986

(P2022-535986A)

(43)公表日 令和4年8月10日(2022.8.10)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 237/32 (2006.01)	C 0 7 C 237/32	4 C 0 5 5
C 0 7 D 333/38 (2006.01)	C 0 7 D 333/38	C S P 4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 8 4
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 213/81	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 2 0 6

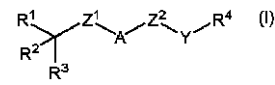
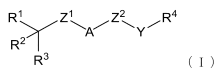
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全94頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-573749(P2021-573749)	(71)出願人 521541952 ティーエムイーエム16エー リミテッド イギリス国 イングランド エーエル7 1ティーダブリュ, ウェリン ガーデン シティ, シャイア パーク, ファルコン ウェイ 6
(86)(22)出願日 令和2年6月12日(2020.6.12)	(74)代理人 110002077園田・小林弁理士法人
(85)翻訳文提出日 令和4年2月9日(2022.2.9)	(72)発明者 コリングウッド, スティーブン
(86)国際出願番号 PCT/GB2020/051414	イギリス国 ブライトン サセックス ピ ーエヌ1 9エスビー, ファルマー, サイエンス パーク スクエア, サセッ クス イノベーション センター, エ ンタープライズ セラビューティクス リ ミテッド
(87)国際公開番号 WO2020/249956	(72)発明者 ハーグレイヴ, ジョナサン デーヴィッド
(87)国際公開日 令和2年12月17日(2020.12.17)	最終頁に続く
(31)優先権主張番号 1908453.2	
(32)優先日 令和1年6月12日(2019.6.12)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 英国(GB)	
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 呼吸器の疾患を処置するための T M E M 1 6 A のモジュレータ

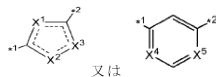
(57)【要約】

一般式 (I)



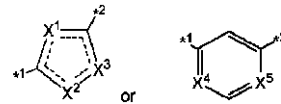
の化合物であって、

T M E M 1 6 A によって調節される呼吸器の疾患並びに他の疾患及び症状を処置するのに有用であり、式中、Aは、以下の式



として定義される化合物。

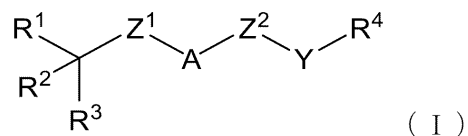
【選択図】なし



【特許請求の範囲】

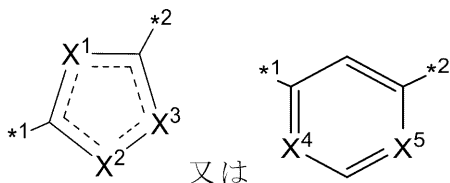
【請求項 1】

全ての互変異性体、全ての鏡像異性体及び同位体変異体並びにその塩及び溶媒和物を含む、一般式 (I)



[式中、

A は



10

であり、

X 1、X 2、X 3 のうちの 1 つは S であり、X 1、X 2 及び X 3 のうちの他の 2 つは C H であり；

20

は、環 A が芳香族であるように、単結合又は二重結合を表し；

X 4 及び X 5 の各々は、独立して、C H 又は N であり；

30

* 1 は Z 1 への結合点を示し、* 2 は Z 2 への結合点を示し；

Z 1 及び Z 2 の各々は、独立して、* - C (O) N H - 及び * - N H C (O) - から選択され、* は環 A への結合点を示し；

R 1 は、H、C N、C (O) O R 1 2、C 1 - 3 アルキル、C 2 - 3 アルケニル又は C 2 - 3 アルキニルであり、これらのアルキル、アルケニル又はアルキニル基のいずれかが、フルオロ、O R 1 2、N (R 1 2) 2、C (O) O R 1 2、C (O) N (R 1 2) 2、C (O) R 1 2 及び N (R 1 3) C (O) R 1 2 から選択される 1 つ以上の置換基、適切には 1 つの置換基で置換されていてもよく；

30

R 1 2 及び R 1 3 は各々、独立して、H、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 フルオロアルキルから選択され、

R 2 は、H であるか、又は O R 1 2 で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキルであり；及び、

R 3 は、

C 1 - 6 アルキル、C 2 - 6 アルケニル又は C 2 - 6 アルキニルであり、これらの C 1 - 6 アルキル、C 2 - 6 アルケニル又は C 2 - 6 アルキニル基のいずれかが、フルオロ、C N、R 1 4 O R 1 4、O R 1 5、N (R 1 5) 2、C (O) O R 1 5、C (O) N (R 1 5) 2、N (R 1 6) C (O) R 1 5、N (R 1 5) S (O) 2 R 1 4、N (R 1 5) S (O) 2 R 1 6 及び N (R 1 5) C (O) O R 1 6 から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく；又は、

40

R 3 は、

3 ~ 7 員の炭素環系若しくは複素環系、又は 6 ~ 10 員のアリール環系若しくは 5 ~ 10 員のヘテロアリール環系であり、これらのいずれもが、ハロ、C N、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 ハロアルキル、O R 1 7 及び N (R 1 7) 2 から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R 1 4 は、6 ~ 10 員のアリール環系若しくは 5 ~ 10 員のヘテロアリール環系又は

50

3 ~ 7 員の炭素環系若しくは複素環系であり、これらのアリール環系、ヘテロアリール環系、炭素環系又は複素環系のいずれかが、ハロ、C₁-4アルキル、C₁-4ハロアルキル、OR¹⁷及びN(R¹⁷)₂から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R¹⁷は各々、独立して、H、C₁-4アルキル又はC₁-4ハロアルキルであり；R¹⁵及びR¹⁶は各々、独立して、H、C₁-6アルキル又はC₁-6ハロアルキルであり；又は

R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、CN、OR⁹、N(R⁹)₂、C(O)OR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)R⁹、N(R⁹)C(O)R⁹、及び、ハロ、OR⁹又はN(R⁹)₂で置換されていてもよいC₁-4アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい3 ~ 10員の炭素環系又は複素環系を形成し；又は

R¹、R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、架橋された5 ~ 10員の炭素環系若しくは複素環系又はフェニルを形成し、これらの炭素環系若しくは複素環系又はフェニル基のいずれかが、ハロ、CN、OR⁹、N(R⁹)₂、C(O)OR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)R⁹、N(R⁹)C(O)R⁹、及び、ハロ、OR⁹又はN(R⁹)₂で置換されていてもよいC₁-4アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R⁹は各々、独立して、H、C₁-6アルキル又はC₁-6ハロアルキルから選択され；

Yは -CH₂- 又は -CH(CH₃)- であり；

R⁴は、6 ~ 14員のアリール、5 ~ 14員のヘテロアリール又は5 ~ 10員の炭素環系であり、これらのいずれもが、以下から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

ハロ、CN、ニトロ、R¹⁹、OR¹⁹、OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、C(O)R⁶、C(O)R¹⁹、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)、N(R⁷)C(O)R⁶；

いずれもが、ハロ、CN、ニトロ、R¹⁹、OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)及びN(R⁷)C(O)R⁶から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁-6アルキル又はO(C₁-6アルキル)；及び

R⁴が完全に芳香族性でない場合は、オキソであり；

R¹⁹は、5又は6員のアリール環系若しくはヘテロアリール環系又は3 ~ 7員の炭素環系若しくは複素環系であり、これらのアリール環系、ヘテロアリール環系、炭素環系又は複素環系のいずれもが、ハロ、C₁-4アルキル、C₁-4ハロアルキル、OH、O(C₁-4アルキル)、O(C₁-4ハロアルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

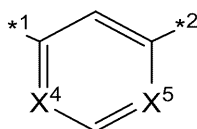
R⁶は、H、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、ベンジル、3 ~ 7員のカルボシクリル又は3 ~ 7員のヘテロシクリルであり；

R⁷は、H、C₁-6アルキル又はC₁-6ハロアルキルであるか；又は

R⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含有しており、C₁-4アルキル、オキソ及びハロから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい4 ~ 7員の複素環を形成し、；

但し、

i. Aは、



であり、Z¹は、* - C(O)NH - であるとき、

10

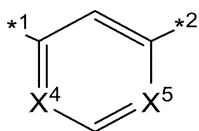
20

30

40

50

Z² は、* - NHC(O) - ではなく；及び
 ii . A は、



であり、

Z¹ は、* - NHC(O) - であるとき、Z² は、* - C(O)NH - であり；及び
 R¹ 及び R² は H であり、R³ は、上で定義したように置換されていてもよい炭素環系、
 複素環系、アリール環系又はヘテロアリール環系であり；又は

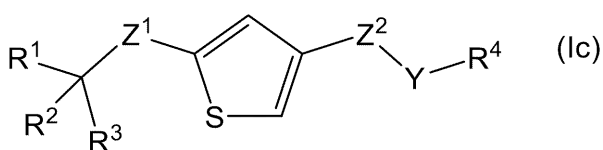
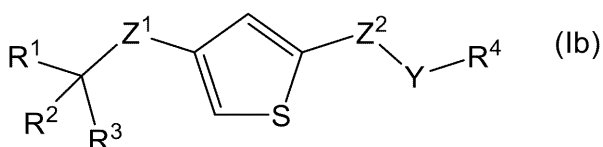
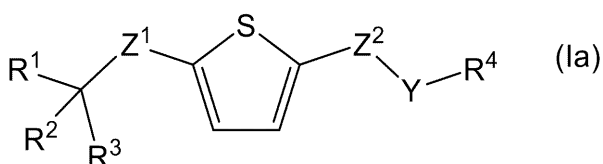
R¹ は H であり、R² 及び R³ は、一緒になって、上で定義したように置換されてい
 てもよい炭素環系、複素環系を形成し；又は

R¹、R² 及び R³ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、上で定義した
 ように置換されていてもよい架橋された 5 ~ 10 員の炭素環系若しくは複素環系又はフェ
 ニルを形成し；そして、

R⁴ は、上で定義したように置換されていてもよい 6 ~ 14 員のアリール基ではない、
 化合物。

【請求項 2】

一般式 (I a)、(I b) 又は (I c)



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z² 及び Y は、請求項 1 に定義されるとおりで
 ある] の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

一般式 (I d)、(I e)、(I f) 又は (I g)

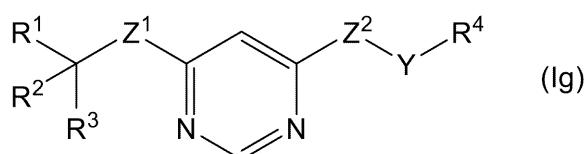
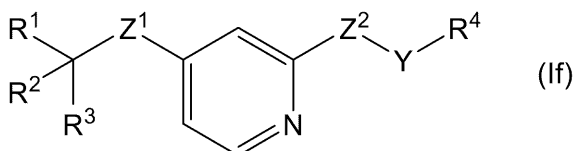
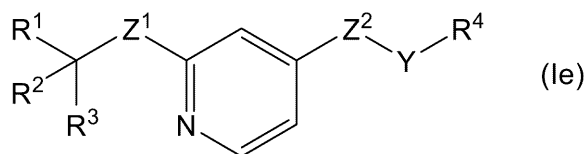
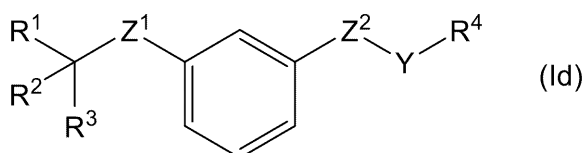
10

20

30

40

50



10

20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 及び Y は、請求項 1 に定義されるとおりである] の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y は、 $-CH_2-$ である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 は、 H 、 CN 、 $C(O)OR^{12}$ 、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル又は C_2-3 アルキニルであり、これらのアルキル、アルケニル又はアルキニル基のいずれもが、フルオロ及び OR^{12} から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R^{12} は、 H 、 C_1-3 アルキル又は C_1-3 フルオロアルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R^2 が H であるか、又は OR^{12} で置換されていてもよく C_1-3 アルキルであり、 R^{12} が各々、 H 、 C_1-3 アルキル及び C_1-3 フルオロアルキルから選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル又は C_2-6 アルキニルであり、これらのいずれもが、フルオロ、 CN 、 $R^{14}OR^{14}$ 、 OR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $N(R^{16})C(O)R^{15}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2R^{14}$ 、 $N(R^{15})S(O)_2R^{16}$ 及び $N(R^{15})C(O)OR^{16}$ から

40

選択される 1 つの置換基で置換されていてもよく；
 R^{15} 及び R^{16} は各々、独立して、 H 、 C_1-3 アルキル及び C_1-3 ハロアルキルから選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 及び R^3 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、テトラヒドロピラン-イル、テトラヒドロフラン-イル、オキセタニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、シクロプロピル-縮合ピロリジンシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、ビスクロ-[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ-[2.2.2]オクチル及びアダマンチル(但し、 R^2 及び R^3 が結合している原子は架橋原子ではない)から選択される 3 ~ 10 員の炭素環系又は複素環系を形

50

成し；環系は、置換されていないか、又は、ハロ、CN、OR⁹、N(R⁹)₂、及び、ハロ、OR⁹若しくはN(R⁹)₂で置換されていてもよいC₁-4アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されており；R⁹は各々、独立して、H、C₁-3アルキル及びC₁-3ハロアルキルから選択され；又は

R¹、R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビシクロ-[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ-[2.2.2]オクタニル及びアダマンチルから選択される架橋した炭素環系又は複素環系を形成し；環系は、非置換であるか、又はR⁹がH、メチル若しくはエチルであるOR⁹及びC(O)OR⁹から選択される単一の置換基で置換されている、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項9】

R¹、R²及びR³の各々が非置換C₁-3アルキルであり；又は

R¹がシアノであり、R²及びR³の各々が非置換C₁-3アルキルであり；又は

R¹はH又はCF₃であり、R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成する、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R⁴は、いずれもが、非置換であるか、又は請求項1に定義されるように置換されている、フェニル、ナフチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル及びベンゾシクロヘプタニルから選択される6~11員のアリール基であるか；又は

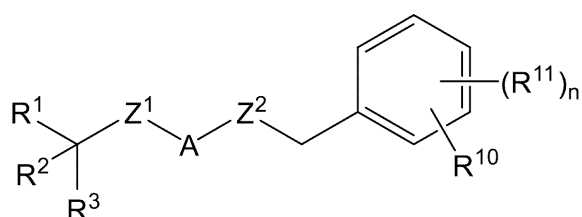
20

R⁴は、いずれもが、非置換であるか、又は請求項1に定義されるように置換されている、ピリジル、キノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、フリル及びチエニルから選択される5~10員のヘテロアリール基であるか；又は

R⁴は、いずれもが、非置換であるか、又は請求項1に定義されるように置換されている、シクロヘキシル及びアダマンチルから選択されるカルボシクリル基であり、そのいずれかは、非置換である、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

一般式(Ii)



(Ii)

30

[式中、

R¹、R²、R³、A、Z¹及びZ²は、請求項1に定義されるとおりであり；

R¹⁰は、H、OH、ハロ、C₁-6アルキル、-O(C₁-6アルキル)であり；

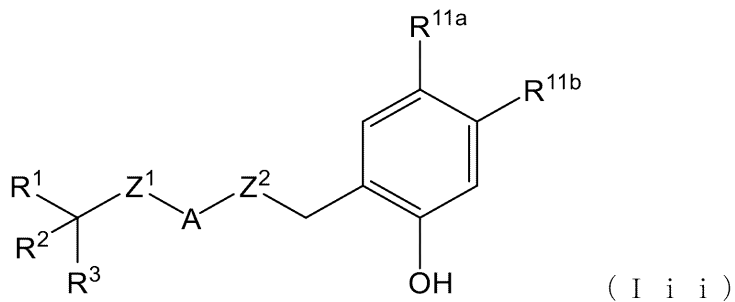
40

R¹¹は各々、独立して、H、ハロ、OH、CN、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、-O(C₁-6アルキル)又はC(O)O-(C₁-6アルキル)であり；及びnは1又は2である]の化合物；

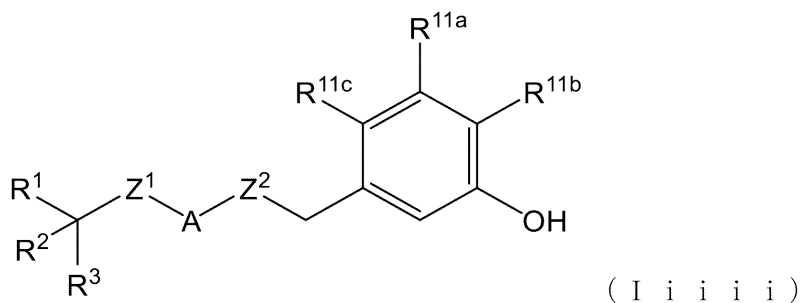
化合物であるか、或いは

一般式(Iii)又は(Iiii)

50



10



[式中、

R 1、R 2、R 3、A、Z 1 及び Z 2 は、請求項 1 に定義されるとおりであり；

R 1 1 a は、H、ハロ、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 ハロアルキル又は C (O) O (C 1 - 4 アルキル) であり；

R 1 1 b は、H、ハロ、C 1 - 4 アルキル又は C 1 - 4 ハロアルキルであり；及び

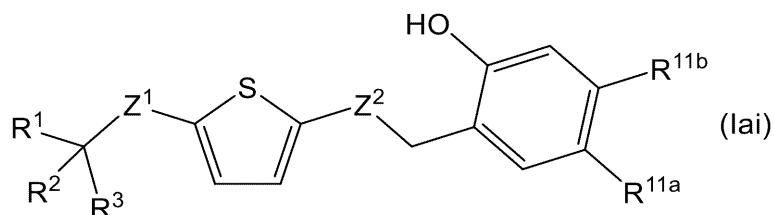
R 1 1 c は、H、ハロ、CN、C 1 - 4 アルキル又は C 1 - 4 ハロアルキルである；又は

は] の化合物である、

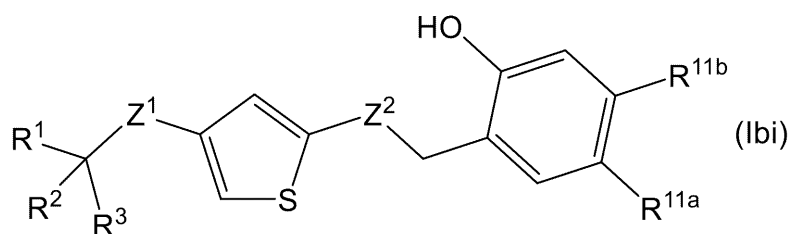
請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

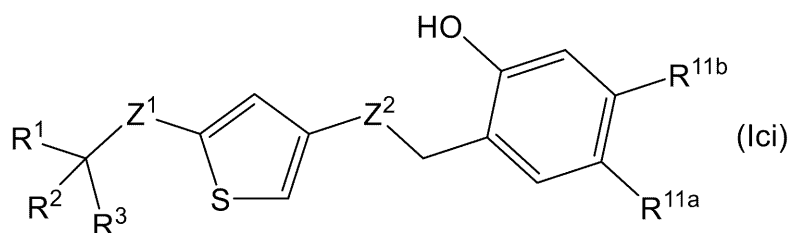
一般式 (I a i)、(I b i) 又は (I c i)



30



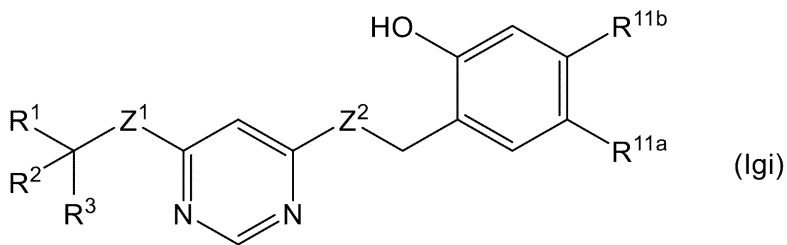
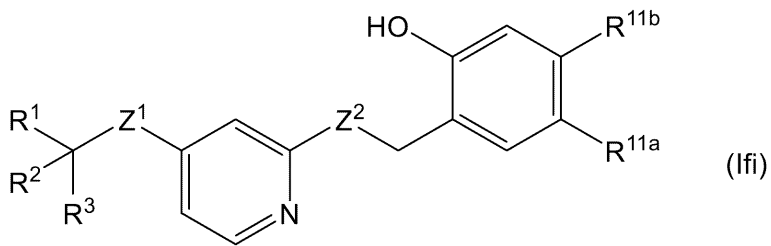
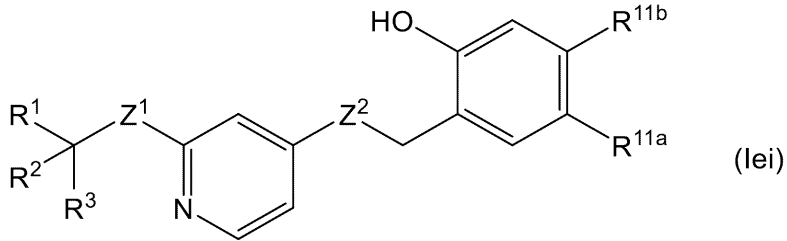
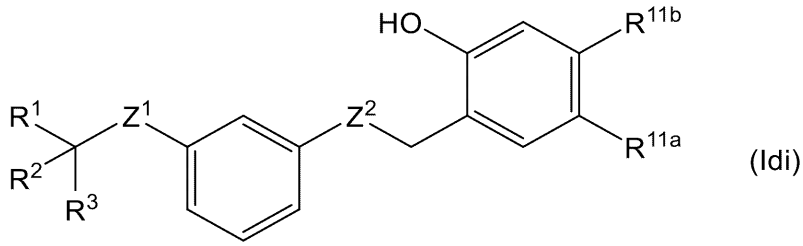
40



の化合物；又は

50

一般式 (I d i)、(I e i)、(I f i) 又は (I g i)



10

20

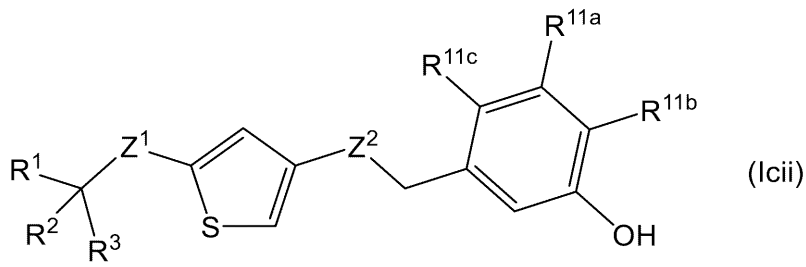
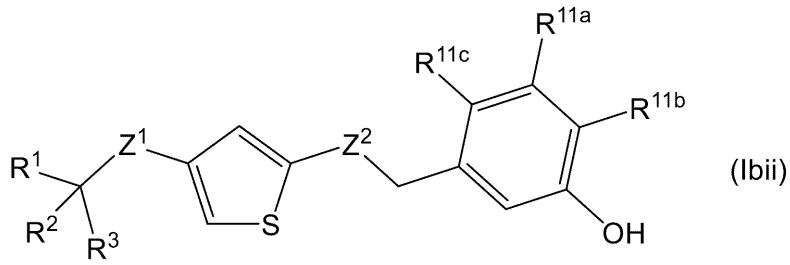
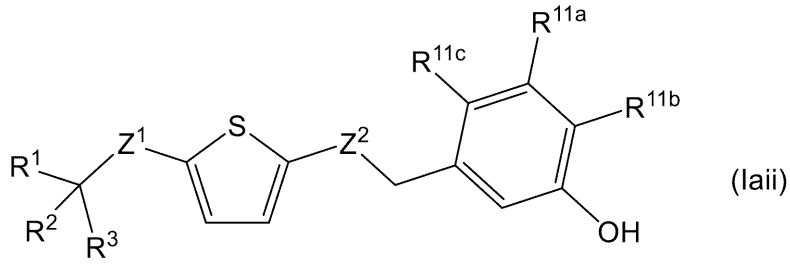
30

の化合物；又は

一般式 (I a i i)、(I b i i) 又は (I c i i)

40

50



の化合物；又は
一般式 (Idii)、(Ieii)、(Ifii) 又は (Igii)

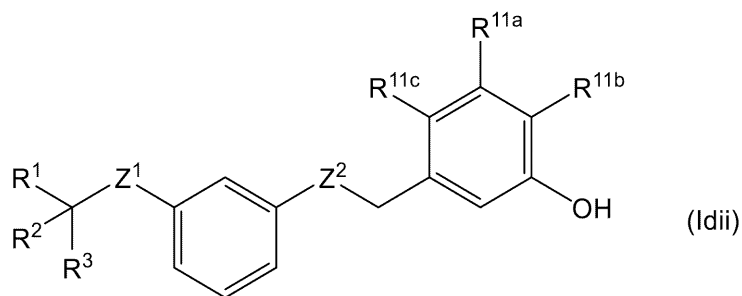
10

20

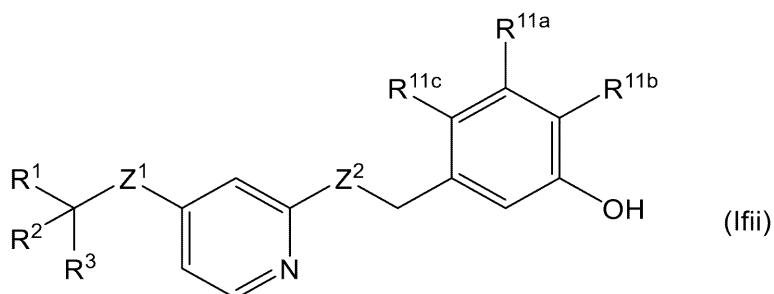
30

40

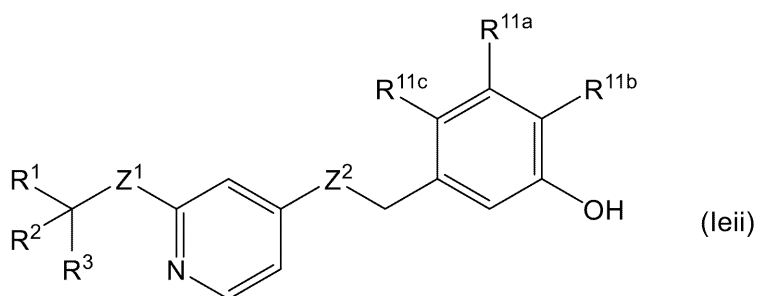
50



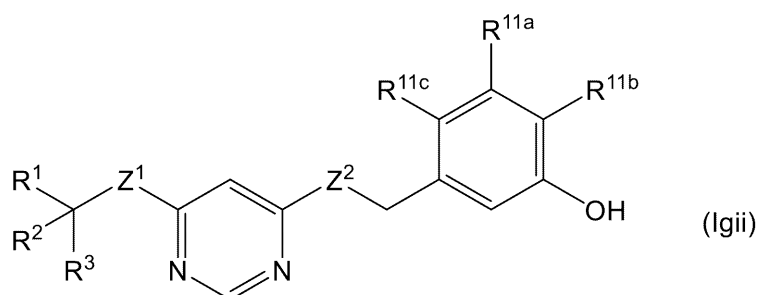
10



20



30



の化合物でる。

式中、 R^{11a} 、 R^{11b} 及び R^{11c} は、請求項11に定義されるとおりである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

一般式(Ia_i)、(Ib_i)、(Ic_i)、(Id_i)、(Ie_i)、(If_i)又は(Ig_i)の化合物であり、

R^{11a} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル又は $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)であり、且つ R^{11b} はHであるか；又は

R^{11a} 及び R^{11b} の両方がハロであるか

のいずれかであり；或いは

一般式(Ia_{ii})、(Ib_{ii})、(Ic_{ii})、(Id_{ii})、(Ie_{ii})、(If_{ii})又は(Ig_{ii})の化合物であり、

R^{11a} はHであり；及び

R^{11b} は、 C_{1-4} アルキル、OHで置換された C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} ハ

40

50

ロアルキルであり；及び

R 1 1 c は、H、ハロ、メチル又はエチルである、
請求項 1 1 又は請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキサミド (化合物 1) ；

N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 3 - カルボキサミド (化合物 1 . 2) ；

N - tert - ブチル - 4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 . 3) ；

N - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 3 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルアミノ) ベンズアミド (化合物 2) ；

N - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 4 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイルアミノ) ピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 3) ；

N 2 - tert - ブチル - N 4 - [(2 - ヒドロキシフェニル) メチル] ピリジン - 2 , 4 - ジカルボキサミド (化合物 4) ；

N 1 - tert - ブチル - N 3 - [(2 - ヒドロキシフェニル) メチル] ベンゼン - 1 , 3 - ジカルボキサミド (化合物 5) ；

N - [3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] フェニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (化合物 6) ；

N - [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] - 2 - ピリジル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド (化合物 7) ；

N - [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] - 2 - ピリジル] シクロヘキサンカルボキサミド (化合物 7 . 1) ；

5 - [[2 - (4 - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル) アセチル] アミノ] - N - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド (化合物 8) ；

5 - [[2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド (化合物 9) ；及び

その塩及び溶媒和物

から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

医薬における使用のための、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患及び症状の処置又は予防における使用のための、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患及び症状の処置又は予防のための、医薬品の製造における請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 8】

T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患及び症状の処置又は予防のための方法であって、有効量の請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む方法。

【請求項 1 9】

T M E M 1 6 A の調節によって影響を受ける疾患及び症状が、呼吸器の疾患及び症状、口渇 (口腔乾燥症) 、腸運動過剰、胆汁うっ滞及び眼の症状から選択される、請求項 1 6 から 1 8 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用又は方法。

【請求項 2 0】

前記呼吸器の疾患及び症状が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、慢性気

10

20

30

40

50

管支炎、気腫、気管支拡張症（非嚢胞性線維症、気管支拡張症を含む）、喘息及び原発性毛様体ジスキネジアから選択され；及び／又は

前記口渇（口腔乾燥症）が、シェーグレン症候群、放射線療法処置又は乾性薬（xerogenic drug）に起因し；及び／又は

前記腸運動過剰が、胃消化不良、胃不全麻痺、慢性便秘又は過敏性腸症候群に関連し；及び／又は

前記眼の疾患がドライアイ疾患である、請求項 19 に記載の使用のための化合物、使用又は方法。

【請求項 21】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。 10

【請求項 22】

TMEM16A の調節によって影響を受ける疾患又は症状の処置における同時、逐次又は別個の使用のための組み合わせ調製物として、呼吸器の症状の処置又は予防に有用な追加の活性薬剤をさらに含む、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

TMEM16A の調節によって影響を受ける疾患又は症状の処置における同時、逐次又は別個の使用のための組み合わせ調製物として、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物及び呼吸器の症状の処置又は予防に有用な追加の薬剤をさらに含む、製品。

【請求項 24】

追加の活性薬剤が、 20

2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロール、ピルブテロール、オロダテロール、ピランテロール及びアベデテロール；

抗ヒスタミン薬、例えばロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン及びクロルフェニラミンなどのヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬又は H₄ 受容体拮抗薬；

ドルナーゼ；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン及びフロ酸フルチカゾンなどのコルチコステロイド； 30

モンテルカスト及びザフィルルカストなどのロイコトリエン拮抗薬；

抗コリン作動性化合物、特にイプラトロピウム、チオトロピウム、グリコピロレート、アクリジニウム及びウメクリジニウムなどのムスカリン拮抗薬；

Ivacacftor、QBW251、Bamacacftor（VX659）、Elexacacftor（VX445）、VX561/CPT-656、VX152、VX440、GLP2737、GLP2222、GLP2451、PTI438、PTI801、PTI808、FDL-169 及び FDL-176 などの CFTR 修復療法（例えば、CFTR 増強剤、コレクター又は増幅器）並びに Lumacacftor 及び Tezacacftor などの CFTR コレクター又はそれらの組み合わせ（例えば、Ivacacftor、Tezacacftor 及び Elexacacftor の組み合わせ）； 40

抗生物質；

抗ウイルス剤、例えばリバビリン及びノイラミニダーゼ阻害剤、例えばザナミビル；

PUR1900 などの抗真菌剤；

高張性生理食塩水及びマンニトール（Bronchitol（登録商標））などの気道用水和剤（浸透圧調節物質（osmolytes））；及び

粘液溶解剤、例えば、N-アセチルシステイン、

ENaC 阻害剤、例えば：

アミロリド、VX-371、AZD5634、QBW276、SPX-101、BI4 50

4 3 6 5 1、B I 1 2 6 5 1 6 2、E T D 0 0 1、及び以下から選択されるカチオンを有する化合物：

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) エチル] - 6 - (4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 6 - { [2 - (4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピペリジン - 1 - イル) エチル] カルバモイル } - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 5 - [4 - ({ ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 6 - [(3 R) - 3 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピロリジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 6 - [(3 S) - 3 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピロリジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 1 , 3 - ジエチル - 6 - { [(1 r , 4 r) - 4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } シクロヘキシル] カルバモイル } - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 1 , 3 - ジエチル - 6 - { [(1 s , 4 s) - 4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } シクロヘキシル] カルバモイル } - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

及び、適切なアニオン、例えば、ハロゲン化物、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、コハク酸、マンデル酸、メタンスルホン酸又は p - トルエンスルホン酸；

抗生物質；

高張性生理食塩水及びマンニトール (Bronchitol (登録商標)) などの気道用水和剤 (浸透圧調節物質 (osmolytes)) ；及び

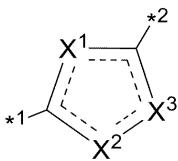
粘液溶解剤、例えば N - アセチルシステイン

から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物又は請求項 20 に記載の製品。

【請求項 25】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法であって、

A . Z 1 が * - C (O) NH - であり、Z 2 が * - NH C (O) - であり、A が



である一般式 (I) の化合物について：

一般式 (I I)

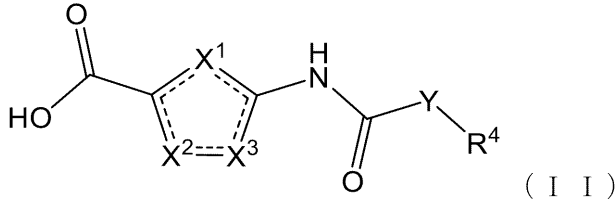
10

20

30

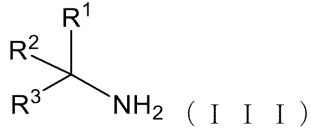
40

50



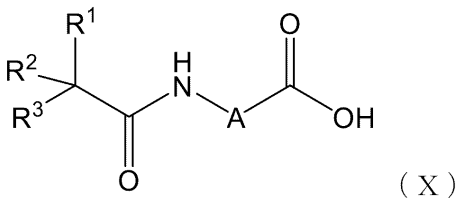
[式中、X 1、X 2、X 3、Y 及び R 4 は、請求項 1 に定義されるとおりである]
 の化合物を、
 一般式 (I I I)

10

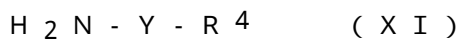


[式中、R 1、R 2 及び R 3 は、一般式 (I) で定義されるとおりである]
 の化合物と、カップリング試薬の存在下及び塩基性条件下で、反応させること；又は
 B . Z 1 が * - NHC (O) - であり、Z 2 が * - C (O) NH - である一般式 (I)
 の化合物について：一般式 (X)

20



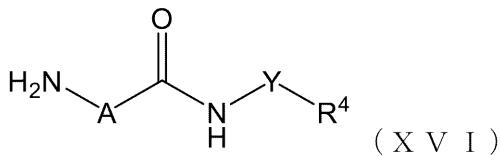
[式中、R 1、R 2、R 3 及び A は、請求項 1 に定義されるとおりである]
 の化合物を
 一般式 (X I)



30

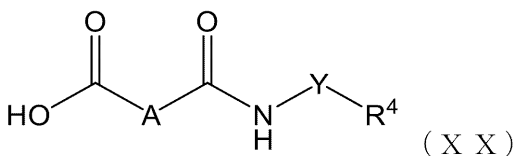
[式中、Y 及び R 4 は、請求項 1 に定義されるとおりである]
 の化合物と、塩基性条件下でカップリング剤を使用して反応させること；又は
 C . Z 1 が * - NHC (O) - であり、Z 2 が * - C (O) NH - である一般式 (I)
 の化合物について：

上に定義される一般式 (X V) の化合物を、一般式 (X V I)



40

[式中、A、Y 及び R 4 は、請求項 1 に定義されるとおりである]
 の化合物と、塩基性条件下で反応させること；又は
 D . Z 1 が * - C (O) NH - であり、Z 2 が * - C (O) NH - である一般式 (I)
 の化合物について：一般式 (X X)

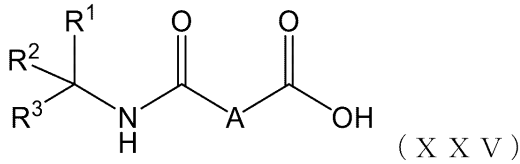


50

[式中、A、Y及びR⁴は、請求項1に定義されるとおりである]
 の化合物を、上に定義される一般式(III)の化合物と、塩基性条件下においてカップ
 リング剤の存在下で反応させること；又は

E. Z¹が* - C(O)NH - であり、Z²が* - C(O)NH - である一般式(I)
 の化合物について：

一般式(XXV)

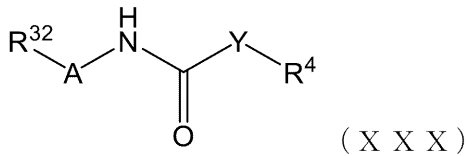


10

[式中、R¹、R²、R³及びAは、請求項1に定義されるとおりである]
 の化合物を、上に定義される一般式(XI)の化合物と、塩基性条件下においてカップリ
 ング剤の存在下で反応させること；又は

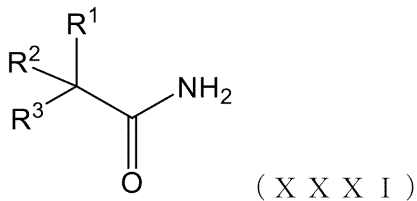
F. Z¹が* - NHC(O) - であり、Z²が* - NHC(O) - である一般式(I)
 の化合物について：

一般式(XXX)



20

[式中、A、Y及びR⁴は、請求項1に定義されるとおりであり、R³²はハロゲンである]
 の化合物を、一般式(XXXI)

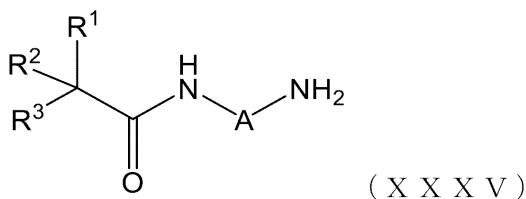


30

[式中、R¹、R²及びR³は、請求項1に定義されるとおりである]
 の化合物と、リン配位子、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応させること；又は

G. Z¹が* - NHC(O) - であり、Z²が* - NHC(O) - であり、Yが - CH₂ -
 であり、R⁴が2-ヒドロキシ-5-クロロフェニルである一般式(I)の化合物に
 ついて：

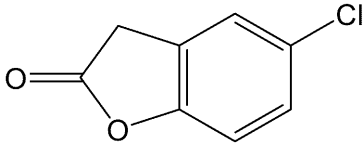
一般式(XXXV)



40

[式中、R¹、R²、R³及びAは、請求項1に定義されるとおりである]
 の化合物を、構造：

50



を有する 5 - クロロ - 3 H - ベンゾフラン - 2 - オンと反応させること ; 又は

H . 請求項 1 に定義される一般式 (I) の化合物であって、R³ ; R¹、R² 及び R³ ; 又は R⁴ のいずれかが、アルコキシによって置換されたフェニル基を含む化合物を、R³ ; R¹、R² 及び R³ ; 又は R⁴ のいずれかが、三臭化ホウ素での処理によって OH で置換されたフェニル基を含む、請求項 1 に定義される一般式 (I) の化合物に変換すること

10

を含む方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に定義される一般式 (I I)、(X)、(X V I)、(X X)、(X X V)、(X X X) 又は (X X X V) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カルシウム活性化塩化物チャネル (C a C C)、T M E M 1 6 A の正のモジュレータとしての活性を有する新規化合物に関する。本発明はまた、化合物及びそれらを含む含有する医薬組成物を調製する方法、並びに T M E M 1 6 A によって調節される疾患及び症状、特に呼吸器の疾患及び症状を処置する際のこれらの化合物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

人間は、毎日最大 1 2 , 0 0 0 L の空気を吸入することができ、それにより、空気中の病原体 (細菌、ウイルス及び真菌孢子など) が気道に入る可能性がある。これらの空中浮遊病原体から保護するために、肺は、気道の感染及びコロニー形成の可能性を最小限に抑えるための自然防御機構を進化させている。そのような機構の 1 つは粘液クリアランス系であり、それにより、分泌された粘液が咳の排出とともに繊毛の協調的な拍動によって気道の内外に推進される。肺のこの進行中の「洗浄」は、吸入された粒子及び微生物を絶えず除去し、それによって感染のリスクを低減する。

30

【0003】

近年、粘液ゲルの水和が粘液クリアランスを可能にするために重要であることが明らかになっている (B o u c h e r 2 0 0 7 ; M a t s u i ら、1 9 9 8) 。正常で健康な気道では、粘液ゲルは、典型的には 9 7 % の水及び 3 % w / v の固体であり、その条件下では、粘液は粘液線毛作用によって除去される。気道粘膜の水和は、いくつかのイオンチャネル及びトランスポーターの協調活性によって調節される。嚢胞性線維症膜コンダクタンズ制御因子 (C F T R) 及びカルシウム活性化塩化物コンダクタンズ (C a C C ; T M E M 1 6 A) を介して媒介されるアニオン (C l - / H C O 3 -) 分泌と、上皮 N a + チャンネル (E N a C) を介した N a + 吸収とのバランスが、気道粘膜の水和状態を決定する。イオンが上皮を横切って輸送されるとき、水は浸透圧的に追従せざるを得ず、したがって流体は分泌又は吸収される。

40

【0004】

慢性気管支炎及び嚢胞性線維症などの呼吸器疾患では、水和が減少し、粘液クリアランスが減少するにつれて、粘液ゲルの固形分 % が増加する (B o u c h e r , 2 0 0 7) 。C F T R の機能喪失変異が気道の体液分泌能を減弱させる嚢胞性線維症では、固形分 % を 1 5 % に増加させることができ、これは、小気道の閉塞及び粘液排出不全に寄与すると考えられている。気道粘液の水和を増加させる戦略には、陰イオンの刺激、それによる体液分泌又は N a + 吸収の阻害のいずれかが含まれる。この目的のために、T M E M 1 6 A チ

50

チャネルの活性を刺激することは、アニオン分泌を増加させ、したがって気道粘膜への体液蓄積を増加させ、粘液を水和させ、粘液クリアランス機構を増強する。

【0005】

TMEM16Aは、アノクタミン-1(Ano1)とも呼ばれ、カルシウム活性化塩化物チャネルと同一の分子である(Caputoら、2008;Yangら、2008)。TMEM16Aチャネルは、細胞内カルシウムレベルの上昇に応答して開き、塩化物、重炭酸及び他のアニオンが細胞膜を横切る双方向の流れを可能にする。機能的TMEM16Aチャネルは、経上皮イオン輸送、胃腸蠕動、侵害受容及び細胞遊走/増殖を調節することが提案されている(Pedemonte&Galietta、2014年)。

【0006】

TMEM16Aチャネルは、肺、肝臓、腎臓、膵臓及び唾液腺を含む異なる器官の上皮細胞によって発現される。気道上皮において、TMEM16Aは、粘液産生杯細胞、線毛細胞及び粘膜下腺において高レベルで発現される。生理学的には、TMEM16Aは、呼吸及び咳などの他の機械的刺激によって引き起こされる周期的剪断応力に応答して呼吸上皮によって放出される細胞内カルシウム、特にプリン作動性アゴニスト(ATP、UTP)を動員する刺激によって活性化される。気道の水和の増強につながるアニオン分泌の増加に加えて、TMEM16Aの活性化は、重炭酸分泌において重要な役割を果たす。重炭酸分泌は、粘液特性の重要な調節因子であり、気道内腔pHの制御、したがってデフェンシンなどの天然抗菌剤の活性の制御において重要であると報告されている(Pezzuloら、2012)。

【0007】

細胞内カルシウムの上昇を介したTMEM16Aの間接的調節は、例えばデヌホソール(Kunzelmann&Mall、2003年)で臨床的に検討されている。小さな患者コホートで有望な初期結果が観察されたが、このアプローチは、より大きな患者コホートでは臨床的利益をもたらさなかった(Accursora2011;Kellermanら2008)。この臨床効果の欠如は、陰イオン分泌の一過性の上昇、上皮の表面でのデヌホソールの短い半減期及び受容体/経路脱感作の結果、並びに杯細胞からの粘液の放出の増加などの細胞内カルシウムの上昇の望ましくない効果に起因すると考えられた(Moss、2013)。TMEM16Aに直接作用して低レベルのカルシウム上昇でチャネル開口を増強する化合物は、患者のアニオン分泌及び粘液線毛クリアランスを持続的に増強し、先天性防御を改善すると予想される。TMEM16A活性はCFTR機能とは無関係であるので、TMEM16Aの正のモジュレータは、慢性気管支炎及び重度の喘息を含む粘液鬱血を特徴とする全てのCF患者及び非CF呼吸器疾患に臨床的利益をもたらす潜在性を有する。

【0008】

TMEM16A調節は、シェーグレン症候群における唾液腺機能不全及び放射線療法から生じる口渇(口腔乾燥症)、ドライアイ、胆汁うっ滞並びに胃腸運動障害の治療法として関与している。

【発明の概要】

【0009】

本発明者らの出願、PCT/GB2019/050209は、TMEM16Aの正のモジュレータであり、したがってTMEM16Aの調節が役割を果たす疾患及び状態、特に呼吸器の疾患及び症状の処置に使用される化合物に関する。本発明者らは、TMEM16Aの正のモジュレータであるさらなる化合物を開発した。

【0010】

本発明の第1の態様では、

全ての互変異性体、全ての鏡像異性体及び同位体変異体を含む、一般式(I)：

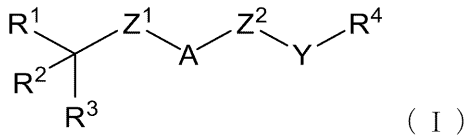
10

20

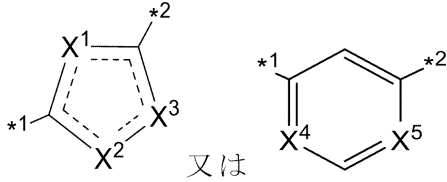
30

40

50



[式中、
A は



10

であり、

X 1、X 2、X 3 のうちの 1 つは S であり、X 1、X 2 及び X 3 のうちの他の 2 つは C H であり；

==

20

は、環 A が芳香族であるように、単結合又は二重結合を表し；

X 4 及び X 5 の各々は、独立して、C H 又は N であり；

* 1 は Z 1 への結合点を示し、* 2 は Z 2 への結合点を示し；

Z 1 及び Z 2 の各々は、独立して、* - C (O) N H - 及び * - N H C (O) - から選択され、* は環 A への結合点を示し；

R 1 は、H、C N、C (O) O R 1 2、C 1 - 3 アルキル、C 2 - 3 アルケニル又は C 2 - 3 アルキニルであり、これらのアルキル、アルケニル又はアルキニル基のいずれもが、フルオロ、O R 1 2、N (R 1 2) 2、C (O) O R 1 2、C (O) N (R 1 2) 2、C (O) R 1 2 及び N (R 1 3) C (O) R 1 2 から選択される 1 つ以上の置換基、適切には 1 つの置換基で置換されていてもよく；

30

R 1 2 及び R 1 3 は各々、独立して、H、C 1 - 6 アルキル及び C 1 - 6 フルオロアルキルから選択され、

R 2 は、H であるか、又は O R 1 2 で任意に置換された C 1 - 6 アルキルであり；及び

R 3 は、

C 1 - 6 アルキル、C 2 - 6 アルケニル又は C 2 - 6 アルキニルであり、これらの C 1 - 6 アルキル、C 2 - 6 アルケニル又は C 2 - 6 アルキニル基のいずれもが、フルオロ、C N、R 1 4 O R 1 4、O R 1 5、N (R 1 5) 2、C (O) O R 1 5、C (O) N (R 1 5) 2、N (R 1 6) C (O) R 1 5、N (R 1 5) S (O) 2 R 1 4、N (R 1 5) S (O) 2 R 1 6 及び N (R 1 5) C (O) O R 1 6 から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく；又は、

40

R 3 は、

3 ~ 7 員の炭素環系若しくは複素環系、又は 6 ~ 10 員のアリアル環系若しくは 5 ~ 10 員のヘテロアリアル環系であり、これらのいずれもが、ハロ、C N、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 ハロアルキル、O R 1 7 及び N (R 1 7) 2 から選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R 1 4 は、6 ~ 10 員のアリアル環系若しくは 5 ~ 10 員のヘテロアリアル環系又は 3 ~ 7 員の炭素環系若しくは複素環系であり、これらのアリアル環系、ヘテロアリアル環系、炭素環系又は複素環系のいずれもが、ハロ、C 1 - 4 アルキル、C 1 - 4 ハロアルキル、O R 1 7 及び N (R 1 7) 2 から選択される 1 つ以上の置換基で置換されてもよく；

50

R¹⁷ は各々、独立して、H、C₁-4アルキル又はC₁-4ハロアルキルであり；R¹⁵及びR¹⁶は各々、独立して、H、C₁-6アルキル又はC₁-6ハロアルキルであり；又は

R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ハロ、CN、OR⁹、N(R⁹)₂、C(O)OR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)R⁹、N(R⁹)C(O)R⁹、及び、ハロ、OR⁹又はN(R⁹)₂で置換されているもよいC₁-4アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよい3~10員の炭素環系又は複素環系を形成し；又は

R¹、R²及びR³は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、架橋された5~10員の炭素環系若しくは複素環系又はフェニルを形成し、これらの炭素環系若しくは複素環系又はフェニル基のいずれもが、ハロ、CN、OR⁹、N(R⁹)₂、C(O)OR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)R⁹、N(R⁹)C(O)R⁹、及び、ハロ、OR⁹又はN(R⁹)₂で置換されているもよいC₁-4アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよく；

R⁹は各々、独立して、H、C₁-6アルキル又はC₁-6ハロアルキルから選択され；

Yは-CH₂-又は-CH(CH₃)-であり；

R⁴は、6~14員のアリール、5~14員のヘテロアリール又は5~10員の炭素環系であり、これらのいずれもが、以下から選択される1つ以上の置換基で置換されているもよく；

ハロ、CN、ニトロ、R¹⁹、OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、C(O)R⁶、C(O)R¹⁹、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)、N(R⁷)C(O)R⁶；

いずれもが、ハロ、CN、ニトロ、R¹⁹、OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)及びN(R⁷)C(O)R⁶から選択される1つ以上の置換基で置換されているもよいC₁-6アルキル又はO(C₁-6アルキル)；及び

R⁴が完全に芳香族性でない場合は、オキソであり；

R¹⁹は、5又は6員のアリール環系若しくはヘテロアリール環系又は3~7員の炭素環系若しくは複素環系であり、これらのアリール環系、ヘテロアリール環系、炭素環系又は複素環系のいずれもが、ハロ、C₁-4アルキル、C₁-4ハロアルキル、OH、O(C₁-4アルキル)、O(C₁-4ハロアルキル)から選択される1つ以上の置換基で置換されているもよく；

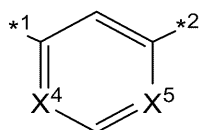
R⁶は、H、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、ベンジル、3~7員のカルボシクリル又は3~7員のヘテロシクリルであり；

R⁷は、H、C₁-6アルキル又はC₁-6ハロアルキルであるか；又は

R⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含有しており、C₁-4アルキル、オキソ及びハロから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよい4~7員の複素環を形成しており；

但し、

i . Aが、



であり、Z¹が、* - C(O)NH - であるとき、

Z²は、* - NHC(O) - ではなく；及び

ii . Aが、

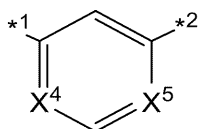
10

20

30

40

50



であり、

Z 1 が、* - NHC(O) - であるとき、Z 2 は、* - C(O)NH - であり；及び R 1 及び R 2 は H であり、R 3 は、上で定義したように置換されていてもよい炭素環系、複素環系、アリアル環系又はヘテロアリアル環系であり；又は

R 1 は H であり、R 2 及び R 3 は、一緒になって、上で定義したように置換されていてもよい炭素環系、複素環系を形成し；又は

R 1、R 2 及び R 3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、上で定義したように置換されていてもよい架橋された 5 ~ 10 員の炭素環系若しくは複素環系又はフェニルを形成しており；そして、

R 4 は、上で定義したように置換されていてもよい 6 ~ 14 員のアリアル基ではない) の化合物、並びにその塩及び溶媒和物が提供される。

【0011】

発明の概要

本明細書及び以下の特許請求の範囲を通じて、文脈上他の意味を必要としない限り、単語「含む (comprise)」、並びに「含む (comprises)」及び「含むこと (comprising)」のような変形は、記載された整数、工程、整数のグループ若しくは工程のグループの包含を意味するが、いかなる他の整数、工程、整数のグループ若しくは工程のグループの除外をも意味しないことが理解されるであろう。

【0012】

本明細書で言及される全ての文献及び特許文献は、可能な限り最大限に参照により組み込まれる。

【0013】

本明細書において、「医薬用途」への言及は、疾患又は症状の処置又は予防のための、ヒト又は動物、特にヒト又は哺乳動物、例えば家畜又は家畜哺乳動物への投与のための使用を指す。「医薬組成物」という用語は、医薬用途に適した組成物を指し、「薬学的に許容される」は、医薬組成物での使用に適した薬剤を指す。他の同様の用語は、それに応じて解釈されるべきである。

【0014】

本明細書において、「C₁₋₆」アルキルという用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の完全飽和炭化水素基を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル及びt-ブチルを包含する。他のアルキル基、例えば C₁₋₁₀ アルキルは上記で定義したとおりであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【0015】

「C₂₋₆」アルケニルという用語は、1 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐炭化水素基を指す。この用語は、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ブテン-1-イル及びブテン-2-イルを包含する。他のアルケニル基、例えば C₂₋₁₀ アルケニルは上記で定義したとおりであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【0016】

「C₂₋₆」アルキニルという用語は、1 ~ 6 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分岐炭化水素基を指す。この用語は、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル、ブチン-1-イル及びブチン-2-イルを包含する。他のアルキニル基、例えば C₂₋₁₀ アルキニルは上記で定義したとおりであるが、異なる数の炭素原子を含む。

【0017】

「炭素環」及び「カルボシクリル」という用語は、特に明記しない限り、3～10個の環炭素原子、及び任意に1つ以上の二重結合を含む非芳香族炭化水素環系を指す。炭素環基は、単環であってもよく、又は、縮合若しくは架橋されていてもよい2つ若しくは3つの環を含んでいてもよく、架橋中の炭素原子は環炭素原子の数に含まれる。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル及びシクロヘキセニル、並びに、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ-[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ-[2.2.2]オクチル及びアダマンチルなどの架橋系が挙げられる。

【0018】

本明細書の文脈において、「複素環」及び「ヘテロシクリル」という用語は、特に指示しない限り、N、O及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、3～10個の環原子を含む非芳香族環系を指す。複素環基は、単環であってもよく、又は、縮合若しくは架橋されていてもよい2つ若しくは3つの環を含んでいてもよく、架橋原子は環原子の数に含まれる。例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル及びチオモルホリニル、並びにシクロプロピル縮合ピロリジンなどの縮合系が挙げられる。

10

【0019】

本明細書の文脈における「アリール」及び「芳香族」という用語は、特に明記しない限り、5から14個の環炭素原子を有し、最大3個の環を含む、芳香族性を有する環系を指す。アリール基が2つ以上の環を含む場合、全ての環が完全に芳香族性であるとは限らない。芳香族部分の例は、ベンゼン、ナフタレン、フルオレン、テトラヒドロナフタレン、インダン及びインデンである。

20

【0020】

本明細書の文脈における「ヘテロアリール」及び「ヘテロ芳香族」という用語は、特に明記しない限り、5～14個の環原子を有し、その少なくとも1つがN、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、最大3個の環を含む芳香族性を有する環系を指す。ヘテロアリール基が2つ以上の環を含む場合、全ての環が芳香族性であるとは限らない。ヘテロアリール基の例としては、ピリジン、ピリミジン、インドール、インダゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾリン、キノリン及びインドレンが挙げられる。

30

【0021】

「オキソ」という用語は、C=O置換基を指し、炭素原子は、カルボシクリル、ヘテロシクリル基の環原子、又は芳香族性ではないアリール若しくはヘテロアリール基の環である。

【0022】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指し、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨード基を指す。同様に、「ハロゲン化物」は、フッ化物、塩化物、臭化物又はヨウ化物を指す。

40

【0023】

本明細書で使用される「C₁₋₆ハロアルキル」という用語は、水素原子の1つ以上がハロ基によって置き換えられている上記に定義されるC₁₋₆アルキル基を指す。ペルハロ置換まで、任意の数の水素原子が置換されてもよい。例としては、トリフルオロメチル、クロロエチル及び1,1-ジフルオロエチルが挙げられる。フルオロアルキル基は、ハロがフルオロであるハロアルキル基である。

【0024】

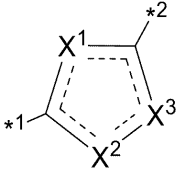
「同位体変異体」という用語は、1つ以上の原子が、自然界で最も一般的に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている、又は自然界であまり一般的ではない原子質量又は質量数を有する原子の割合が増加し

50

ているという事実を除いて（後者の概念は「同位体濃縮」と呼ばれる）、式（I）に列挙されたものと同じである同位体標識化合物を指す。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体、例えば、 2H （重水素）、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 18F 、 123I 又は 125I （例えば、 3H 、 11C 、 14C 、 18F 、 123I 又は 125I ）が挙げられ、これらは、天然に存在するか、又は天然に存在しない同位体であり得る。

【0025】

一般式（I）のいくつかの化合物において、Aは

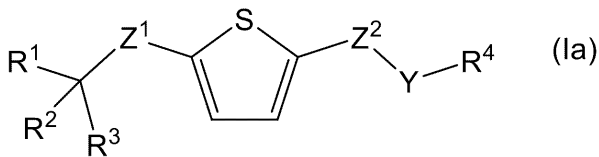


10

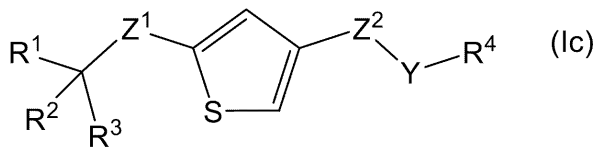
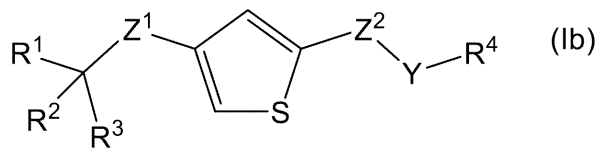
である。

【0026】

この場合、一般式（I）の化合物は、一般式（Ia）、（Ib）又は（Ic）



20



30

[式中、 $R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 $R4$ 、 $Z1$ 、 $Z2$ 及び Y は、一般式（I）について定義されるとおりである]の化合物であってよい。

【0027】

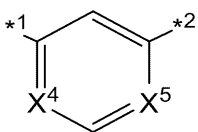
いくつかの場合において、一般式（I）の化合物は、一般式（Ia）の化合物である。

【0028】

いくつかの場合において、一般式（I）の化合物は、一般式（Ib）の化合物である。

【0029】

あるいは、Aは

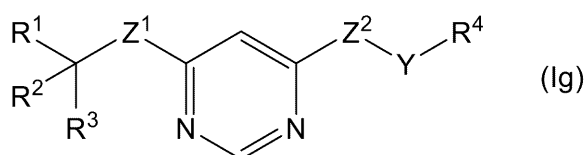
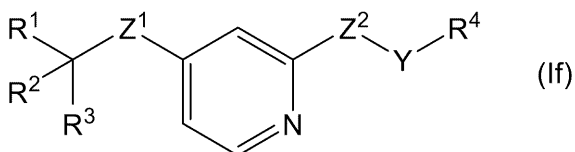
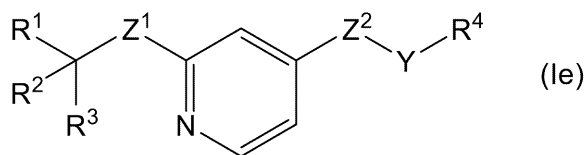
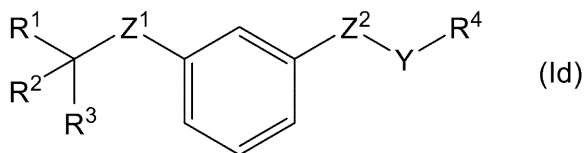


である。

【0030】

この場合、一般式（I）の化合物は、一般式（Id）、（Ie）、（If）又は（Ig）

50



10

20

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Z^1 、 Z^2 及び Y は、一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物であってよい。

【 0 0 3 1 】

いくつかの場合において、一般式 (I) の化合物は、一般式 (I d) の化合物である。

【 0 0 3 2 】

いくつかの場合において、一般式 (I) の化合物は、一般式 (I e) の化合物である。

【 0 0 3 3 】

いくつかの場合において、一般式 (I) の化合物は、一般式 (I f) の化合物である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの場合において、一般式 (I) の化合物は、一般式 (I g) の化合物である。

30

【 0 0 3 5 】

(I d)、(I e)、(I f) 及び (I g) のいくつかの化合物において、 R^1 も R^2 も H ではない。

【 0 0 3 6 】

(I d)、(I e)、(I f) 及び (I g) のいくつかの化合物では、 R^1 、 R^2 及び R^3 は結合してフェニルを形成しない。

【 0 0 3 7 】

(I d)、(I e)、(I f) 及び (I g) のいくつかの化合物では、 R^1 が、H であり、 R^2 及び R^3 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、上記で記載されるように任意に置換された 3 ~ 10 員の炭素環系又は複素環系を形成する場合、 R^4 は、OH 及びハロで置換されたフェニルである。より好適には、 R^4 は 2 - ヒドロキシ - 5 - ハロフェニル、例えば 2 - ヒドロキシ - 5 - クロロフェニルである。

40

【 0 0 3 8 】

(I d)、(I e)、(I f) 及び (I g) のいくつかの化合物では、 Z^1 が * - NH C (O) - であり、 Z^2 が * - C (O) NH - である場合、 R^1 も R^2 も H ではない。

【 0 0 3 9 】

(I d)、(I e)、(I f) 及び (I g) のいくつかの化合物では、 Z^1 が * - NH C (O) - であり、 Z^2 が * - C (O) NH - である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、結合してフェニルを形成しない。

50

【0040】

(I d)、(I e)、(I f)及び(I g)のいくつかの化合物では、R¹が、Hであり、R²及びR³が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、上記で記載されるように任意に置換された3～10員の炭素環系又は複素環系を形成する場合、Z¹は、* - NHC(O) - であり、Z²は、* - C(O)NH - であり、R⁴は、OH及びハロゲンで置換されたフェニルである。より好適には、R⁴は2 - ヒドロキシ - 5 - ハロゲンフェニル、例えば2 - ヒドロキシ - 5 - クロロフェニルである。

【0041】

一般式(I)の化合物において、Yは適切には - CH₂ - である。

【0042】

一般式(I)のより適切な化合物では、R¹は、H、CN、C(O)OR¹²、C₁ - 3アルキル、C₂ - 3アルケニル又はC₂ - 3アルキニルであり、これらのアルキル、アルケニル又はアルキニル基のいずれかが、フルオロ及びOR¹²から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

式中、R¹²は各々、上に定義されるとおりであるが、より適切にはH、C₁ - 3アルキル又はC₁ - 3フルオロアルキル、例えばH、メチル又はトリフルオロメチルである。

【0043】

より好適には、R¹がアルキル、アルケニル又はアルキニル基である場合、それは1つ以上のハロゲン置換基及び/又は単一のOR¹²置換基で置換されていてもよい。

【0044】

より適切には、R¹は、H、CN又はC₁ - 3アルキル、C₂ - 3アルケニル又はC₂ - 3アルキニルであり、これらのいずれも、非置換であるか、又は上に定義されるように置換される。

【0045】

さらにより適切な化合物では、R¹は、上記のように任意に置換されたH、CN又はC₁ - 3アルキルであり、より具体的にはCN、非置換C₁ - 3アルキル、例えばメチル又はC₁ - 3ハロゲンアルキル、例えばトリフルオロメチルである。

【0046】

いくつかの適切な化合物では、R²は、OR¹²で任意に置換されたHであるか、又はC₁ - 3アルキルであり、R¹²は各々、上記に定義したとおりであるが、より適切にはH、C₁ - 3アルキル又はC₁ - 3フルオロアルキル、特に、C₁ - 3アルキル又はC₁ - 3フルオロアルキル、例えばメチル又はトリフルオロメチルである。

【0047】

より適切には、R²は、Hであるか、又は非置換C₁ - 3アルキル、特に、メチルなどの非置換C₁ - 3アルキルである。

【0048】

本発明のいくつかの適切な化合物では、R³は、フルオロ、CN、R¹⁴ OR¹⁴、OR¹⁵、N(R¹⁵)₂、C(O)OR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)₂、N(R¹⁶)C(O)R¹⁵、N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁴、N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶及びN(R¹⁵)C(O)OR¹⁶から選択される1つ以上の置換基、適切には1つの置換基で置換されていてもよい、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル又はC₂ - 6アルキニルであり；

【0049】

R¹⁵及びR¹⁶は各々、独立して、上で定義したとおりであるが、特に、H、C₁ - 3アルキル又はC₁ - 3ハロゲンアルキル、例えば、H、メチル又はトリフルオロメチルである。

【0050】

より適切には、R³は、C₁ - 3アルキル、C₂ - 3アルケニル又はC₂ - 3アルキニルであり、これらのいずれも、上に説明されるように置換されていてもよい。本発明の特に適切な化合物では、R³は、上記に説明されるように任意に置換されたC₁ - 3アルキ

10

20

30

40

50

ル、特に、メチルなどの非置換 C_{1-3} アルキルである。

【0051】

あるいは、 R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていないか又は上で定義したように置換される 3 ~ 10 員の炭素環系又は複素環系を形成し得る。このような環系のより適切な置換基としては、ハロ、 CN 、 OR^9 、 $N(R^9)_2$ 、及び、ハロ、 OR^9 又は $N(R^9)_2$ で任意に置換された C_{1-4} アルキルから選択される 1 つ以上の置換基を有するものが挙げられ； R^9 は上で定義したとおりであるが、より適切には H 、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} ハロアルキル、特に、 H 、メチル又はトリフルオロメチルである。

【0052】

R^2 及び R^3 によって形成される環系のための特に好適な置換基としては、ハロ、 OH 、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチル及びトリフルオロメチルが挙げられる。

【0053】

R^2 及び R^3 によって形成される適切な複素環式環としては、以下のものが挙げられる；テトラヒドロピラン - イル、例えばテトラヒドロピラン - 4 - イル；テトラヒドロフランニル、例えばテトラヒドロフラン - 3 - イル；オキセタニル、例えばオキセタン - 3 - イル；ピペリジニル、例えばピペリジン - 2 - イル及びピペリジン - 4 - イル；モルホリニル、ピペラジニル及びシクロプロピル縮合ピロリジン。

【0054】

より好適には、 R^2 及び R^3 によって形成される環は炭素環である。このような炭素環の例としては、以下が挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル；及び、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンチル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル及びアダマンチルなどの架橋系（但し、 R^2 及び R^3 が結合している原子は架橋原子ではない）。

【0055】

R^2 及び R^3 によって形成されるより好適な炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0056】

本発明のさらに他の適切な化合物では、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、架橋した炭素環系又は複素環系、特に、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、ビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサニル、ビシクロ - [2 . 2 . 1] ヘプタニル、ビシクロ - [2 . 2 . 2] オクタニル又はアダマンチルなどの炭素環系を形成する。

【0057】

いくつかの場合、炭素環系は、3 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、ビシクロ - [2 . 2 . 1] ヘプタニル、ビシクロ - [2 . 2 . 2] オクタニル及び 1 - アダマンチルから選択され得る。

【0058】

他の場合では、炭素環系は、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、ビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサニル及びアダマンチル、特に、3 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、1 - ビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサニル及び 1 - アダマンチルから選択され得る。

【0059】

適切には、環系は、非置換であるか、又は、 OR^9 及び $C(O)OR^9$ から選択される単一の置換基で置換されており、 R^9 は上で定義したとおりであるが、適切には、 H 、メチル又はエチル、特に、 H 又はメチル、より特に、メチルである。より好適には、環系は非置換である。

【0060】

本発明のいくつかの特に適切な化合物では、 R^1 、 R^2 及び R^3 の各々は、非置換であるか、又は上記のように置換される C_{1-3} アルキルである。より詳細には、 R^1 、 R^2 及び R^3 の各々は、非置換 C_{1-3} アルキル、例えばメチルである。

【0061】

10

20

30

40

50

本発明の他の特に適切な化合物では、 R^1 はシアノであり、 R^2 及び R^3 の各々は、非置換であるか、又は上記のように置換される C_{1-3} アルキルである。より詳細には、 R^2 及び R^3 の各々は、非置換 C_{1-3} アルキル、例えばメチルである。

【0062】

本発明の他の特に適切な化合物では、 R^1 はHであるか、又は CF_3 であり、 R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換されていないか又は上に定義されるように置換される3～10員の炭素環式又は複素環式環系を形成する。より具体的には、 R^1 はHであるか、又は CF_3 であり、 R^2 及び R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～10員の炭素環系、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成する。

10

【0063】

本発明の化合物において、 R^4 は、非置換であるか、又は上に定義されるように置換される、6～14員のアリール、5～14員のヘテロアリール又は5～10員の炭素環系である。より好適には、 R^4 は、上記に説明されるように1つ以上の置換基で置換されていてもよい、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、又は5～10員の炭素環系若しくは複素環系である。

【0064】

一般式(I)のいくつかのより適切な化合物では、 R^4 は、非置換であるか、又は上記に説明されるように置換される、6～11員のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル及びベンゾシクロヘプタニルから選択される基である。

20

【0065】

一般式(I)の他のより適切な化合物では、 R^4 は、非置換であるか、又は上記に説明されるように置換される、5～10員のヘテロアリール基、例えばピリジル、キノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、フリル及びチエニルから選択される基である。

【0066】

一般式(I)の他のより適切な化合物では、 R^4 は、非置換であるか、又は上記に説明されるように置換される、カルボシクリル基、例えばシクロヘキシル及びアダマンチルから選択される基である。

30

【0067】

本発明のいくつかの適切な化合物では、 R^4 は、上記の1つ以上の置換基で任意に置換されたフェニルである。

【0068】

あるいは、 R^4 は、上記の1つ以上の置換基で任意に置換された5～10員のヘテロアリールである。より好適には、この場合、 R^4 は、ピリジル、ピロリル、チエニル、フリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、インドリル又はインダゾリルである。

【0069】

いくつかの適切な化合物では、 R^4 は、以下から選択される1つ以上の置換基で置換される。

40

八口、CN；

OR⁶、NR⁶R⁷、C(O)OR⁶、C(O)N(R⁶)(R⁷)；

八口、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(O)OR⁶及びC(O)N(R⁶)(R⁷)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたC₁₋₆アルキル；

ここで、R⁶は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆八口アルキル、3～7員のカルボシクリル又は3～7員のヘテロシクリルであり；

R⁷は、H、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆八口アルキルであるか；又は

R⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5又は6員の複素環を形成してよく、1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含有しており、1つ以上のオキソ置換基で置換されていてもよい。

50

【0070】

R⁴がアリール基である他の適切な化合物では、非置換であるか、又は以下から選択される1つ以上の置換基で置換されることが好ましい。

ハロ、CN、R¹⁹、OR¹⁹；

OR⁶、C(O)OR⁶；

ハロ、CN、R¹⁹、OR¹⁹、OR⁶及びNR⁶R⁷から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されたC₁₋₄アルキル又はO(C₁₋₄アルキル)；

ここで、R⁶、R⁷及びR¹⁹は上に定義されるとおりである。

【0071】

しかしながら、より適切には、R⁶は、H、C₁₋₄アルキル又はC₁₋₄ハロアルキルであるか、又は部分NR⁶R⁷について、R⁶及びR⁷は、それらが結合している窒素原子と結合して5又は6員の複素環を形成し、1つ以上のさらなるヘテロ原子を任意に含有し、1つ以上のハロ置換基で置換されていてもよい。

10

【0072】

R¹⁹は、より好適には、ハロ、メチル及びメトキシから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい3~6員のカルボシクリル基又はフェニルのいずれかである。

【0073】

特に適切な化合物では、R⁴は、2位又は3位のいずれかがOH基で置換され、任意に、一般式(I)について定義される1つ以上のさらなる置換基、より適切には1つ以上のさらなる置換基、例えば、すぐ上で定義されたものから選択される1つ又は2つのさらなる置換基で置換された、フェニルである。適切には、さらなる置換基が存在する場合、さらなる置換基の1つはハロ、例えばクロロ又はフルオロである。ハロ置換基は、OH基に対してパラ配向で適切に配置される。第3の置換基が存在する場合、これは、最も適切には、非置換であるか又は上で定義したように置換されており、最も適切には、非置換であるか又はOH基で置換される、C₁₋₄アルキルである。

20

【0074】

R⁴が二環式アリール基である場合、それはより適切には非置換であるか、又はOH及びハロから選択される1つ若しくは2つの置換基で置換される。

【0075】

R⁴がヘテロアリール基である場合、それはより適切には非置換であるか、又はOH及びハロから選択される1つ以上の置換基で置換される。

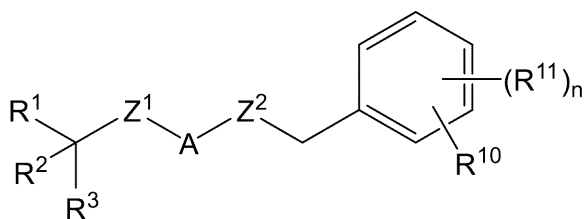
30

【0076】

R⁴が炭素環基である場合、それはより適切には非置換であるか、又はOH及びハロから選択される1つ以上の置換基で置換される。さらにより好適には、非置換である。

【0077】

本発明の特に適切な化合物では、Yは-CH₂-であり、R⁴はフェニルであり、化合物は一般式(Ii)



(I i)

40

[式中、

R¹、R²、R³、A、Z¹及びZ²は、一般式(I)について定義されるとおりであり；

R¹⁰は、H、OH、ハロ、C₁₋₆アルキル、-O(C₁₋₆アルキル)であり；

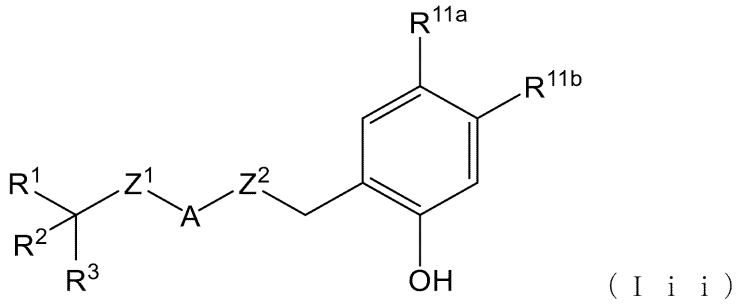
R¹¹は各々、独立して、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロア

50

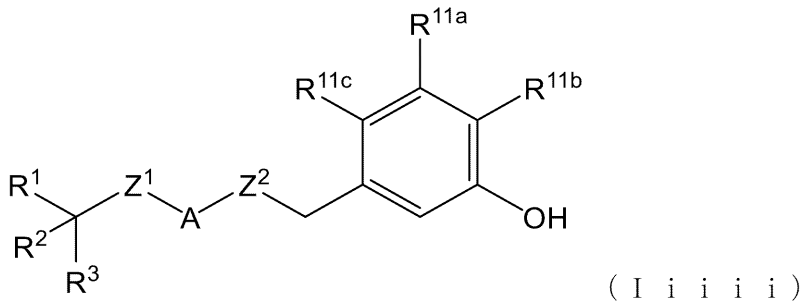
ルキル、 $-O(C_1-6 \text{ アルキル})$ 又は $C(O)O-(C_1-6 \text{ アルキル})$ であり；及び n が、1 又は 2 である] の化合物である。

【 0 0 7 8 】

さらにより好適には、化合物は、一般式 (I i i) 又は (I i i i)



10



20

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 A 、 Z_1 及び Z_2 は、一般式 (I) について定義されるとおりであり；

R_{11a} は、 H 、ハロ、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル又は $C(O)O(C_1-4 \text{ アルキル})$ であり；

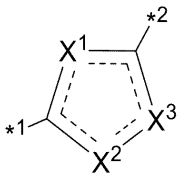
R_{11b} は、 H 、ハロ、 C_1-4 アルキル又は C_1-4 ハロアルキルであり；及び

R_{11c} は、 H 、ハロ、 CN 、 C_1-4 アルキル又は C_1-4 ハロアルキルである] の化合物である。

30

【 0 0 7 9 】

一般式 (I i) の化合物であって、 A が

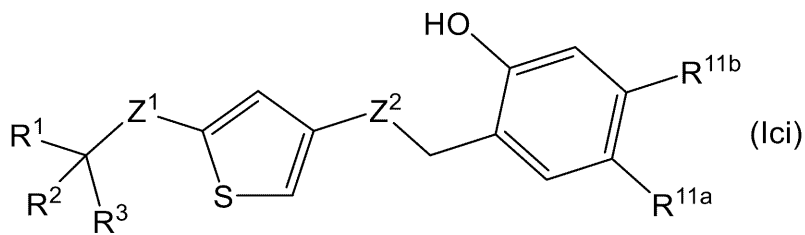
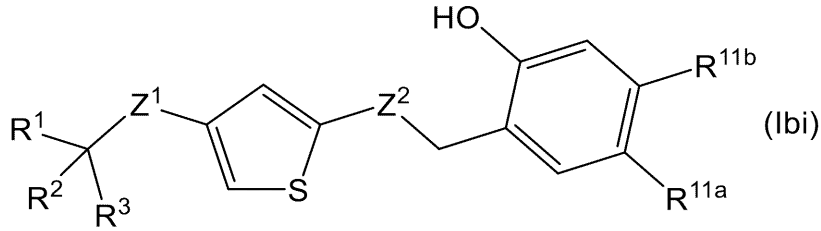
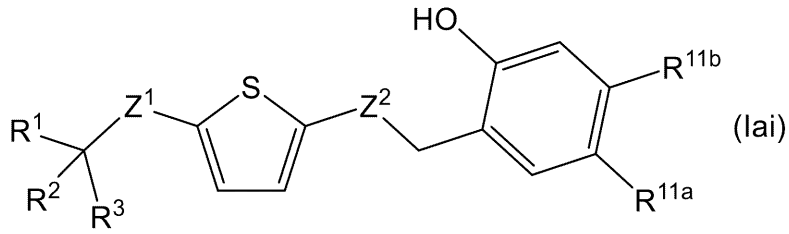


40

であり、

一般式 (I i) の化合物は、一般式 (I a i)、(I b i) 又は (I c i)

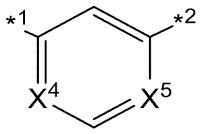
50



の化合物であってよい。

【 0 0 8 0 】

A が



である場合、

一般式 (I i) の化合物は、一般式 (I d i)、(I e i)、(I f i) 又は (I g i)

)

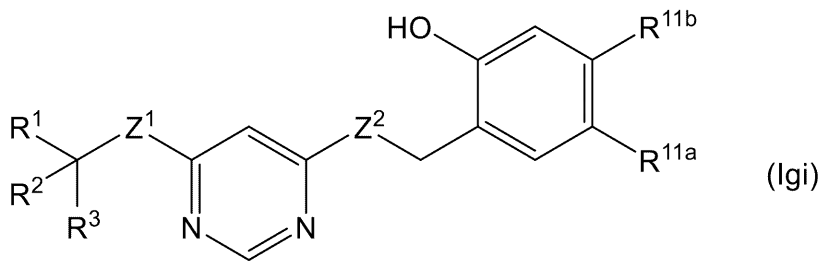
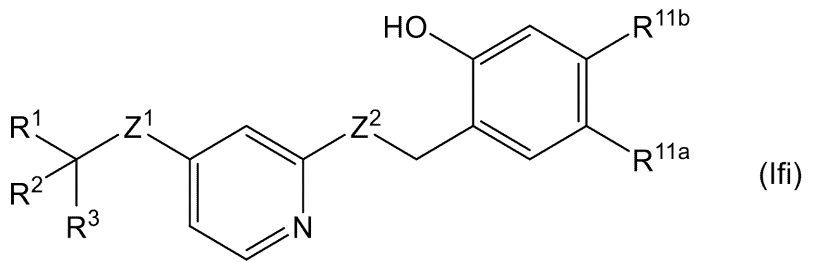
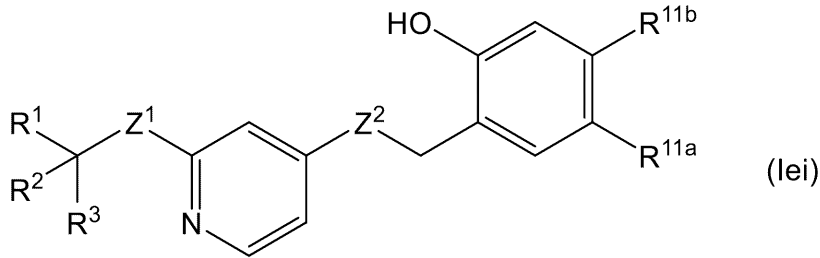
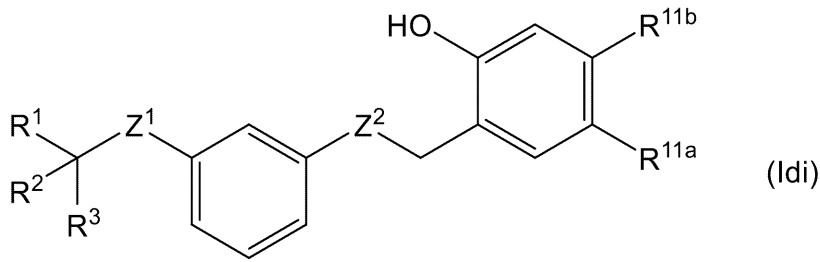
10

20

30

40

50



10

20

30

の化合物であってよい。

【0081】

一般式 (Ii)、(Iai)、(Ibi)、(Ici)、(Idi)、(Iei)、(Ifi) 及び (Igi) の特に適切な化合物では、R^{11a} 及び R^{11b} の一方又は両方が H である。

【0082】

いくつかのこのような化合物において、R^{11a} は、H、ハロ、C₁-4アルキル又は C(O)O(C₁-4アルキル) であり、且つ R^{11b} は H である。

40

【0083】

より好適には、R^{11a} は、H、クロロ、C₁-4アルキル又は C(O)OCH₃ であり、R^{11b} は H である。

【0084】

一般式 (Ii)、(Iai)、(Ibi)、(Ici)、(Idi)、(Iei)、(Ifi) 及び (Igi) のいくつかの化合物では、R^{11a} はクロロであり、R^{11b} は H である。

【0085】

一般式 (Ii)、(Iai)、(Ibi)、(Ici)、(Idi)、(Iei)、(Ifi) 及び (Igi) の他のそのような化合物では、R^{11a} は H であり、R^{11b} は

50

H、ハロ又はC₁-6ハロアルキルである。

【0086】

より好適には、R^{11a}はHであり、R^{11b}はH、クロロ、プロモ又はトリフルオロメチルである。

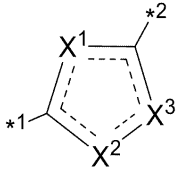
【0087】

あるいは、一般式(Ii)、(Iai)、(Ibi)、(Ici)、(Idi)、(Ei)、(Fii)及び(Igi)の他の特に適切な化合物では、R^{11a}及びR^{11b}の両方がハロ、特にクロロ又はプロモである。

【0088】

一般式(Iii)の化合物であって、Aが

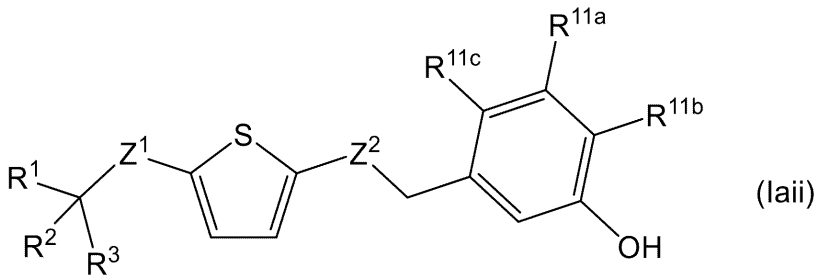
10



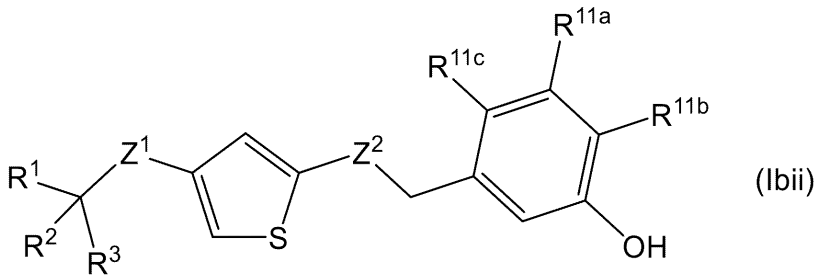
であり、

一般式(Iiii)の化合物は、一般式(Iaai)、(Ibii)又は(Icii)

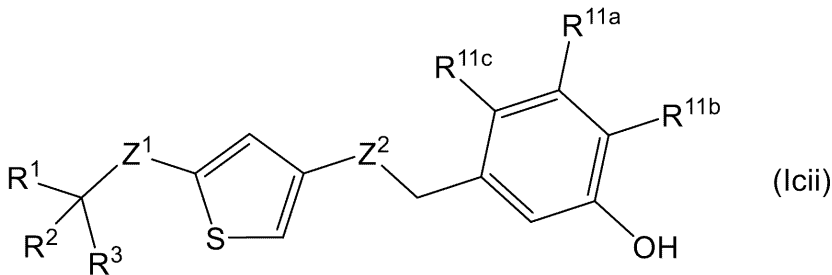
20



30



40

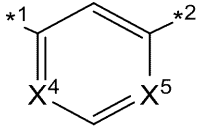


の化合物であってよい。

【0089】

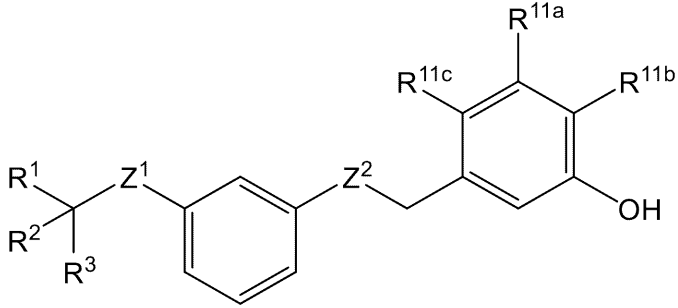
Aが

50



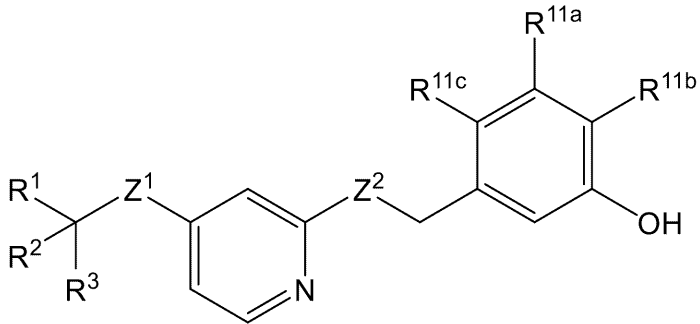
である場合、

一般式 (I i i) の化合物は、一般式 (I d i i)、(I e i i)、(I f i i) 又は (I g i i)



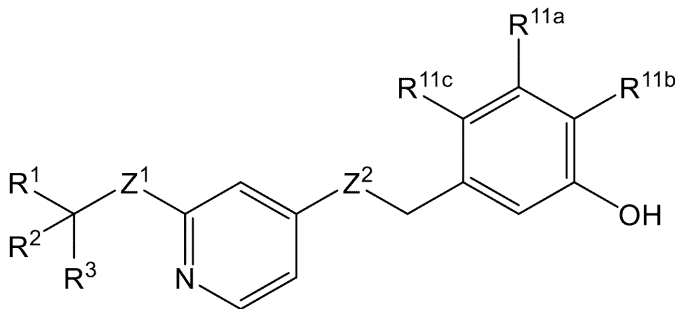
(Idii)

10



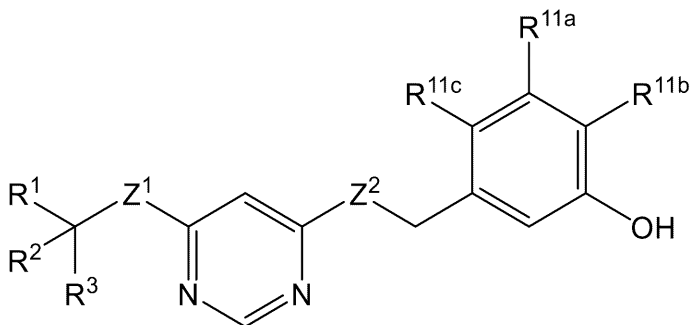
(Ifii)

20



(Ieii)

30



(Igii)

40

の化合物であってよい。

【 0 0 9 0 】

一般式 (I i i)、(I a i i)、(I b i i)、(I c i i)、(I d i i)、(I e i i)、(I f i i) 及び (I g i i) のいくつかの適切な化合物では、R 1 1 a は H

50

であり、R^{11b}は、C₁₋₄アルキル、OH又はC₁₋₄ハロアルキルで置換されたC₁₋₄アルキルであり、R^{11c}はH、ハロ、メチル又はエチルである。

【0091】

一般式(I_{ii})、(I_{a ii})、(I_{b ii})、(I_{c ii})、(I_{d ii})、(I_{e ii})、(I_{f ii})及び(I_{g ii})のより適切な化合物では、R^{11a}はHであり、R^{11b}は、C₁₋₄アルキル、OH若しくはC₁₋₄ハロアルキルで置換されたC₁₋₄アルキル、例えばt-ブチル、又は2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルであり、R^{11c}はクロロ又はフルオロである。

【0092】

一般式(I)の化合物の具体例としては、

N-tert-ブチル-5-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキサミド(化合物1)；

N-tert-ブチル-5-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-3-カルボキサミド(化合物1.2)；

N-tert-ブチル-4-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキサミド(化合物1.3)；

N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)メチル]-3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミド)ベンズアミノ(化合物2)；

N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)メチル]-4-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)ピリジン-2-カルボキサミド(化合物3)；

N₂-tert-ブチル-N₄-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド(化合物4)；

N₁-tert-ブチル-N₃-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゼン-1,3-ジカルボキサミド(化合物5)；

N-[3-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]フェニル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(化合物6)；

N-[4-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]-2-ピリジル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド(化合物7)；

N-[4-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(化合物7.1)；

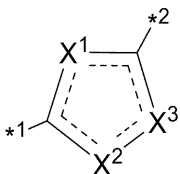
5-[[2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]-N-(1-シアノ-1-メチル-エチル)チオフェン-2-カルボキサミド(化合物8)；

5-[[2-[2-フルオロ-5-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)フェニル]アセチル]アミノ]-N-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]チオフェン-2-カルボキサミド(化合物9)；並びに

上記の塩及び溶媒和物が挙げられる。

【0093】

Z¹が*-C(O)NH-であり、Z²が*-NH-C(O)-であり、Aが



以下である一般式(I)の化合物は、

一般式(II)：

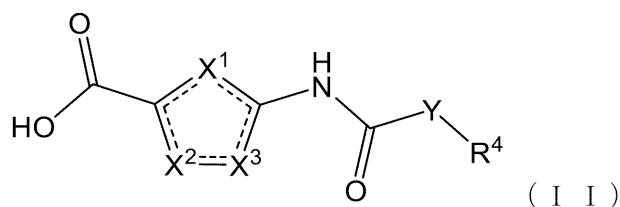
10

20

30

40

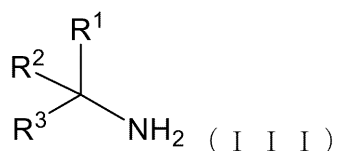
50



[式中、X 1、X 2、X 3、Y 及び R 4 は、一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物を、

一般式 (I I I) :

10



[式中、R 1、R 2 及び R 3 は、一般式 (I) で定義されるとおりである] の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 0 9 4 】

適切には、反応は、カップリング試薬の存在下及び塩基性条件下において、例えばジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) などのアミンの存在下及び D M F などの有機溶媒中で行われる。

20

【 0 0 9 5 】

適切なカップリング試薬としては、既知のペプチドカップリング剤、例えば O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H A T U)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T A T U)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (B O P)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (P y B O P) カルボジイミド、例えば 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I) 及びトリアゾール、例えば 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (H O A t) 又はヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) が挙げられる。適切には、反応は、塩基性条件下で、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) などのアミンの存在下及び D M F などの有機溶媒中で行われる。

30

【 0 0 9 6 】

あるいは、カップリング試薬は、プロピルホスホン酸無水物 (T 3 P (登録商標)) であってもよい。カップリング試薬として T 3 P を用いる場合、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A)、トリエチルアミン (T E A) などのアミンの存在下、ジオキサンなどの有機溶媒中で反応させればよい。

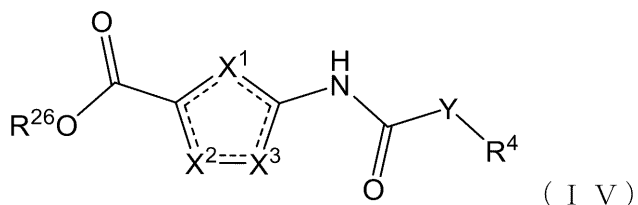
40

【 0 0 9 7 】

一般式 (I I I) の化合物は容易に入手可能であるか、又は公知の方法によって合成することができる。

一般式 (I I) の化合物は、一般式 (I V) :

50



[式中、X¹、X²、X³、Y及びR⁴は、一般式(I)について定義されるとおりであり、R²⁶はC₁-6アルキル又はベンジルである]の化合物の加水分解によって調製され得る。

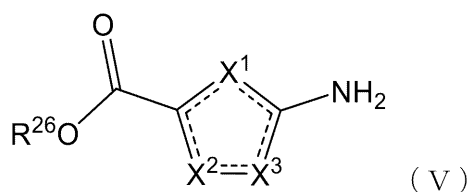
10

【0098】

適切には、加水分解は、塩基性条件下で、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどの金属水酸化物を水性有機溶媒中で使用して行われる。

【0099】

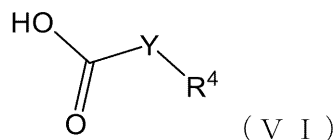
一般式(IV)の化合物は、一般式(V)：



20

[式中、X¹、X²及びX³は、一般式(I)について定義されるとおりであり、R²⁶は、一般式(IV)について定義されるとおりである]の化合物を、

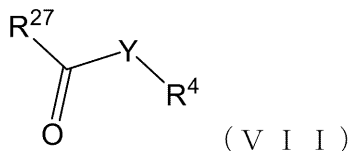
一般式(VI)：



30

[式中、Y及びR⁴は、一般式(I)について定義されるとおりである]のカルボン酸；又は

一般式(VII)：



[式中、Y及びR⁴は、一般式(I)について定義されるとおりであり、R²⁷は、ハロゲン化物、例えば塩化物又は臭化物である]の酸ハロゲン化物と、反応させることによって調製され得る。

40

【0100】

一般式(V)の化合物を一般式(VI)のカルボン酸と反応させる場合、反応は好ましくは、塩基性条件下において、カップリング剤の存在下、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で行われる。適切なカップリング剤は上記のとおりである。

【0101】

一般式(V)の化合物を一般式(VII)の酸ハロゲン化物と反応させる場合、反応は好ましくは、塩基性条件下、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などのア

50

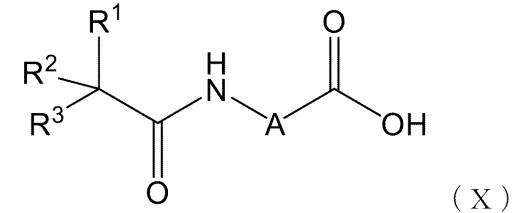
ミンの存在下、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で行なわれる。

【 0 1 0 2 】

一般式 (V) 及び (V I) の化合物は容易に入手可能であるか、又は公知の方法によって調製することができる。一般式 (V I I) の化合物は、一般式 (V I) の化合物から既知の方法によって調製することができる。例えば、一般式 (V I I) の酸塩化物は、一般式 (V I) の対応する酸を塩化チオニルで、適切には高温で、例えば約 6 0 ~ 8 0 、典型的には約 7 0 で処理することによって得ることができる。

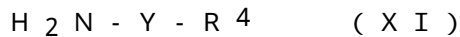
【 0 1 0 3 】

Z 1 が * - N H C (O) - であり、Z 2 が * - C (O) N H - である一般式 (I) の化合物には、一般式 (X) :



[式中、R 1 、 R 2 、 R 3 及び A は、一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物を、

一般式 (X I) :



[式中、Y 及び R 4 は、一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 1 0 4 】

適切には、反応は、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) 又はトリエチルアミン (T E A) などのアミンの存在下、ジオキサンなどの有機溶媒中で、T 3 P (登録商標) などのカップリング剤を使用して行われる。

【 0 1 0 5 】

Y が - C H 2 - である一般式 (X I) の化合物は、一般式 (X I I) :



[式中、Y 及び R 4 は、一般式 (I) について定義されるとおりである] のニトリルを還元することによって調製され得る。

【 0 1 0 6 】

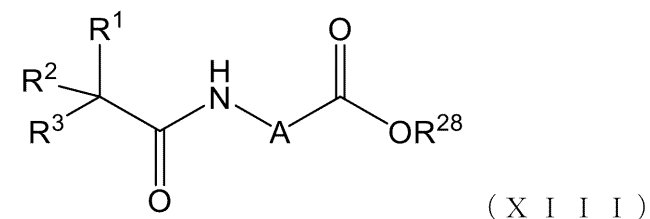
還元は、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中、水素化物、例えば水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を使用して行うことができる。

【 0 1 0 7 】

一般式 (X I I) の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に公知の方法によって調製することができる。

【 0 1 0 8 】

一般式 (X) のカルボキシは、一般式 (X I I I) :



[式中、R 1 、 R 2 、 R 3 及び A は、一般式 (I) について定義されるとおりであり、R 2 8 は、C 1 - 6 アルキル又はベンジルである] のエステルの加水分解によって調製され得る。

10

20

30

40

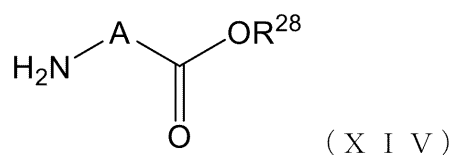
50

【 0 1 0 9 】

適切には、加水分解は、塩基性条件下で、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどの金属水酸化物を水性有機溶媒中で使用して行われる。

【 0 1 1 0 】

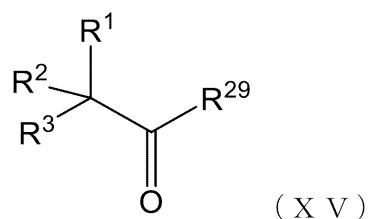
一般式 (X I I I) の化合物は、一般式 (X I V) :



10

[式中、A は一般式 (I) について定義されるとおりであり、R²⁸ は、一般式 (X I I I) について定義されるとおりである] の化合物を、

一般式 (X V) :



20

[式中、R¹、R² 及び R³ は、一般式 (I) について定義されるとおりであり、R²⁹ は、ハロ、例えばクロロ又はプロモである] の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 1 1 1 】

適切には、反応は塩基性条件下で、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下で、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で行われる。

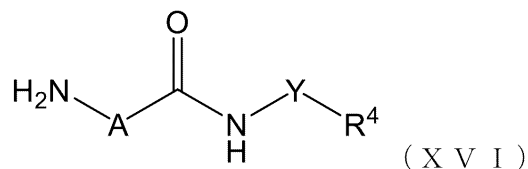
【 0 1 1 2 】

一般式 (X I V) 及び (X V) の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって調製することができる。

30

【 0 1 1 3 】

Z¹ が * - N H C (O) - であり、Z² が * - C (O) N H - である一般式 (I) の化合物は、代替的に、上記に定義した一般式 (X V) の化合物を、一般式 (X V I) :



[式中、A、Y 及び R⁴ は、一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物と反応させることによって調製され得る。

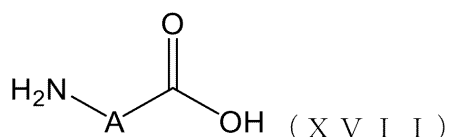
40

【 0 1 1 4 】

適切には、反応は塩基性条件下で、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下で、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で行われる。

【 0 1 1 5 】

一般式 (X V I) の化合物は、一般式 (X V I I) :



50

[式中、A は一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物を、
上に定義される一般式 (X I) の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 1 1 6 】

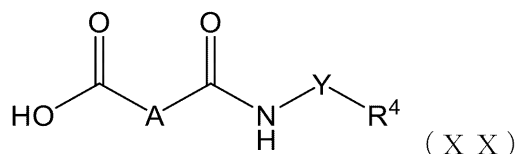
適切には、反応は、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) 又はトリエチルアミン (T E A) などのアミンの存在下、N , N ' - ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、H A T U などのカップリング剤を使用して行われる。

【 0 1 1 7 】

一般式 (X V I I) の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって調製することができる。

【 0 1 1 8 】

Z 1 が * - C (O) N H - であり、Z 2 が * - C (O) N H - である一般式 (I) の化合物は、一般式 (X X) :



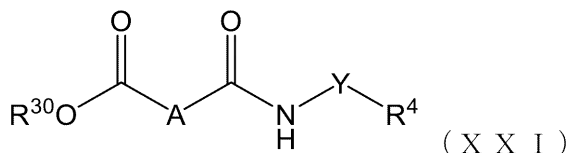
[式中、A、Y 及び R 4 は、一般式 (I) について定義されるとおりである] の化合物を、
上に定義される一般式 (I I I) の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 1 1 9 】

適切には、反応は、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) 又はトリエチルアミン (T E A) などのアミンの存在下、N , N ' - ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、T B T U などのカップリング剤を使用して行われる。

【 0 1 2 0 】

一般式 (X X) のカルボン酸は、一般式 (X X I) :



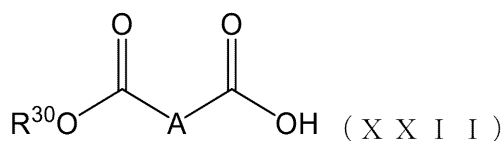
[式中、A、Y 及び R 4 は、一般式 (I) について定義されるとおりであり、R 3 0 は、
C 1 - 6 アルキル又はベンジルである] の化合物の加水分解によって調製され得る。

【 0 1 2 1 】

適切には、加水分解は、塩基性条件下で、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム
又は水酸化カリウムなどの金属水酸化物を水性有機溶媒中で使用して行われる。

【 0 1 2 2 】

一般式 (X X I) の化合物は、一般式 (X X I I) :



[式中、A 及び Y は、一般式 (I) について定義されるとおりであり、R 3 0 は、一般式
(X X I) について定義されるとおりである] の化合物を、上に定義される一般式 (X I)
の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 1 2 3 】

適切には、反応は、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) 又はトリエチルアミン (T E A) などのアミンの存在下、N , N ' - ジメチル

10

20

30

40

50

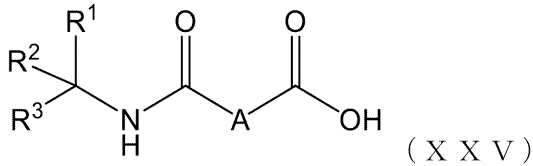
ホルムアミドなどの有機溶媒中で、HATUなどのカップリング剤を使用して行われる。

【0124】

一般式(XXII)の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって調製することができる。

【0125】

あるいは、Z¹が* - C(O)NH - であり、Z²が* - C(O)NH - である一般式(I)の化合物は、一般式(XXV)：



10

[式中、R¹、R²、R³及びAは、一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物を、上に定義される一般式(XI)の化合物と、反応させることによって調製され得る。

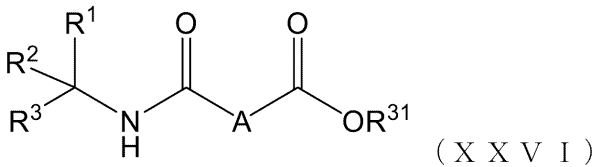
【0126】

適切には、反応は、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、N,N'-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、HATUなどのカップリング剤を使用して行われる。

20

【0127】

一般式(XXV)のカルボン酸は、一般式(XXVI)：



[式中、R¹、R²、R³及びAは、一般式(I)について定義されるとおりであり、R³¹は、C₁-6アルキル又はベンジルである]のエステルの加水分解によって調製され得る。

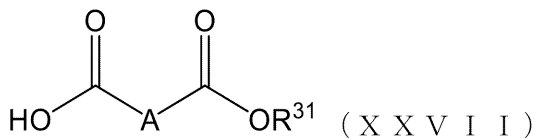
30

【0128】

適切には、加水分解は、塩基性条件下で、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどの金属水酸化物を水性有機溶媒中で使用して行われる。

【0129】

一般式(XXVI)の化合物は、一般式(XXVII)：



40

[式中、Aは一般式(I)について定義されるとおりであり、R³¹は、一般式(XXVI)について定義されるとおりである]の化合物を、

上に定義される一般式(III)の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【0130】

適切には、反応は、塩基性条件下において、例えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)又はトリエチルアミン(TEA)などのアミンの存在下、N,N'-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、HATUなどのカップリング剤を使用して行われる。

【0131】

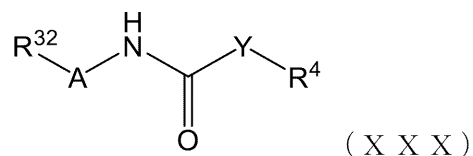
一般式(XXVII)の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に

50

周知の方法によって調製することができる。

【0132】

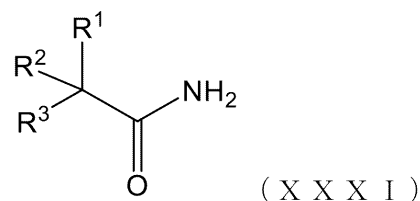
Z¹が* - NHC(O) - であり、Z²が* - NHC(O) - である一般式(I)の化合物には、一般式(XXX)：



10

[式中、A、Y及びR⁴は、一般式(I)について定義されるとおりであり、R³²は、ハロ、例えばクロロ又はプロモである]の化合物を、

一般式(XXXI)：



20

[式中、R¹、R²及びR³は、一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物と、

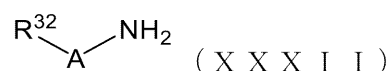
XantPhosなどのリン配位子、パラジウム触媒及び炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、反応させることによって調製され得る。

【0133】

一般式(XXXI)の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって調製することができる。

【0134】

一般式(XXX)の化合物は、一般式(XXXII)：



30

[式中、Aは一般式(I)について定義されるとおりであり、R³²は、一般式(XXX)について定義されるとおりである]の化合物を、

上に定義される一般式(VI)又は(VII)の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【0135】

一般式(XXXII)の化合物を一般式(VI)のカルボン酸と反応させる場合、反応は好ましくは、塩基性条件下において、カップリング剤の存在下、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などのアミンの存在下、DMFなどの有機溶媒中で行われる。適切なカップリング剤は上記のとおりである。

40

【0136】

一般式(XXXII)の化合物を一般式(VII)の酸ハロゲン化物と反応させる場合、反応は好ましくは、塩基性条件下、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)などのアミンの存在下、ジクロロメタンなどの有機溶媒中で行なわれる。

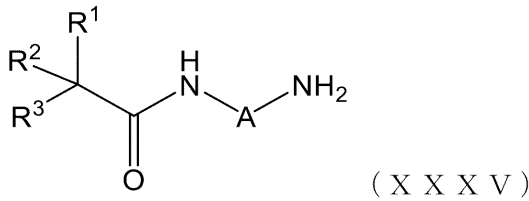
【0137】

一般式(XXXII)の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって調製することができる。

【0138】

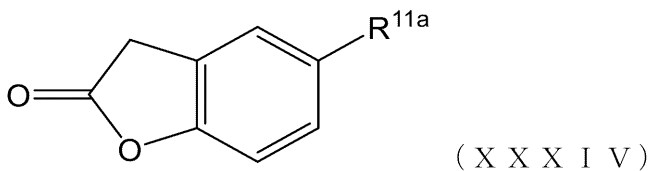
50

Z¹が* - NHC(O) - であり、Z²が* - NHC(O) - であり、Yが - CH₂ - であり、R⁴の2位がOHで置換され5位がR^{11a}で置換されたフェニルである一般式(I)の化合物は、一般式(XXXV) :



[式中、R¹、R²、R³及びAは、一般式(I)について定義されるとおりである] の化合物を、

一般式(XXXIV) :



[式中、R^{11a}は、H、ハロ、C₁-4アルキル、C₁-4ハロアルキル又はC(O)O(C₁-4アルキル)であるが、特にハロ、特にフルオロ又はクロロである] の5-置換3H-ベンゾフラン-2-オンと、反応させることによって調製され得る。

【0139】

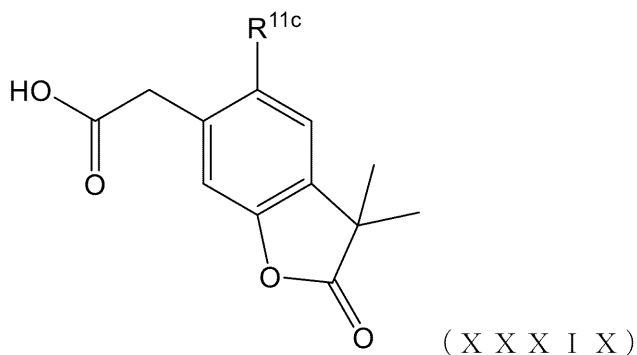
適切には、反応は、トルエンなどの有機溶媒中、高温、例えば約100~140、典型的には約120で行われる。

【0140】

5-クロロ-3H-ベンゾフラン-2-オンは、Journal of Fluorine Chemistry 99(1999)189-195に記載の方法によって調製され得る。

【0141】

一般式(XXXV)の化合物はまた、一般式(XXXIX) :



[式中、R^{11c}は、H、ハロ、CN、C₁-4アルキル又はC₁-4ハロアルキル、特にハロ、例えばフルオロ又はクロロである] の化合物と反応させて、

次いで、例えば水素化ホウ素リチウムなどのヒドリド還元剤で還元して、R⁴の3位がOHで置換され4位が - C(CH₃)₂ - CH₂OHで置換され6位がR¹¹で置換されたフェニルである一般式(I)の化合物を得ることができる。

【0142】

一般式(XXXV)と(XXXIX)の化合物間の反応は、塩基性条件下において、T3P(登録商標)などのカップリング試薬の存在下、例えばDIEAの存在下で適切に

10

20

30

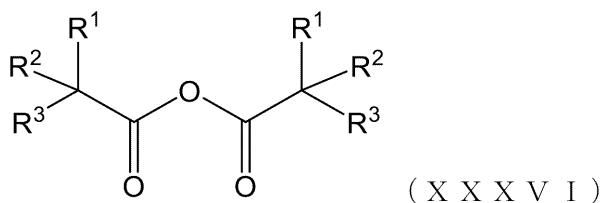
40

50

行われる。

【0143】

一般式 (XXXV) の化合物は、一般式 (XXXVI) :



10

[式中、R¹、R²及びR³は、一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物を、

一般式 (XXXVII) :



[式中、Aは一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物と、

塩基、典型的にはDIPEAなどのアミンの存在下で、反応させることによって調製され得る。

【0144】

反応は、室温(約15~25)に加温させる前に、最初に低温、例えば約0で行ってもよい。適切な反応溶媒としては、ジクロロメタンなどの有機溶媒が挙げられる。

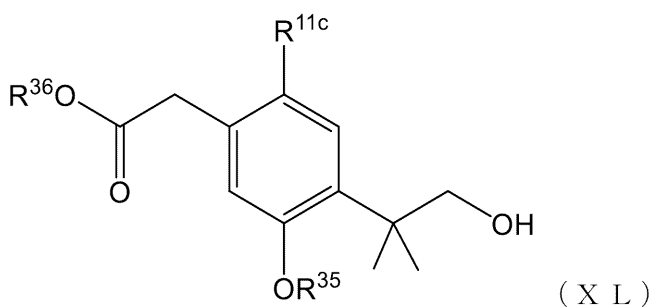
20

【0145】

一般式 (XXXVI) 及び (XXXVII) の化合物は公知であり、容易に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって調製することができる。ベンゼン-1,3-ジアミンは、一般式 (XXXVII) の化合物の一例である。

【0146】

一般式 (XXXIX) の化合物は、一般式 (XL) :



30

[式中、R^{11c}は一般式 (XXXIX) について上に定義されるとおりであり、R³⁵は、C₁-6アルキル又はベンジルであり、R³⁶は、C₁-6アルキル又はベンジルである]の化合物を、

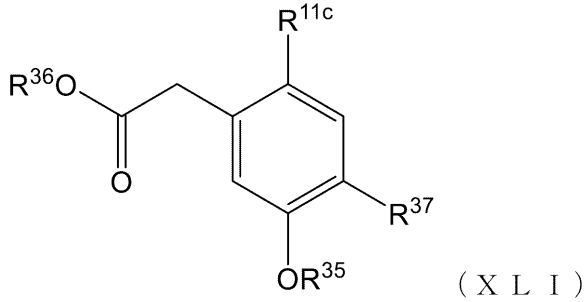
下記の実施例9に記載されるような三臭化ホウ素と反応させることによって調製され得る。

40

【0147】

一般式 (XL) の化合物は、一般式 (XLI) :

50



10

[式中、 R^{11c} は一般式 (X X X I X) について上に定義されるとおりであり、 R^{35} 及び R^{36} は一般式 (X L) について上に定義されるとおりであり、 R^{37} はハロ、例えばクロロ又はブロモ、特にブロモである] の化合物を、

(1 - メトキシ - 2 - メチル - プロパ - 1 - エノキシ) - トリメチル - シランと反応させることによって調製され得る。

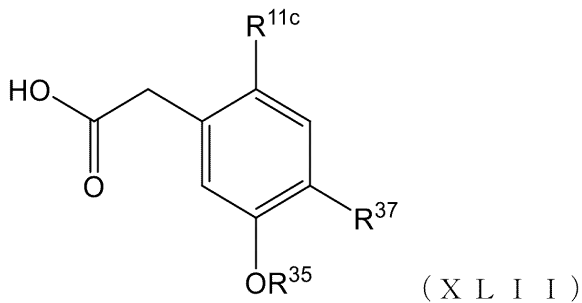
【 0 1 4 8 】

反応は、 ZnF_2 の存在下、適切には不活性条件下において、例えば窒素雰囲気下、 N , N - ジメチルホルムアミドなどの脱気有機溶媒中、高温、例えば $60 \sim 100$ で、パラジウム触媒、例えば、 $Pd(PtBu_3)_2$ の存在下で行われる。

【 0 1 4 9 】

20

一般式 (X L I) の化合物は、一般式 (X L I I) :



30

[式中、 R^{11c} は一般式 (X X X I X) について上に定義されるとおりであり、 R^{35} は一般式 (X L) について上に定義されるとおりであり、 R^{37} は一般式 (X L I) について上に定義されるとおりである] の化合物を、

一般式 (X L I I I) :

$R^{36} - R^{38}$ (X L I I I)

[式中、 R^{36} は一般式 (X L) について上に定義されるとおりであり、 R^{38} はハロ、特にブロモである] の化合物と、反応させることによって調製され得る。

【 0 1 5 0 】

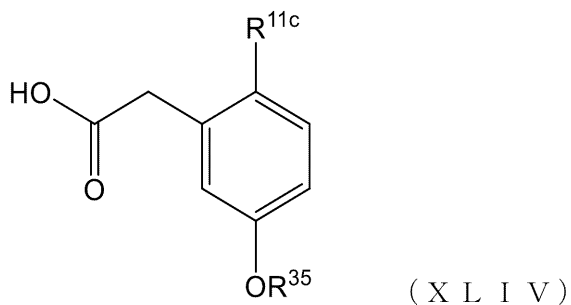
一般式 (X L I I I) の化合物は容易に入手可能であるか、又は当業者に馴染みのある方法によって調製することができる。

40

【 0 1 5 1 】

一般式 (X L I I) の化合物は、一般式 (X L I V) :

50



10

[式中、R^{11c}は一般式(X¹X²X³I¹)について上に定義されるとおりであり、R³⁵は一般式(X¹L)について上に定義されるとおりである]の化合物を、ハロゲン化することによって調製され得る。

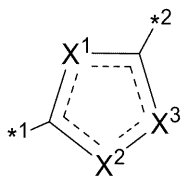
【0152】

適切なハロゲン化剤は当業者に周知であり、例えば、R³⁷がプロモである場合、ハロゲン化剤は臭素、例えば以下の実施例9に記載されるようなアセトニトリル中の臭素の溶液であり得る。

【0153】

一般式(I)の化合物を調製する代替の方法であって、Z¹が* - C(O)NH - であり、Z²が* - NHC(O) - であり、Aが

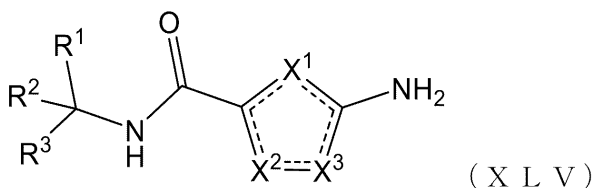
20



であり：

R⁴の3位がOHで置換され、4位が - C(CH₃)₂ - CH₂OHで置換され、6位がR¹¹で置換されたフェニルである場合の方法は、一般式(XLV)：

30



[式中、R¹、R²、R³、X¹、X²及びX³は一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物を、

上に定義される一般式(X¹X²X³I¹)の化合物と反応させ、その後、例えば水素化ホウ素リチウムなどの水素化物還元剤を用いて還元することによる方法である。

40

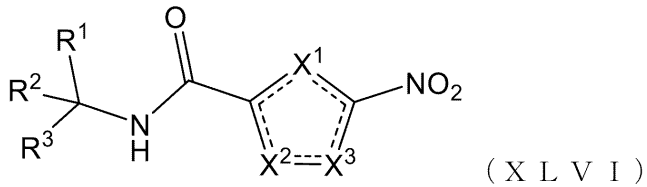
【0154】

適切には、塩基性条件下において、T3P(登録商標)などのカップリング試薬の存在下、例えばDIPEAの存在下で行われる。

【0155】

一般式(XLV)の化合物は、一般式(XLVI)：

50



[式中、R¹、R²、R³、X¹、X²及びX³は一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物を還元することによって調製され得る。

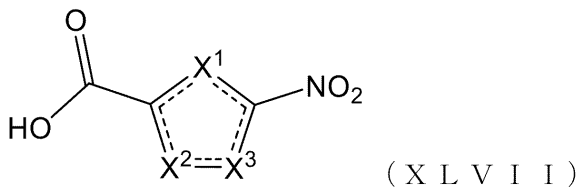
【0156】

10

適切には、還元は、例えばパラジウム炭素触媒を使用する接触水素化によって行われる。

【0157】

一般式(XLVI)の化合物は、一般式(XLVII)：



20

[式中、

X¹、X²及びX³は、一般式(I)について定義されるとおりである]の化合物を、上に定義される一般式(III)の化合物と、反応させることによって調製され得る。適切には、反応は、カップリング試薬の存在下、一般式(III)の化合物と一般式(II)の化合物の反応について上述したのと同様の条件下で行われる。

【0158】

一般式(II)、(X)、(XVI)、(XX)、(XXV)、(XXX)又は(XXV)の化合物は、本発明のさらなる態様を形成する。

【0159】

一般式(I)の化合物はまた、一般式(I)の他の化合物からも調製され得る。例えば、いずれかのR³；R¹、R²及びR³が一緒になって；又はR⁴が、アルコキシで置換されたフェニル基を含む場合は、三臭化ホウ素で処理することによってOHで置換されたフェニルに変換することができる。

30

【0160】

様々な置換基の他の相互変換は、当業者に馴染みのある方法によって行うことができる。

【0161】

一般式(I)の化合物はMEM16Aのモジュレータであるため、本発明のさらなる態様では、医学、特にMEM16Aの調節によって影響を受ける疾患及び症状の処置又は予防における使用のための上記で定義される一般式(I)の化合物が提供される。

40

【0162】

MEM16Aの調節によって影響を受ける疾患及び症状の処置又は予防のための医薬品の製造における一般式(I)の化合物の使用も提供される。

【0163】

MEM16Aの調節によって影響を受ける疾患及び症状の処置又は予防のための方法であって、有効量の一般式(I)の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む、方法も提供される。

【0164】

MEM16Aの調節によって影響を受ける疾患及び症状は、呼吸器の疾患及び症状、

50

口渇（口腔乾燥症）、腸運動過剰、胆汁うっ滞及び眼の症状を含む。

【0165】

また、以下も提供される：

- ・ 呼吸器の疾患及び症状の処置又は予防における使用のための一般式（I）の化合物。
- ・ 口渇（口腔乾燥症）の処置又は予防における使用のための一般式（I）の化合物。
- ・ 腸運動過剰の処置又は予防における使用のための一般式（I）の化合物。
- ・ 胆汁うっ滞の処置又は予防における使用のための一般式（I）の化合物。
- ・ 眼の症状の処置又は予防における使用のための一般式（I）の化合物。

【0166】

本発明はまた、以下も提供する：

- ・ 呼吸器の疾患及び症状の処置又は予防のための医薬品の製造における一般式（I）の化合物の使用。
- ・ 口渇（口腔乾燥症）を処置又は予防するための医薬品の製造における一般式（I）の化合物の使用。
- ・ 腸運動過剰を処置又は予防するための医薬品の製造における一般式（I）の化合物の使用。
- ・ 胆汁うっ滞を処置又は予防するための医薬品の製造における一般式（I）の化合物の使用。
- ・ 眼の症状の処置又は予防のための医薬品の製造における一般式（I）の化合物の使用。

【0167】

さらに、以下が提供される：

- ・ 呼吸器の疾患及び症状の処置又は予防のための方法であって、有効量の一般式（I）の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む、方法。
- ・ 口渇（口腔乾燥症）を処置又は予防するための方法であって、有効量の一般式（I）の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む、方法。
- ・ 腸運動過剰を処置又は予防するための方法であって、有効量の一般式（I）の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む、方法。
- ・ 胆汁うっ滞を処置又は予防するための方法であって、有効量の一般式（I）の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む、方法。
- ・ 眼の症状の処置又は予防のための方法であって、有効量の一般式（I）の化合物を、そのような処置を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【0168】

一般式（I）の化合物によって処置又は予防され得る呼吸器の疾患及び症状は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、気腫、気管支拡張症（非嚢胞性線維症、気管支拡張症を含む）、喘息及び原発性毛様体ジスキネジアを含む。

【0169】

一般式（I）の化合物によって処置又は予防され得る口渇（口腔乾燥症）は、シェーグレン症候群、放射線療法処置及び乾性薬（xerogenic drug）に起因し得る。

【0170】

一般式（I）の化合物によって処置又は予防され得る腸運動過剰は、胃消化不良、胃不全麻痺、慢性便秘及び過敏性腸症候群に関連し得る。

【0171】

一般式（I）の化合物によって処置又は予防され得る眼の症状には、ドライアイ疾患が含まれる。

【0172】

本発明の化合物は、一般に、医薬組成物の一部として投与され、したがって、本発明は、薬学的に許容される賦形剤と共に一般式（I）の化合物を含む医薬組成物をさらに提供する。

【0173】

10

20

30

40

50

医薬組成物に使用するためのより適切な一般式(Ⅰ)の化合物は、上記のとおりである。

【0174】

医薬組成物は、経口、直腸、鼻、気管支(吸入)、局所(皮膚、経皮、点眼剤、頬側及び舌下を含む)、腔又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む)投与のために製剤化されてよく、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製され得る。

【0175】

組成物は、上記で定義された活性薬剤を賦形剤と会合させることによって調製され得る。一般に、製剤は、活性薬剤を液体担体若しくは微粉化固体担体、又はその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。本発明は、一般式(Ⅰ)の化合物を薬学的に許容される担体又はビヒクルと組み合わせる又は会合させることを含む医薬組成物を調製するための方法に及ぶ。

10

【0176】

本発明における経口投与のための製剤は、各々が所定量の活性薬剤を含有するカプセル、サシェ又は錠剤などの個別の単位として；粉末又は顆粒として；水性液体又は非水性液体中の活性薬剤の溶液又は懸濁液として；又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして；又はポーラスなどとして提供される。

【0177】

経口投与用の組成物(例えば、錠剤及びカプセル)の場合、「許容される担体」という用語は、一般的な賦形剤、例えば結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース及びデンプンなどのビヒクル；充填剤及び担体、例えばコーンスターチ、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム及びアルギン酸；及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム及び他の金属ステアリン酸塩、ステアリン酸グリセロール、ステアリン酸、シリコーン流体、タルクワックス、油及びコロイド状シリカを含む。ペパーミントなどの香味剤、イチヤクソウ油、サクランボ香味剤なども使用することができる。剤形を容易に識別可能にするために着色剤を添加することが望ましい場合がある。錠剤はまた、当技術分野で周知の方法によってコーティングされ得る。

20

30

【0178】

錠剤は、圧縮又は成形によって、任意に1つ以上の補助成分と共に作製され得る。圧縮された錠剤は、好適な機械内で、任意で、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤、又は分散剤などと混合された、粉末又は顆粒としての自由流動形態の活性薬剤を圧縮することより調製され得る。成形された錠剤は、好適な機械内で湿らせた粉末化合物と不活性液体希釈剤との混合物を成形することにより作製され得る。錠剤は、任意で、コーティングされるか、又は溝を入れられてもよく、活性薬剤の緩徐化された、又は制御された放出を提供するように製剤化されてもよい。

【0179】

経口投与に適した他の製剤には、風味付けされた基剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント中に活性薬剤を含む薬用キャンディー、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムなどの不活性基剤中に活性薬剤を含む香錠、並びに好適な液体担体中に活性薬剤を含む洗口剤が含まれる。

40

【0180】

皮膚への局所適用のために、一般式(Ⅰ)の化合物をクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液などに構成することができる。薬物に使用され得るクリーム又は軟膏製剤は、例えば、英国薬局方などの薬学の標準的な教科書に記載されているような当技術分野で周知の従来製の製剤である。

【0181】

肺への局所投与は、エアロゾル製剤の使用によって達成され得る。エアロゾル製剤は、

50

典型的には、クロロフルオロカーボン（CFC）又はヒドロフルオロカーボン（HFC）などの適切なエアロゾル噴射剤に懸濁又は溶解された活性成分を含む。適切なCFC噴射剤には、トリクロロモノフルオロメタン（噴射剤11）、ジクロロテトラフルオロメタン（噴射剤114）、及びジクロロジフルオロメタン（噴射剤12）が含まれる。適切なHFC噴射剤には、テトラフルオロエタン（HFC-134a）及びヘプタフルオロプロパン（HFC-227）が含まれる。噴射剤は、典型的には、全吸入組成物の40重量%～99.5重量%、例えば40重量%～90重量%を構成する。製剤は、共溶媒（例えばエタノール）及び界面活性剤（例えば、レシチン、ソルビタントリオレートなど）を含む賦形剤を含み得る。他の可能な賦形剤としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、グリセリンなどが挙げられる。エアロゾル製剤はキャニスタに包装され、適切な用量が計量弁（例えば、Bespak、Valois又は3Mによって供給され、あるいはAptar、Coster又はVariによって供給される）によって送達される。

10

【0182】

肺への局所投与は、水溶液又は懸濁液などの非加圧製剤の使用によっても達成され得る。これらは、ネブライザー、例えば手持ち式で携帯可能なネブライザー、又は家庭用若しくは病院用（すなわち非携帯型）ネブライザーによって投与することができる。製剤は、水、緩衝剤、等張性調整剤、pH調整剤、界面活性剤及び共溶媒などの賦形剤を含み得る。懸濁液及びエアロゾル製剤（加圧又は非加圧のいずれであっても）は、典型的には、例えば0.5～10 μ m、例えば約1～5 μ mのD₅₀を有する微粉化された形態の本発明の化合物を含有する。粒径分布は、D₁₀、D₅₀及びD₉₀値を使用して表すことができる。粒径分布のD₅₀中央値は、分布を半分に分けるミクロン単位の粒径として定義される。レーザー回折に由来する測定は、体積分布としてより正確に説明され、したがって、この手順を使用して得られたD₅₀値は、D_{v50}値（体積分布の中央値）として、より意味がある。本明細書で使用される場合、D_v値は、レーザー回折を使用して測定された粒径分布を指す。同様に、レーザー回折の文脈で使用されるD₁₀及びD₉₀値は、D_{v10}及びD_{v90}値を意味すると解釈され、粒径を指し、それにより、分布の10%がD₁₀値を下回り、分布の90%がD₉₀値を下回る。

20

【0183】

肺への局所投与は、乾燥粉末製剤の使用によっても達成され得る。乾燥粉末製剤は、典型的には1～10 μ mの質量平均直径（MMAD）又は0.5～10 μ m、例えば約1～5 μ mのD₅₀を有する、微粉化された形態の本発明の化合物を含有する。微粉化された形態の本発明の化合物の粉末は、微粒子化プロセス又は同様のサイズ縮小プロセスによって調製され得る。微粒子化は、Hosokawa Alpine製などのジェットミルを用いて行ってもよい。得られた粒径分布は、レーザー回折を用いて（例えば、Malvern Mastersizer 2000S機器により）測定することができる。製剤は、典型的には、通常比較的大きな粒径、例えば50 μ m以上、例えば100 μ m以上の質量平均直径（MMAD）又は40～150 μ mのD₅₀の、ラクトース、グルコース又はマンニトール（好ましくはラクトース）などの局所的に許容される希釈剤を含有する。本明細書で使用される場合、「ラクトース」という用語は、
 - ラクトース一水和物、
 - ラクトース一水和物、
 - ラクトース無水、
 - ラクトース無水及び非晶質ラクトースを含むラクトース含有成分を指す。ラクトース成分は、微粒子化、ふるい分け、粉碎、圧縮、凝集又は噴霧乾燥によって加工することができる。様々な形態のラクトースの市販形態、例えば、Lactohale（登録商標）（吸入グレードのラクトース；DFE Pharma）、Inhalac（登録商標）70（乾燥粉末吸入用のふるい分けしたラクトース；Meggle）、Pharmatose（登録商標）（DFE Pharma）及びRespitose（登録商標）（ふるい分けした吸入グレードのラクトース；DFE Pharma）製品も包含される。一実施形態において、ラクトース成分は、
 - ラクトース一水和物、
 - ラクトース無水物及び非晶質ラクトースからなる群から選択される。好ましくは、ラクトースは - ラクトース一水和物である。

30

40

50

【0184】

乾燥粉末製剤はまた、他の賦形剤を含有し得る。したがって、一実施形態では、本開示による乾燥粉末製剤は、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムを含む。そのような製剤は、特にそのような製剤がラクトースも含有する場合、優れた化学的及び/又は物理的安定性を有し得る。

【0185】

乾燥粉末製剤は、典型的には、乾燥粉末吸入器(DPI)装置を使用して送達される。乾燥粉末送達システムの例には、SPINHALER(登録商標)、DISKHALER(登録商標)、TURBOHALER(登録商標)、DISKUS(登録商標)、SKYHALER(登録商標)、ACCUHALER(登録商標)及びCLICKHALER(登録商標)が含まれる。乾燥粉末送達システムのさらなる例としては、ECLIPSE、NEXT、ROTAHALER、HANDIHALER、AEROLISER、CYCLOHALER、BREEZHALER/NEOHALER、MONODOSE、FLOWCAPS、TWINCAPS、X-CAPS、TURBOSPIN、ELPENHALER、MIATHALER、TWISTHALER、NOVOLIZER、PRESSAIR、ELLIPTA、ORIEL乾燥粉末吸入器、MICRODOSE、PULVINAL、EASYHALER、ULTRAHALER、TAIFUN、PULMOJET、OMNIHALER、GYROHALER、TAPER、CONIX、XCELOVAIR及びPROHALERが挙げられる。

10

【0186】

一実施形態では、一般式(I)の化合物が、例えば適切なグレードのラクトースを含む微粒子化乾燥粉末製剤として提供される。

20

【0187】

したがって、本発明の一態様として、粒状ラクトースと組み合わせた粒状形態の一般式(I)の化合物を含む医薬組成物であって、ステアリン酸マグネシウムを任意に含む、医薬組成物が提供される。

【0188】

一実施形態では、一般式(I)の化合物は、DISKUSなどの装置に充填された、適切なグレードのラクトース及びステアリン酸マグネシウムを含む微粒子化乾燥粉末製剤として提供される。適切には、そのような装置は、複数回投与装置であり、例えば、製剤は、DISKUSなどの複数単位投与装置で使用するためのプリスターに充填される。

30

【0189】

別の実施形態では、一般式(I)の化合物は、例えばAEROLISERなどの単回投与装置で使用するためのハードシェルカプセルに充填された適切なグレードのラクトースを含む微粒子化乾燥粉末製剤として提供される。

【0190】

別の実施形態では、一般式(I)の化合物は、AEROLISERなどの単回投与装置で使用するためのハードシェルカプセルに充填された適切なグレードのラクトース及びステアリン酸マグネシウムを含む微粒子化乾燥粉末製剤として提供される。

【0191】

別の実施形態では、一般式(I)の化合物は、吸入剤形で使用するための微粉化粉末として提供され、粉末は、ジェットミル微粒子化以外のサイズ縮小プロセス、例えば噴霧乾燥、噴霧凍結、微流動化、高圧均質化、超臨界流体結晶化、超音波結晶化、若しくはこれらの方法の組み合わせ、又は空気力学的粒径が $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ の微粒子を製造するために使用される当技術分野で公知の他の適切な粒子形成方法によって製造された、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、例えば約 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ の D_{50} を有する微粒子である。得られた粒径分布は、レーザー回折を用いて(例えば、Malvern Mastersizer 2000S機器により)測定することができる。粒子は、化合物を単独で、又は処理を補助し得る適切な他の賦形剤と組み合わせて含み得る。得られた微粒子は、ヒトへの送達のための最終製剤を形成してもよく、又は任意に、許容される剤形での送達を容易にするために他の適切

40

50

な賦形剤と共にさらに製剤化されてもよい。

【0192】

本発明の化合物はまた、例えば、水性又は油性溶液並びに懸濁液及びエマルジョン及びフォームを含む坐剤又は浣腸の形態で直腸投与され得る。そのような組成物は、当業者に周知の標準的な手順に従って調製される。例えば、坐剤は、活性成分をカカオバター又は他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤と混合することによって調製することができる。この場合、薬物は、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合される。そのような材料は、カカオバター及びポリエチレングリコールである。

【0193】

一般に、点眼剤又は眼軟膏の形態で眼に局所投与されることが意図される組成物について、一般式(I)の化合物の総量は、約0.0001~4.0%(w/w)未満である。

【0194】

好ましくは、眼局所投与のために、一般式(I)による投与される組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン及び他の剤形として製剤化される。水性溶液は、一般に、製剤化の容易さ、並びに罹患眼に1~2滴の溶液を滴下することによってそのような組成物を患者が容易に投与することができるので、好ましい。しかしながら、組成物は、懸濁液、粘性若しくは半粘性ゲル、又は他の種類の固体若しくは半固体組成物であってもよい。懸濁液は、水に難溶性の化合物に好ましい場合がある。

【0195】

眼への投与の代替法は、一般式(I)の化合物の溶液又は懸濁液の硝子体内注射である。さらに、一般式(I)の化合物は、眼インプラント又はインサートによって導入することもできる。

【0196】

一般式(I)による投与される組成物はまた、限定されないが、等張剤、緩衝剤、界面活性剤、安定化ポリマー、保存剤、共溶媒及び粘度上昇剤を含む様々な他の成分を含み得る。一般式(I)の適切な医薬組成物は、等張化剤及び緩衝剤と共に製剤化された本発明の化合物を含む。一般式(I)の医薬組成物は、任意に、界面活性剤及び/又は緩衝剤及び/又は安定化ポリマーをさらに含んでもよい。

【0197】

様々な等張剤を使用して、組成物の等張性を、好ましくは眼科用組成物の天然涙液の等張性に調整することができる。例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、デキストロース、フルクトース、ガラクトースなどの単純糖、及び/又は糖アルコールマンニトール、ソルビトール、キシリトール、ラクチトール、イソマルチトール、マルチトール、及び水素化デンプン加水分解物などの単純ポリオールを組成物に添加して、生理学的張性を近似することができる。そのような等張化剤の量は、添加される特定の薬剤に応じて変化する。しかしながら、一般に、組成物は、最終組成物が眼科的に許容される重量オスモル濃度(一般に約150~450mOsm、好ましくは250~350mOsm、最も好ましくは約290mOsm)を有するのに十分な量の等張剤を有する。一般に、本発明の等張化剤は、2~4%(w/w)の範囲で存在する。本発明の好ましい等張化剤としては、単純糖又は糖アルコール、例えばD-マンニトールが挙げられる。

【0198】

適切な緩衝系(例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム又はホウ酸)を組成物に添加して、貯蔵条件下でのpHドリフトを防ぐことができる。特定の濃度は、使用される薬剤に応じて変化する。しかしながら、好ましくは、緩衝液は、標的pHをpH5~8の範囲内に、より好ましくはpH5~7の標的pHに維持するように選択される。

【0199】

界面活性剤を使用して、より高濃度の一般式(I)の化合物を送達してもよい。界面活

10

20

30

40

50

性剤は、化合物を可溶化し、ミセル溶液、マイクロエマルジョン、エマルジョン及び懸濁液などのコロイド分散液を安定化するように機能する。任意に使用される界面活性剤の例としては、ポリソルベート、ポロキサマー、ステアリン酸ポリオシル40、ポリオキシルヒマシ油、チロキサポール、トリトン及びソルビタンモノラウレートが挙げられる。本発明で使用される好ましい界面活性剤は、12.4~13.2の範囲の親水性/親油性/バランス「HLB」を有し、Triton X 114及びチロキサポールなどの眼科使用に許容される。

【0200】

一般式(I)の化合物の眼科用組成物に添加され得るさらなる薬剤は、安定化ポリマーとして機能する緩和剤である。安定化ポリマーは、眼局所使用を優先するイオン性/荷電性の例であるべきであり、より具体的には、物理的安定性のために(-)10~50mVのゼータ電位を示すことができ、水(すなわち、水溶性)中に分散液を作製することができる負電荷をその表面に有するポリマーであるべきである。本発明の好ましい安定化ポリマーは、0.1~0.5%w/wの、カルボマー及びペムレン(R)、特にカルボマー974p(ポリアクリル酸)などの架橋ポリアクリレートのファミリーからの高分子電解質、又は複数の場合は複数の高分子電解質である。

10

【0201】

担体の粘度を高めるために、他の化合物を一般式(I)の化合物の眼科用組成物に添加してもよい。増粘剤の例としては、ヒアルロン酸及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、デキストラン、セルロースファミリーの様々なポリマー、ビニルポリマー、及びアクリル酸ポリマーなどの多糖類が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0202】

局所眼科用製品は、典型的には、複数回投与形態で包装される。したがって、防腐剤は、使用中の微生物汚染を防ぐために必要とされる。適切な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、臭化ベンゾドデシニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデントート二ナトリウム、ソルビン酸、ポリクオタニウム-1、又は当業者に公知の他の薬剤が含まれる。このような防腐剤は、典型的には、0.001~1.0%w/vのレベルで使用される。一般式(I)の単位用量組成物は無菌であるが、典型的には保存されない。したがって、そのような組成物は、一般に、保存剤を含有しない。

30

【0203】

非経口製剤は一般に無菌である。

【0204】

医師又は他の当業者は、一般式(I)の化合物の適切な投与量、したがって任意の特定の医薬製剤(単位剤形であるかどうかにかかわらず)に含まれるべき本発明の化合物の量を決定することができる。

【0205】

一般式(I)の化合物は、呼吸器の疾患及び症状の処置又は予防に有用な1つ以上の他の活性薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0206】

このタイプのさらなる活性薬剤は、上記の医薬組成物に含まれていてもよいが、あるいは、一般式(I)の化合物と同時に、又はそれより早い若しくは遅い時間に別々に投与されてもよい。

40

【0207】

したがって、本発明のさらなる態様では、MEM16Aの調節によって影響を受ける疾患又は症状、特に呼吸器の疾患又は症状、例えば上記の疾患及び症状の1つの処置における同時、逐次又は別々の使用のための組み合わせ調製物として、一般式(I)の化合物と、呼吸器の症状の処置又は予防に有用な追加の薬剤とを含む製品が提供される。

【0208】

一般式(I)の化合物はまた、MEM16Aの調節によって影響を受ける疾患又は症

50

状、特に呼吸器の疾患又は症状、例えば上記の疾患及び症状の1つの処置における同時、逐次又は別々の使用のための組み合わせ調製物として、呼吸器の症状の処置又は予防に有用な追加の薬剤と組み合わせて提供される。

【0209】

医薬組成物又は一般式(I)の化合物と組み合わせた調製物に含まれ得る適切な追加の活性薬剤には、以下が含まれる：

2 アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソブレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロール、ピルブテロール、オロダテロール、ピランテロール及びアベデテロール；

10

抗ヒスタミン薬、例えばロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン及びクロルフェニラミンなどのヒスタミンH₁受容体拮抗薬又はH₄受容体拮抗薬；

ドルナーゼ；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン及びフロ酸フルチカゾンなどのコルチコステロイド；

モンテルカスト及びザフィルルカストなどのロイコトリエン拮抗薬；

抗コリン作動性化合物、特にイプラトロピウム、チオトロピウム、グリコピロレート、

20

アクリジニウム及びウメクリジニウムなどのムスカリン拮抗薬；
I v a c a f t o r、Q B W 2 5 1、B a m a c a f t o r (V X 6 5 9)、E l e x a c a f t o r (V X 4 4 5)、V X 5 6 1 / C P T - 6 5 6、V X 1 5 2、V X 4 4 0、G L P 2 7 3 7、G L P 2 2 2 2、G L P 2 4 5 1、P T I 4 3 8、P T I 8 0 1、P T I 8 0 8、F D L - 1 6 9 及び F D L - 1 7 6 などの C F T R 修復療法（例えば、C F T R 増強剤、コレクター又は増幅器）並びに L u m a c a f t o r 及び T e z a c a f t o r などの C F T R コレクター又はそれらの組み合わせ（例えば、I v a c a f t o r、T e z a c a f t o r 及び E l e x a c a f t o r の組み合わせ）；

E N a C モジュレータ、特に E N a C 阻害剤；

抗生物質；

抗ウイルス剤、例えばリバビリン及びノイラミニダーゼ阻害剤、例えばザナミビル；

30

P U R 1 9 0 0 などの抗真菌剤；

高張性生理食塩水及びマンニトール（Bronchitol（登録商標））などの気道用水和剤（浸透圧調節物質（osmoloytes））；並びに

粘液溶解剤、例えばN-アセチルシステイン。

【0210】

追加の活性剤がENaCモジュレータである場合、それはアミロライド、V X - 3 7 1、A Z D 5 6 3 4、Q B W 2 7 6、S P X - 1 0 1、B I 4 4 3 6 5 1、B I 1 2 6 5 1 6 2 及び E T D 0 0 1 などの E N a C 阻害剤であり得る。他の適切な E N a C 遮断薬は、我々の出願の国際公開第 2 0 1 7 / 2 2 1 0 0 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 8 / 0 9 6 3 2 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 9 / 0 7 7 3 4 0 号パンフレット及び国際公開第 2 0 1 9 / 2 2 0 1 4 7 号パンフレットに開示されており、これらの出願の例示的な化合物のいずれも、一般式(I)、(I_x)、(I_A)、(I_B)、(I_C)、(I_D)又は(I_E)の化合物と組み合わせて使用することができる。一般式(I)、(I_x)、(I_A)、(I_B)、(I_C)、(I_D)又は(I_E)の化合物と組み合わせて使用するのに特に適した化合物としては、以下から選ばれるカチオンを有する化合物が含まれる：

40

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) エチル] - 6 - (4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム；

50

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 6 - { [2 - (4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピペリジン - 1 - イル) エチル] カルバモイル } - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム ;

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 5 - [4 - ({ ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム ;

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 6 - [(3 R) - 3 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピロリジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム ;

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 6 - [(3 S) - 3 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } ピロリジン - 1 - カルボニル] - 1 , 3 - ジエチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム ;

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 1 , 3 - ジエチル - 6 - { [(1 r , 4 r) - 4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } シクロヘキシル] カルバモイル } - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム ;

2 - [({ 3 - アミノ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル } ホルムアミド) メチル] - 1 , 3 - ジエチル - 6 - { [(1 s , 4 s) - 4 - { ビス [(2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル] アミノ } シクロヘキシル] カルバモイル } - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 3 - イウム ;

及び、適切なアニオン、例えば、ハロゲン化物、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、コハク酸、マンデル酸、メタンスルホン酸又は p - トルエンスルホン酸。

【 0 2 1 1 】

本発明は、以下の非限定的な実施例及び図面によって説明される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 2 1 2 】

【 図 1 】 生物学的実施例 9 5 において使用されるようなホールセル・パッチクランプ (Q patch) T M E M 1 6 A ポテンショータアッセイからの例示的なトレースであり、このアッセイにおいて使用される方法論を例示する。

【 発明を実施するための形態 】

【 実施例 】

【 0 2 1 3 】

一般条件 :

質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を使用して LC - MS システムで実行した。これらは、Waters PDA 及び ELS 検出器を備えた Waters Acq u i t y u P L C システム又は Shimadzu LCMS - 2 0 1 0 E V システムのいずれかを使用して実行した。[M + H] + は、モノ同位体分子量を指す。

【 0 2 1 4 】

NMR スペクトルは、5 mm の Broad Band Inverse プローブを備えた Bruker Avance III HD 5 0 0 M H z 、5 mm の Broad Band Observed Smart Probe を取り付けられた Bruker Avance III HD 2 5 0 M H z 又は 4 0 0 M H z Avance III HD Nanobay で、溶媒を内部重水素ロックとして使用して記録した。特に明記しない限り、スペクトルは室温で記録し、溶媒ピークを用いて参照した。

【 0 2 1 5 】

10

20

30

40

50

以下の実施例を参照して、好ましい実施形態の化合物を、本明細書に記載の方法又は当技術分野で公知の他の方法を使用して合成した。

【0216】

好ましい実施形態の様々な出発物質、中間体、及び化合物は、必要に応じて、沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留、及びクロマトグラフィなどの従来の技術を使用して単離及び精製することができる。特に明記しない限り、全ての出発物質は商業的供給業者から得られ、さらなる精製を行わずに使用される。塩類は、既知の塩形成手順によって化合物から調製され得る。

【0217】

化合物を、適切なSNAPカートリッジ及び勾配を使用してBiotage（登録商標）Isoleraシステムの順相シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製した。あるいは、適切なSNAP C18カートリッジ及び逆相溶離液を備えたBiotage（登録商標）Isoleraシステムを使用して、又は分取HPLC（別途記載される場合）によって、化合物を逆相シリカで精製した。

10

酸性pHを用いた分取HPLC、早期溶出法

【0218】

精製は、Gilson LCシステム上で、Waters Sunfire C18カラム（30mm×100mm、10µM；温度：RT）、及び、14.44分間かけて10～95%B（A＝水中0.1%ギ酸；B＝アセトニトリル中0.1%ギ酸）、次いで2.11分間かけて95%Bの勾配で、注入量1500µL、流速40mL/分で行なった。UVスペクトルは、Gilson検出器を使用して215nmで記録した。

20

【0219】

酸性pHを用いた分取HPLC、標準溶出法

分取HPLC（酸性pH、標準溶出法）による精製は、Gilson LCシステム上で、Waters Sunfire C18カラム（30mm×100mm、10µM；温度：RT）、及び、11分間かけて30～95%B（A＝水中0.1%ギ酸；B＝アセトニトリル中0.1%ギ酸）、次いで2.11分間かけて95%Bの勾配で、注入量1500µL、流速40mL/分で行なった。UVスペクトルは、Gilson検出器を使用して215nmで記録した。

30

【0220】

塩基性pHを用いた分取HPLC、早期溶出法

分取HPLC（塩基性pH、早期溶出法）による精製は、Gilson LCシステム上で、Waters Xbridge C18カラム（30mm×100mm、10µM；温度：RT）、及び、14.44分間かけて10～95%（A＝水中0.2%水酸化アンモニウム；B＝アセトニトリル中0.2%水酸化アンモニウム）、次いで2.11分間かけて95%Bの勾配で、注入量1500µL、流速40mL/分で行なった。UVスペクトルは、Gilson検出器を使用して215nmで記録した。

【0221】

塩基性pHを用いた分取HPLC、標準溶出法

分取HPLC（塩基性pH、標準溶出法）による精製は、Gilson LCシステム上で、Waters Xbridge C18カラム（30mm×100mm、10µM；温度：RT）、及び、11分間かけて30～95%（A＝水中0.2%水酸化アンモニウム；B＝アセトニトリル中0.2%水酸化アンモニウム）、次いで2.11分間かけて95%Bの勾配で、注入量1500µL、流速40mL/分で行なった。UVスペクトルは、Gilson検出器を使用して215nmで記録した。

40

【0222】

別途示されない場合、分析HPLC条件は以下の通りである。

方法A

カラム：Phenomenex Kinetix - XB C18 2.1×100mm、1.7µm

50

カラム温度：40

溶離液：A：H₂O + 0.1%ギ酸、B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸

流量：0.6 mL / 分

勾配：0 ~ 5.3分 5 ~ 100% B、5.3 ~ 5.8分 100% B、5.8 ~ 5.82分 100 ~ 5% B、5.82 ~ 7.00分 5% B

方法 B

カラム：Waters UPLC (登録商標) BEH (商標) C18 2.1 x 100 mm、1.7 μm

カラム温度：40

溶離液：A：pH 10に緩衝した2 mM重炭酸アンモニウム、B：アセトニトリル

10

流量：0.6 mL / 分

勾配：0 ~ 5.3分 5 ~ 100% B、5.3 ~ 5.8分 100% B、5.8 ~ 5.82分 100 ~ 5% B、5.82 ~ 7.00分 5% B

方法 C

カラム：Kinetex Core-Shell C18 2.1 x 50 mm、5 μm

カラム温度：40

溶離液：A：H₂O + 0.1%ギ酸、B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸

流量：1.2 mL / 分

勾配：0 ~ 1.20分 5 ~ 100% B、1.20 ~ 1.30分 100% B、1.30 ~ 1.31分 100 ~ 5% B、1.31 ~ 1.7分 5% B

20

方法 G

カラム：Waters UPLC (登録商標) BEH (商標) C18、2.1 mm x 50 mm、1.7 μm、

カラム温度：40

溶離液：A：H₂O + 0.1%ギ酸、B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸

流量：0.9 mL / 分

勾配：0 ~ 1.10分 5 ~ 100% B、1.10 ~ 1.35分 100% B、1.35 ~ 1.40分 100 ~ 1% B

方法 H

カラム：Kinetex Core-Shell C18 2.1 x 50 mm、5 μm

30

カラム温度：40

溶離液：A：H₂O + 0.1%ギ酸、B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸

流量：1.2 mL / 分

勾配：0 ~ 1.83分 5 ~ 100% B、1.83 ~ 2.25分 100% B、2.25 ~ 2.26分

【0223】

以下の実施例は、本発明を例示することを意図しており、本発明に対する限定として解釈されるべきではない。温度は摂氏で与えられる。特に明記しない場合、全ての蒸発は真空中、好ましくは約15 mmHg ~ 100 mmHg (= 20 ~ 133 mbar)で行う。最終生成物、中間体及び出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば微量分析及び分光特性、例えばMS、IR及びNMRによって確認される。使用される略語は、当技術分野で従来のものである。定義されていない場合、用語は一般的に受け入れられている意味を有する。

40

【0224】

略語

a q . 水溶液

b r プロード

d 二重項

d d 二重項の二重項

D C M ジクロロメタン

50

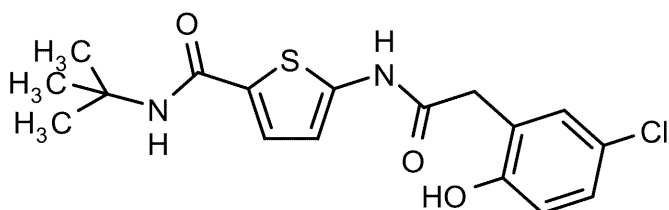
- D I P E A ジイソプロピルエチルアミン
 D M F N , N - ジメチルホルムアミド
 E t O A c 酢酸エチル
 H A T U 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3
 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
 H P L C 高圧液体クロマトグラフィ
 M e C N アセトニトリル
 M S 質量分析法
 m 多重項
 m i n 分 10
 m L ミリリットル
 m / z 質量電荷比
 N M R 核磁気共鳴
 R t 保持時間
 s 一重項
 t 三重項
 T B T U N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル)
 ウロニウムテトラフルオロボラート
 T E A トリエチルアミン
 T F A トリフルオロ酢酸 20
 T H F テトラヒドロフラン

【 0 2 2 5 】

調製例

実施例 1

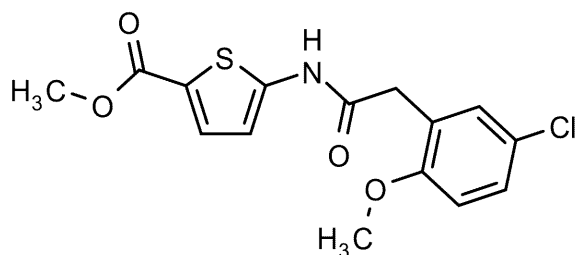
N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキサミド



30

【 0 2 2 6 】

工程 1 : メチル 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキシレート



40

2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸 (3 5 1 m g 、 1 . 7 5 m m o l) 及び D I P E A (3 0 6 μ L 、 1 . 7 5 m m o l) を含む D M F (8 m L) の溶液に、 H A T U (6 6 5 m g 、 1 . 7 5 m m o l) を添加し、引き続いて 5 - アミノチオフェン - 2 - カルボン酸メチル (2 5 0 m g 、 1 . 5 9 m m o l) を添加し、混合物を室温で一晩攪

50

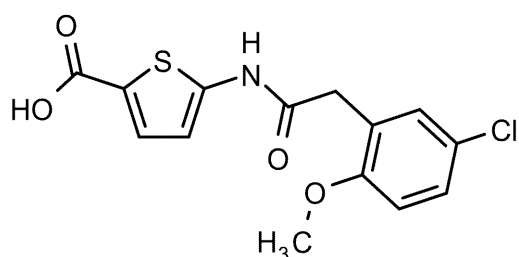
拌した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、1 M HCl (30 mL) 溶液及びブライン (30 mL) で洗浄した。有機部分を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。粗残渣をシリカに吸収させ、ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによる精製によって、標記化合物が無色ワックス状固体として得られた。

LC-MS (方法 C) : Rt 1.15 分 ; MS m/z 340.0 / 341.9 = [M+H]⁺ (215 nm で 81 %)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.79 (s, 1H)、7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、7.33 - 7.26 (m, 2H)、7.02 - 6.98 (m, 1H)、6.72 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、3.72 (s, 2H)。

【0227】

工程 2 : 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸



20

EtOAc (1.33 mL)、THF (1.33 mL) 及び水 (1.33 mL) 中、メチル 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキシレート (工程 1) (95 %、268 mg、0.75 mmol) の溶液に、LiOH · H₂O (63 mg、1.5 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらなる LiOH · H₂O (95 mg、2.25 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 日間攪拌した後、50 °C に 2 時間加熱した。室温に冷却した後、1 M の HCl (4 mL) を用いて混合物を pH 2 に酸性化した。得られた沈殿物をフィルタにかけ、水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させると、標記化合物が得られた。

30

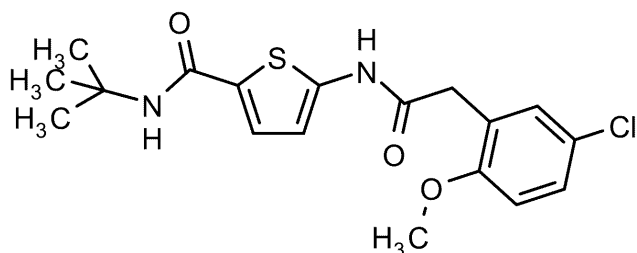
LC-MS (方法 C) : Rt 1.06 分 ; MS m/z 323.9 / 325.8 = [M-H]⁻ (215 nm で 96 %)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 11.70 (s, 1H)、7.51 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、7.33 - 7.28 (m, 2H)、7.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、6.69 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.71 (s, 2H)。

【0228】

工程 3 : N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキサミド

40



5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン 50

- 2 - カルボン酸 (工程 2) (130 mg、0.40 mmol) 及び DIPEA (84 μ L、0.48 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に、HATU (182 mg、0.48 mmol)、引き続き 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (50 μ L、0.48 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、1 M の HCl (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカに吸収させ、ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって精製することによって、標記化合物が無色粉末として得られた。

LC - MS (方法 C) : Rt 1.17 分 ; MS m/z 381.0 / 383.0 = [M + H]⁺ (215 nm で 100%)

10

¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 11.44 (s, 1H)、7.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.32 - 7.29 (m, 2H)、7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.61 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.68 (s, 2H)、1.34 (s, 9H)。

【0229】

工程 4 : N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキサミド

0 の DCM (1.5 mL) 中の N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボキサミド (工程 3) (100%、130 mg、0.34 mmol) の溶液に、DCM 中 1 M の BBr₃ (0.51 mL、0.51 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) を添加することによってクエンチして、得られた混合物を CHCl₃ / IPA (3 : 1、2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカに吸収させ、ヘプタン中 0 ~ 50 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによる精製によって、標記化合物が無色粉末として得られた。

20

LC - MS (方法 A) : Rt 2.97 分 ; MS m/z 367.1 / 369.1 = [M + H]⁺ (215 nm で 98%)

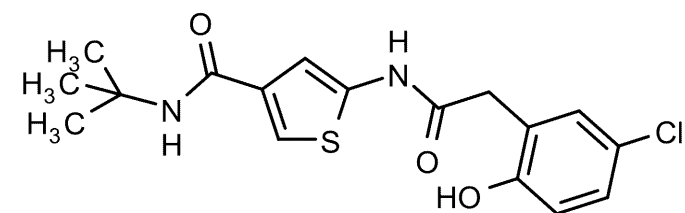
¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 11.41 (s (br), J = 14.4 Hz, 1H)、9.83 (s (br), 1H)、7.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.13 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、6.61 (d, J = 4.1 Hz, 1H)、3.64 (s, 2H)、1.35 (s, 9H)。

30

【0230】

実施例 1.1

N - tert - ブチル - 5 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 3 - カルボキサミド



40

メチル 5 - アミノチオフェン - 2 - カルボキシレート (工程 1) をメチル 5 - アミノチオフェン - 3 - カルボキシレートに置き換えることによって、表題化合物を実施例 1 と同様に調製した。

LC - MS (方法 A) : Rt 2.97 分 ; MS m/z 367.2 / 369.1 = [M + H]⁺ (215 nm で 97%)

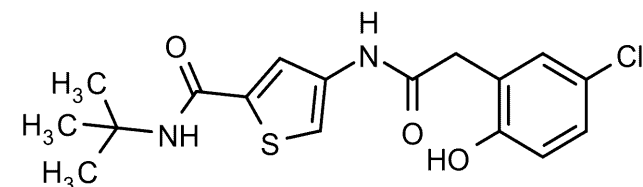
50

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 11.29 (s (br), 1H)、9.84 (s (br), 1H)、7.53 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.20 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H)、7.12 (dd, $J = 8.6, 2.7\text{ Hz}$, 1H)、6.95 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H)、6.80 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H)、3.62 (s, 2H)、1.34 (s, 9H)。

【0231】

実施例 1.2

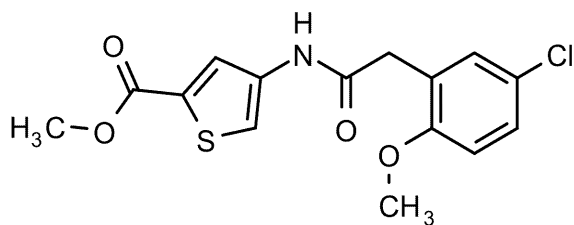
N-tert-ブチル-4-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキサミド



10

【0232】

工程 1: メチル 4-[[2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート



20

2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)酢酸(0.16 g、0.82 mmol)を塩化チオニル(0.73 mL、8.24 mmol)に溶解し、混合物を70 に1時間加熱した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣をトルエン(2 x 2 mL)と共沸させた。粗酸塩化物をDCM(1 mL)に溶解し、DCM(2 mL)中のメチル4-アミノチオフェン-2-カルボキシレート(125 mg、0.80 mmol)及びDIPEA(0.28 mL、1.59 mmol)の冷却(0)溶液に添加した。得られた混合物を攪拌し、室温まで温めた。1時間後、混合物をDCM(4 mL)及び水(5 mL)で希釈し、相を分離し、水性部分をDCM(5 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮して、淡褐色固体を得た。生成物を、ヘプタン中0~80% EtOAcで溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって精製することによって、標記化合物が白色ワックス状固体として得られた。

30

LC-MS(方法C): Rt 1.16分; MS m/z 339.9/341.9 = [M+H]⁺ (215 nmで100%)

40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 10.57 (s, 1H)、7.79 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.78 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H)、7.31-7.27 (m, 2H)、7.02-6.98 (m, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、3.62 (s, 2H)。

【0233】

工程 2~4: N-tert-ブチル-4-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキサミド

表題化合物を、実施例1の工程2~4と同様に、メチル4-[[2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート(工程1)から調製した。

50

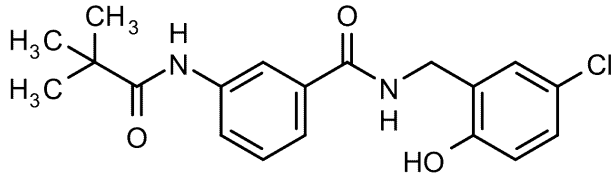
LC-MS (方法A) : Rt 3.09分 ; MS m/z 367.2 / 369.1 = [M+H]⁺ (215nmで97%)

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1H)、9.78 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.10 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.56 (s, 2H)、1.35 (s, 9H)。

【0234】

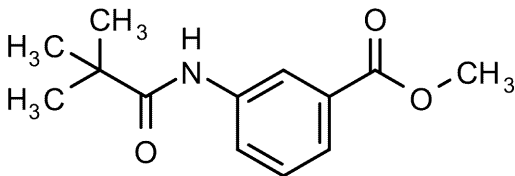
実施例2

N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)メチル]-3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミド)ベンズアミド 10



【0235】

工程1: メチル3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)ベンゾエート 20



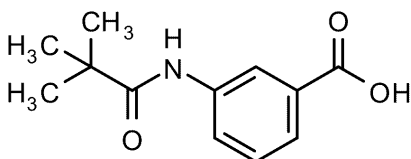
DCM (5.5 mL) 中のメチル3-アミノベンゾエート (500 mg、3.31 mmol) 及び TEA (1.73 mL、9.92 mmol) の冷却 (0) 混合物に、2,2-ジメチルプロパノイルクロリド (0.61 mL、4.96 mmol) を加え、得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を DCM (5 mL) で希釈し、有機部分を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮すると、標記化合物が淡褐色固体として得られた。 30

LC-MS (方法C) : Rt 1.08分 ; MS m/z 236.1 = [M+H]⁺ (215nmで99%)

¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) 9.43 (s, 1H)、8.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H)、7.95 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H)、7.63 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H)、7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、3.85 (s, 3H)、1.23 (s, 9H)。

【0236】

工程2: 3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)安息香酸 40



THF/水 (11 mL) 中、メチル3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)ベンゾエート (工程1) (99%、706 mg、2.97 mmol) の2:1の溶液に、1 M の LiOH (14.85 mL、14.85 mmol) を添加し、混合物を1時間攪拌した 50

。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、6 M の HCl を滴下することによって pH 1 に酸性化した。混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を淡褐色固体として得た。

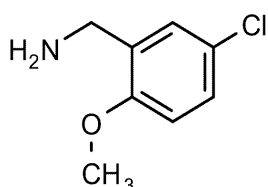
LC-MS (方法 C) : Rt 0.97 分 ; MS m/z 222.0 = [M + H]⁺ (215 nm で 100%)

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.38 (s, 1H)、8.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.91 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.0 Hz, 1H)、7.61 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H)、7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、1.23 (s, 9H)。

10

【0237】

工程 3 : (5-クロロ-2-メトキシフェニル)メタンアミン



THF (7.5 mL) 溶液中の冷却した (0) 5-クロロ-2-メトキシ-ベンゾニトリル (500 mg、2.98 mmol) を、THF (5.5 mL) 中の冷却した THF 中 2.4 M LiAlH₄ 溶液 (1.86 mL、4.48 mmol) に滴下した。混合物を室温まで温め、3 時間攪拌した。水 (0.25 mL)、引き続き 4 M の NaOH (0.25 mL) をゆっくり添加することによって、反応をクエンチした。混合物を Celite (登録商標) (フィルタ材料) を通してフィルタにかけ、EtOAc (2 × 5 mL) ですすいだ。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。

20

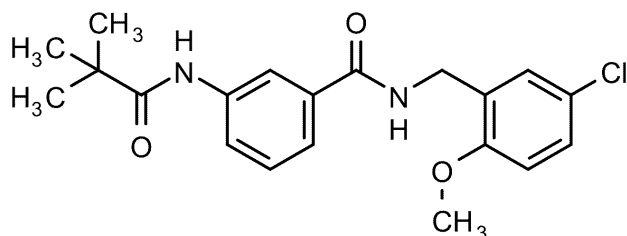
LC-MS (方法 B) : Rt 2.43 分 ; MS m/z 171.7 / 173.7 = [M + H]⁺ (215 nm で 89%)

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.21 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.64 (s, 2H)、1.89 (s (br), 2H)。

30

【0238】

工程 4 : N-[(5-クロロ-2-メトキシフェニル)メチル]-3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミド)ベンズアミド



40

1,4-ジオキサン (3 mL) 中、3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)安息香酸 (工程 2) (100 mg、0.45 mmol) 及び (5-クロロ-2-メトキシフェニル)メタンアミン (工程 3) (89%、95.9 mg、0.50 mmol) の溶液に、TEA (0.20 mL、1.13 mmol) 及び EtOAc 中 50% T3P (登録商標) 溶液 (0.27 mL、0.45 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 5 mL) に抽出した。合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、

50

Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た。

LC-MS (方法C) : Rt 1.18分; MS m/z 375.1 / 377.0 = [M+H]⁺ (215nmで95%)

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 9.37 (s, 1H)、8.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.88 - 7.85 (m, 1H)、7.60 - 7.56 (m, 1H)、7.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.28 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H)、7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)、1.23 (s, 9H)。

【0239】

工程5 : N - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル)メチル] - 3 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルアミド)ベンズアミド

冷却した(0)DCM(3.23mL)中、N - [(5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル)メチル] - 3 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルアミド)ベンズアミド(工程4)の溶液(95%、150mg、0.38mmol)に、DCM(1.14mL、1.14mmol)中、1MのBBR₃を滴下し、100分間攪拌しながら室温まで温めた。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)でクエンチし、混合物をEtOAc(3×5mL)中に抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。分取HPLC(酸性pH、早期溶出法)によって粗残渣を精製して、表題化合物を白色固体として得た。

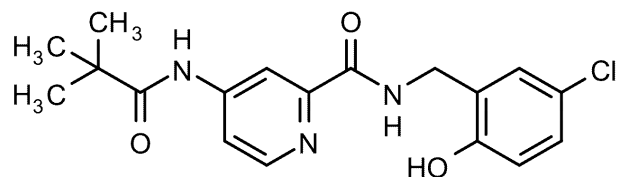
LC-MS (方法A) : Rt 3.20分; MS m/z 361.1 / 363.2 = [M+H]⁺ (215nmで98%)

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 9.91 (s, 1H)、9.37 (s, 1H)、8.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.88 - 7.84 (m, 1H)、7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.11 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H)、1.23 (s, 9H)。

【0240】

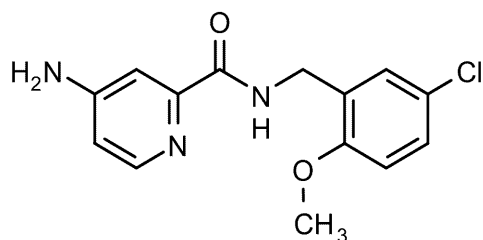
実施例3

N - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル)メチル] - 4 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルアミド)ピリジン - 2 - カルボキサミド



【0241】

工程1 : 4 - アミノ - N - [(5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル)メチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド



DMF(5mL)中、(5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル)メタンアミン(0.3

10

20

30

40

50

4 mL、2.72 mmol) 及び 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸 (250 mg、1.81 mmol) の混合物を、DIPEA (0.63 mL、3.62 mmol)、引き続いて HATU (1.03 g、2.72 mmol) で処理し、室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (25 mL) 及び水 (25 mL) で希釈し、相を分離した。有機部分を水 (2 x 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィ (Biotage (登録商標) SNAP KP-NH) によって粗残渣を精製すると、標記化合物が黄色油として得られた。

LC-MS (方法 C) : Rt 0.89 分 ; MS m/z 292.0 / 294.0 = [M+H]⁺ (215 nm で 89%)

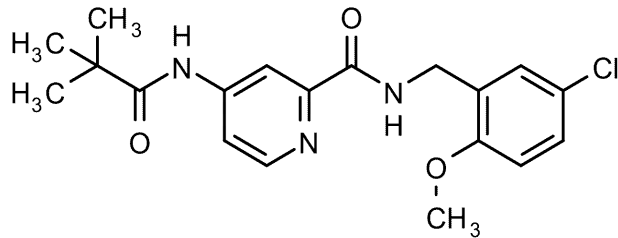
10

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 8.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、8.04 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.61 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H)、6.33 (s, 2H)、4.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)。

【0242】

工程 2 : N - [(5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル)メチル] - 4 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルアミド)ピリジン - 2 - カルボキサミド

20



DCM (4 mL) 中、4 - アミノ - N - [(5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル)メチル]ピリジン - 2 - カルボキサミド (工程 1) (89%、58 mg、0.18 mmol) 及び DIPEA (47 µL、0.27 mmol) の冷却 (0) 混合物を、DCM (1 mL) 中、塩化ピバロイル (26 µL、0.21 mmol) の溶液で処理した。混合物を室温まで温め、24 時間攪拌した。さらなる DIPEA (47 µL、0.27 mmol) を加えた後、DCM (1 mL) 中、塩化ピバロイル (26 µL、0.21 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物をさらに 6 時間攪拌した後、室温で 2 日間静置した。混合物を真空中で濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 80 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって粗残渣を精製すると、標記化合物が黄色フィルムとして得られた。

30

LC-MS (方法 C) : Rt 1.23 分 ; MS m/z 376.1, 378.1 = [M+H]⁺ (215 nm で 95%)

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H)、9.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.01 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H)、7.28 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、1.24 (s, 9H)。

40

【0243】

工程 3 : N - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル)メチル] - 4 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルアミド)ピリジン - 2 - カルボキサミド

表題化合物を、実施例 1 の工程 4 と同様に、DCM 中、N - [(5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル)メチル] - 4 - (2, 2 - ジメチルプロパノイルアミノ)ピリジン - 2 - カルボキサミド (工程 2) 及び 1 M の BBr₃ から調製した。

50

LC-MS (方法A) : Rt 3.28分 ; MS m/z 362.2, 364.2 = [M+H]⁺ (215nmで100%)

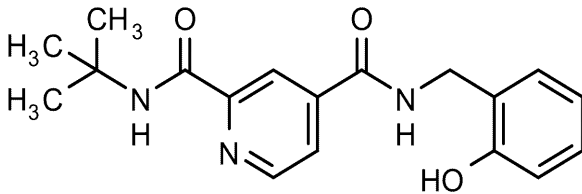
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 9.99 (s, 1H)、9.81 (s, 1H)、9.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.01 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H)、7.11 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H)、7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H)、1.24 (s, 9H)。

【0244】

実施例 4

N2-tert-ブチル-N4-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド

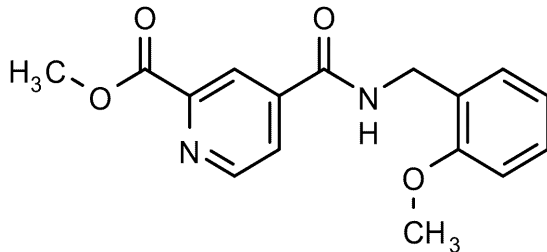
10



【0245】

工程1:メチル4-[(2-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]ピリジン-2-カルボキシレート

20



30

表題化合物を、実施例3の工程1と同様に、2-メトキシカルボニルピリジン-4-カルボン酸及び(2-メトキシフェニル)メタンアミンから調製した。

LC-MS (方法C) : Rt 1.01分 ; MS m/z 301.1 = [M+H]⁺ (215nmで97%)

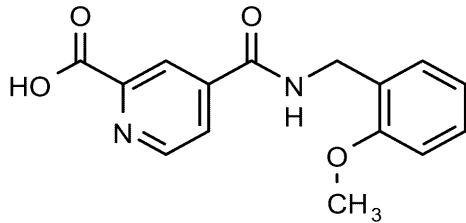
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 9.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、8.87 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H)、8.48 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H)、8.06 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H)、7.26 (td, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H)、7.21 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H)、7.01 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H)、6.91 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H)、4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、3.92 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)。

40

【0246】

工程2:4-[(2-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]ピリジン-2-カルボン酸

50



1 MのLiOH (0.85 mL、0.85 mmol)を、THF (2 mL)及び水 (1 mL)中、メチル4-[(2-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]ピリジン-2-カルボキシレート (工程1) (97%、220 mg、0.71 mmol)の混合物に添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物を1 MのHClを用いてpH 1に酸性化し、EtOAc (15 mL)及び水 (15 mL)で希釈した。相を分離し、有機層をブライン (15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物をベージュ色の泡沫状固体として得た。

10

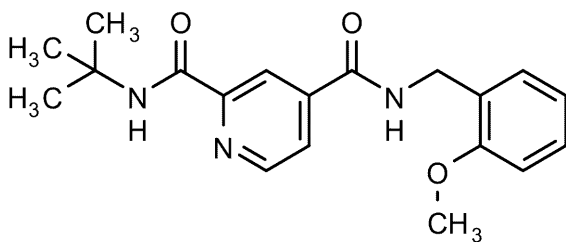
LC-MS (方法C) : Rt 0.89分 ; MS m/z 287.0 = [M + H]⁺ (215 nmで98%)

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.32 (t, J = 5.8 Hz, 1 H)、8.85 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)、8.50 - 8.45 (m, 1 H)、8.02 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1 H)、7.28 - 7.23 (m, 1 H)、7.22 - 7.19 (m, 1 H)、7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、6.91 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1 H)、4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2 H)、3.83 (s, 3 H)。

20

【0247】

工程3 : N2-tert-ブチル-N4-[(2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド



30

TEA (0.18 mL、1.03 mmol)を、DMF (2 mL)中、4-[(2-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]ピリジン-2-カルボン酸 (工程2) (98%、100 mg、0.34 mmol)及びTBTU (131.9 mg、0.41 mmol)の混合物に添加した。得られた混合物を5分間攪拌し、次いで、2-メチルプロパン-2-アミン (0.04 mL、0.41 mmol)で処理し、攪拌を室温で1時間続けた。得られた混合物をEtOAc (20 mL)及び水 (20 mL)で希釈し、相を分離した。有機部分を水 (2 × 20 mL)、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。ヘプタン中0~60% EtOAcで溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって粗生成物を精製すると、標記化合物が濃厚な黄色ゴムとして得られた。

40

LC-MS (方法C) : Rt 1.18分 ; MS m/z 342.1 = [M + H]⁺ (215 nmで100%)

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.33 (t, J = 5.7 Hz, 1 H)、8.76 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)、8.49 - 8.44 (m, 1 H)、8.08 (s, 1 H)、7.98 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1 H)、7.26 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H)、7.20 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1 H)

50

、 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、6.91 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H)、4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、3.83 (s, 3H)、1.43 (s, 9H)。

【0248】

工程4：N2-tert-ブチル-N4-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド

表題化合物を、実施例1の工程4と同様に、DCM中、N2-tert-ブチル-N4-[(2-メトキシフェニル)メチル]ピリジン-2,4-ジカルボキサミド(工程3)及び1MのBBr₃から調製した。

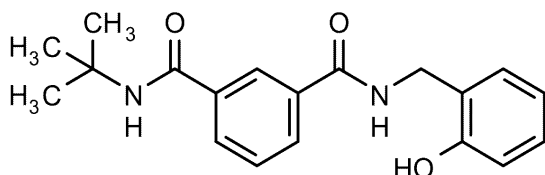
LC-MS(方法A)：Rt 2.94分；MS m/z 328.1 = [M+H]⁺ (215nmで100%)

¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 9.56 (s, 1H)、9.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、8.76 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H)、8.46 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.98 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H)、7.14 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H)、7.08 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H)、6.82 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H)、6.76 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H)、4.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、1.42 (s, 9H)。

【0249】

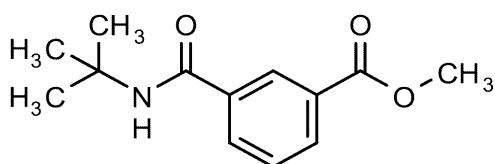
実施例5

N1-tert-ブチル-N3-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]ベンゼン-1,3-ジカルボキサミド



【0250】

工程1：メチル3-(tert-ブチルカルバモイル)ベンゾエート



表題化合物を、実施例1の工程3と同様に、3-メトキシカルボニル安息香酸及び2-メチルプロパン-2-アミンから調製した。

LC-MS(方法C)：Rt 1.09分；MS m/z 236.1 = [M+H]⁺ (215nmで64%)

¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) 8.30 (t, J = 1.7 Hz, 1H)、8.13 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H)、7.99 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H)、7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、6.01 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)、1.48 (s, 9H)。

【0251】

工程2：3-(tert-ブチルカルバモイル)安息香酸

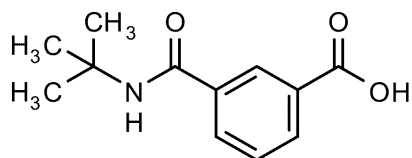
10

20

30

40

50



1, 4 - ジオキサソ (3 mL) 中、メチル 3 - (tert - ブチルカルバモイル) ベンゾエート (工程 1) (219 mg、0.93 mmol) の溶液に、2 M の LiOH (0.93 mL、1.86 mmol) を添加し、混合物を室温で 80 分間振盪した。溶媒を真空中で除去し、残渣を 1 M の HCl (2 mL) で pH 1 に酸性化した。混合物を DCM (2 × 5 mL) で抽出し、有機抽出物を疎水性フリットに通した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。

10

LC - MS (方法 C) : Rt 0.93 分 ; MS m/z 222.2 = [M + H] + (215 nm で 97 %)

¹H NMR (500 MHz、塩化メチレン - d₂) 8.33 (t, J = 1.6 Hz, 1 H)、8.06 - 7.96 (m、3 H)、7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1 H)、1.39 (s, 9 H)。

【 0252 】

工程 3 : N1 - tert - ブチル - N3 - [(2 - ヒドロキシフェニル) メチル] ベンゼン - 1, 3 - ジカルボキサミド

20

DCM (5 mL) 中、3 - (tert - ブチルカルバモイル) 安息香酸 (工程 2) (70 mg、0.32 mmol) 及び 2 - (アミノメチル) フェノール (0.13 mL、0.35 mmol) の溶液に、DIPEA (0.06 mL、0.32 mmol)、引き続き HATU (120.3 mg、0.32 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩振盪した。得られた混合物を水 (3 mL) で洗浄し、疎水性フリットに通した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を灰白色固体として得た。

LC - MS (方法 A) : Rt 2.79 分 ; MS m/z 327.2 = [M + H] + (215 nm で 95 %)

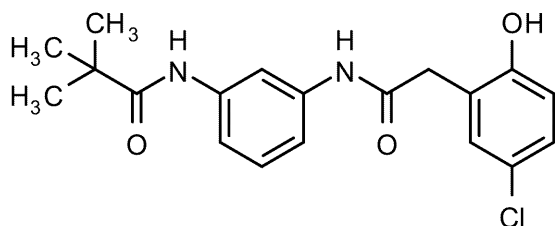
¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.23 (td, J = 8.1, 1.7 Hz, 1 H)、7.20 - 7.13 (m、2 H)、6.97 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H)、6.85 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H)、6.06 (s, 1 H)、4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2 H)、1.47 (s, 9 H)。

30

【 0253 】

実施例 6

N - [3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] フェニル] - 2, 2 - ジメチル - プロパンアミド

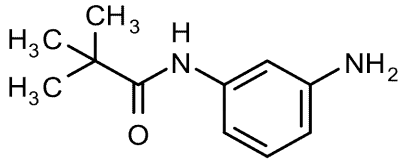


40

【 0254 】

工程 1 : N - (3 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - プロパンアミド

50



DCM (5 mL) 中のベンゼン - 1, 3 - ジアミン (1.0 g、9.25 mmol) の冷却 (0) 溶液を、DIPEA (4.85 mL、27.74 mmol) 及び 2, 2 - ジメチルプロパノイル 2, 2 - ジメチルプロパノアート (2.06 mL、10.17 mmol) で処理し、0 で 2 時間 攪拌した。得られた混合物を室温まで温め、20 時間 攪拌した。混合物を水 (12.5 mL)、飽和 NaHCO₃ (25 mL) 及び DCM (30 mL) で希釈し、疎水性フリットに通した。有機部分を飽和ブライン (25 mL) でさらに洗浄し、疎水性フリットを使用して回収した。ヘプタン中 25 ~ 100 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって粗生成物を精製すると、標記化合物が淡赤褐色固体として得られた。

10

LC - MS (方法 C) : Rt 0.69 分 ; MS m/z 193 = [M + H] + (215 nm で 100 %)

¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 8.84 (s, 1H)、6.93 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、6.71 (dd, J = 8.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H)、6.24 (ddd, J = 7.9, 2.2, 0.9 Hz, 1H)、4.97 (s, 2H)、1.19 (s, 9H)。

20

【0255】

工程 2 : N - [3 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] フェニル] - 2, 2 - ジメチル - プロパンアミド

トルエン (2 mL) 中、N - (3 - アミノフェニル) - 2, 2 - ジメチル - プロパンアミド (工程 1) (48 mg、0.25 mmol) 及び 5 - クロロ - 3H - ベンゾフラン - 2 - オン (Journal of Fluorine Chemistry 99 (1999) 189 - 195 の文献手順に従って調製) (40 mg、0.24 mmol) の溶液を、120 で 2 時間 攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC (酸性 pH、早期溶出法) によって残渣を精製すると、標記化合物が灰白色粉末として得られた。

30

LC - MS (方法 A) : Rt 3.24 分 ; MS m/z 361 / 363 = [M + H] + (215 nm で 98 %)

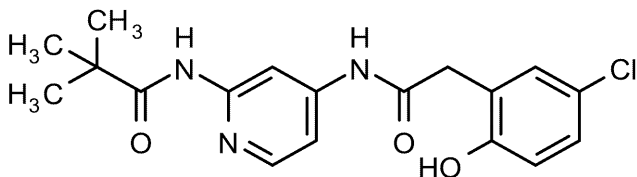
¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 10.04 (s, 1H)、9.80 (s, 1H)、9.18 (s, 1H)、7.97 (t, J = 1.9 Hz, 1H)、7.30 - 7.24 (m, 2H)、7.21 - 7.14 (m, 2H)、7.10 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H)、6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.59 (s, 2H)、1.21 (s, 9H)。

【0256】

実施例 7

40

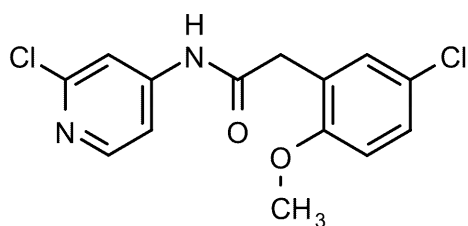
N - [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] - 2 - ピリジル] - 2, 2 - ジメチル - プロパンアミド



【0257】

50

工程 1 : 2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - N - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) アセトアミド



10

表題化合物を、実施例 1 . 2、工程 1 と同様に、2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸及び 2 - クロロピリジン - 4 - アミンから調製した。

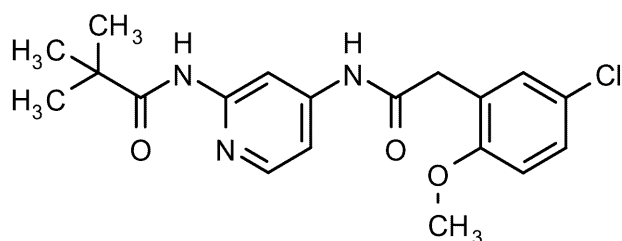
LC - MS (方法 C) : R t 1 . 1 2 分 ; MS m / z 3 1 1 . 1 = [M + H] + (2 1 5 nm で 1 0 0 %)

¹H NMR (5 0 0 MHz、クロロホルム - d) 8 . 2 3 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H)、7 . 9 1 (s , 1 H)、7 . 4 9 (d , J = 1 . 7 Hz , 1 H)、7 . 3 2 - 7 . 2 7 (m、3 H)、6 . 9 1 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H)、3 . 9 5 (s , 3 H)、3 . 6 9 (s , 2 H)。

【 0 2 5 8 】

工程 2 : N - [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセチル] アミノ] - 2 - ピリジル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド

20



1 , 4 - ジオキサン (1 mL) 及び DMF (0 . 2 mL) 中、2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - フェニル) - N - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) アセトアミド (工程 1) (1 0 0 %、5 0 mg、0 . 1 6 mmol)、2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (3 3 mg、0 . 3 2 mmol) 及び炭酸カリウム (4 4 mg、0 . 3 2 mmol) の懸濁液を、N₂ で 5 分間脱気した。XantPhos Pd - G3 (1 5 mg、0 . 0 2 mmol) を添加し、マイクロ波放射線を使用して密封管を 1 2 0 に 4 5 分間加熱し、引き続いて 1 3 0 で 3 0 分間加熱した。得られた混合物を真空中で濃縮し、ヘプタン中、EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって粗残渣を精製すると、標記化合物が無色ガラスとして得られた。

30

LC - MS (方法 C) : R t 1 . 0 6 分 ; MS m / z 3 7 6 . 0 = [M + H] + (2 1 5 nm で 5 4 %)

40

¹H NMR (5 0 0 MHz、クロロホルム - d) 8 . 1 6 (d , J = 6 . 1 Hz , 1 H)、7 . 9 0 (t , J = 6 . 4 Hz , 2 H)、7 . 2 9 - 7 . 2 7 (m、1 H)、7 . 2 4 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H)、6 . 8 9 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H)、3 . 9 5 (s , 3 H)、3 . 8 1 (s , 2 H)、1 . 3 9 (s , 9 H)。

【 0 2 5 9 】

工程 3 : N - [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] - 2 - ピリジル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド

表題化合物を、実施例 1 の工程 4 と同様に、DCM 中、N - [4 - [[2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセチル] アミノ] - 2 - ピリジル] - (2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (工程 2) 及び 1 M の BBr₃ から調製した。

50

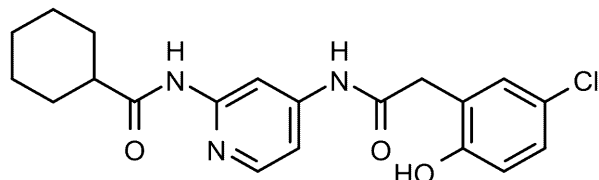
LC-MS (方法A) : Rt 2.17分; MS m/z 362.1 = [M+H]⁺
(215nmで100%)

¹H NMR (500MHz、メタノール-d₄) 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H)、7.50 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.09 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.73 (s, 2H)、1.32 (s, 9H)。

【0260】

実施例7.1

N-[4-[[2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド 10



表題化合物を、実施例7の工程2及び3と同様に、2-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)アセトアミド(実施例7の工程1)及びシクロヘキサンカルボキサミドから調製した。 20

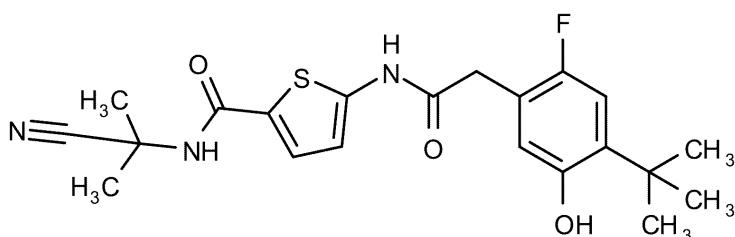
LC-MS (方法A) : Rt 2.51分; MS m/z 388.3 = [M+H]⁺
(215nmで99%)

¹H NMR (500MHz、メタノール-d₄) 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.43 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.10 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.75 (s, 2H)、2.47 (tt, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H)、1.97-1.89 (m, 2H)、1.85 (dt, J = 12.5, 3.1 Hz, 2H)、1.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H)、1.53 (qd, J = 12.5, 3.1 Hz, 2H)、1.43-1.22 (m, 3H)。 30

【0261】

実施例8

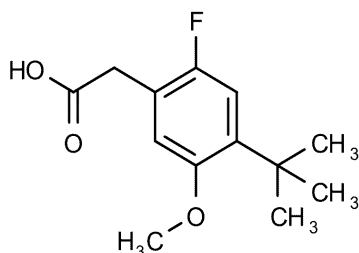
5-[[2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]-N-(1-シアノ-1-メチル-エチル)チオフェン-2-カルボキサミド



40

【0262】

工程1: 2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)酢酸



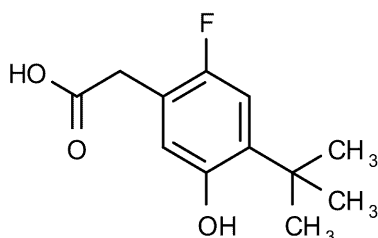
DCE (181.01 mL) 中の 2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)酢酸 (5.0 g、27.15 mmol) の溶液を tert-ブタノール (31.16 mL、325.8 mmol) 及び濃硫酸 (17.37 mL、325.8 mmol) で処理した。1時間攪拌した後、さらなる tert-ブタノール (10.0 mL、105 mmol) 及び濃硫酸 (5.8 mL、109 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。得られた混合物を水 (150 mL) で希釈し、相を分離した。水層を DCM (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を MeOH (100 mL) で希釈し、MeOH 中、2 M の HCl (100 mL、塩化チオニルから新たに調製) で処理し、混合物を 40 分間加熱還流した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM (150 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄した。水性洗浄液をさらに DCM (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0 ~ 10 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって精製すると、メチルエステル中間体が得られた。材料を 1 M の LiOH (80 mL) 及び THF (80 mL) に溶解し、1 時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、水溶液を HCl で酸性化して固体の沈殿を得た。固体を過剰の水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を淡黄色固体として得た。

LC-MS (方法 C) : Rt 1.16 分 ; イオン化なし (215 nm で 98 %)

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 6.93 (d, J = 6.1 Hz, 1 H)、6.92 (s, 1 H)、3.77 (s, 3 H)、3.54 (s, 2 H)、1.31 (s, 9 H)。

【0263】

工程 2 : 2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)酢酸



DCM (12 mL) 中、冷却した (0)、2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)酢酸 (工程 1) (600 mg、2.5 mmol) の溶液を、DCM 中 1 M の BBr₃ (7.49 mL、7.49 mmol) で処理し、混合物を室温に加温し、3 日間攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、5 分間攪拌し、次いで、DCM (30 mL) 及び水 (20 mL) で希釈した。相を分離し、水相を DCM (30 mL) でさらに抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して褐色油を得た。油を THF (5 mL) に溶解し、室温で 20 分間攪拌しながら 2 M の LiOH 水溶液 (2 mL) で処理した。得られた混合物を、1 M の HCl の滴下によって pH 1 ~ 2 に酸性化し、次いで、EtOAc (40 mL) 及び水 (30 mL) で希釈した。相を分離し、有機部分をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ

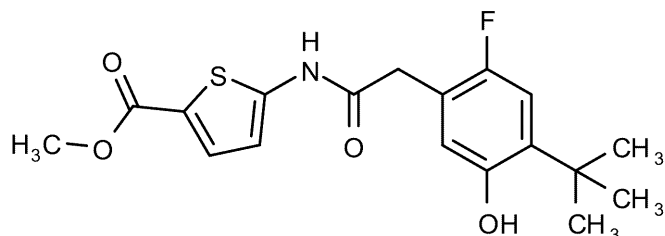
、真空中で濃縮して、表題化合物を茶色油状物として得た。

LC-MS (方法C) : Rt 1.07分; イオン化なし (215nmで97%)

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 12.30 (s (br), 1H)、9.27 (s, 1H)、6.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、3.45 (s, 2H)、1.32 (s, 9H)。

【0264】

工程3: メチル5-[[2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート



10

DMF (4 mL) 中、メチル5-アミノチオフェン-2-カルボキシレート (219 mg、1.39 mmol)、2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニル)酢酸 (工程2) (75%、350 mg、1.16 mmol) 及び DIPEA (0.26 mL、1.51 mmol) の溶液に、HATU (485 mg、1.28 mmol) を添加し、混合物を室温で4時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) 及び水 (30 mL) で希釈し、相を分離した。有機部分を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中0~100% EtOAc で溶出するシリカでのクロマトグラフィによって粗物質を精製すると、標記化合物が橙色固体として得られた。

20

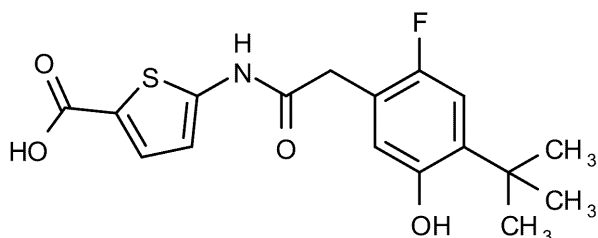
LC-MS (方法C) : Rt 1.21分; MS m/z 366.1 = [M+H]⁺ (215nmで84%)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.87 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、6.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、6.74-6.69 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、1.32 (s, 9H)。

30

【0265】

工程4: 5-[[2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボン酸



40

2MのLiOH (0.72 mL、1.44 mmol) を、THF (2 mL) 及び水 (2 mL) 中、メチル5-[[2-(4-tert-ブチル-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニル)アセチル]アミノ]チオフェン-2-カルボキシレート (工程3) (84%、314 mg、0.72 mmol) の溶液に加え、混合物を50℃に一晩加熱した。得られた混合物を真空中で濃縮してTHFの大部分を除去し、次いで、1MのHClを滴下することによってpH 1~2に酸性化した。混合物をEtOAc (15 mL) と水 (15 mL) に分配し、相を分離した。有機部分をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物を橙色油状物として得た。

50

LC-MS (方法C) : Rt 1.11分 ; MS m/z 352.0 = [M+H]⁺
(215nmで98%)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.78 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、7.52 (d, J = 4.1Hz, 1H)、6.87 (d, J = 11.9Hz, 1H)、6.73 (d, J = 7.0Hz, 1H)、6.70 (d, J = 4.2Hz, 1H)、3.64 (s, 2H)、1.32 (s, 9H)。

【0266】

工程5 : 5 - [[2 - (4 - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] - N - (1 - シアノ - 1 - メチル - エチル) チオフェン - 2 - カルボキサミド

10

HATU (133mg, 0.35mmol) を、DMF (3mL) 中、5 - [[2 - (4 - tert - ブチル - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル) アセチル] アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (工程4) (70%, 175mg, 0.35mmol)、2 - アミノ - 2 - メチル - プロパンニトリル塩酸塩 (63mg, 0.52mmol) 及び DIPEA (0.15mL, 0.87mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を EtOAc (20mL) と水 (20mL) に分配し、相を分離した。有機部分をブライン (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。分取 HPLC (酸性 pH、標準溶出法) によって粗物質を精製すると、標記化合物が灰白色固体として得られた。

LC-MS (方法A) : Rt 3.30分 ; MS m/z 418.2 = [M+H]⁺
(215nmで99%)

20

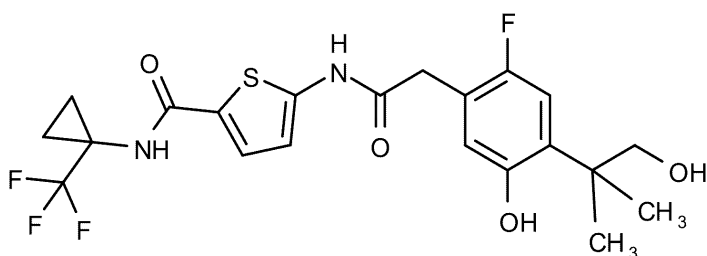
¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 11.69 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.65 (d, J = 4.2Hz, 1H)、6.87 (d, J = 11.9Hz, 1H)、6.74 (d, J = 6.9Hz, 1H)、6.68 (d, J = 4.2Hz, 1H)、3.64 (s, 2H)、1.66 (s, 6H)、1.32 (s, 9H)。

【0267】

実施例9

5 - [[2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) フェニル] アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド

30

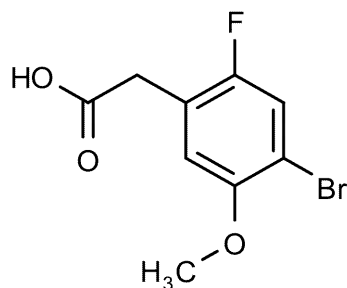


中間体 A : 2 - (5 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ベンゾフラン - 6 - イル) 酢酸

40

【0268】

工程 A 1 : 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) 酢酸



10

冷却した(0℃)、MeCN(1.2L)中の2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)酢酸(45g、244.4mmol)の溶液に、MeCN(100mL)中の臭素(12.63mL、219.9mmol)の溶液を10分間かけて滴下した。得られた混合物を、氷浴を除去することなく徐々に室温まで温めた(約1.5時間)。MeCN(50mL)中のさらなる臭素(4.21mL、73.3mmol)を0℃で混合物に滴下し、これを室温でさらに3.5時間攪拌した。さらなる臭素(4.21mL、73.3mmol)を含むMeCN(50mL)を室温で添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。明るい橙色が消失するまで、反応物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(約700mL)で慎重にクエンチした。無色溶液をブライン(200mL)及びEtOAc(200mL)で希釈し、10分間激しく攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc(200mL)でさらに抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を白色固体として得た。粗生成物を、固体をAcOH(700mL)に溶解することによって再結晶化させ、次いで、水(4L)で処理した。混合物を攪拌して溶媒を混合すると、結晶が徐々に現れた。混合物を室温で1時間、次いで0℃で3時間維持した。濾過し、引き続き40℃で真空乾燥させると、標記化合物がふわふわした白色固体として得られた。

20

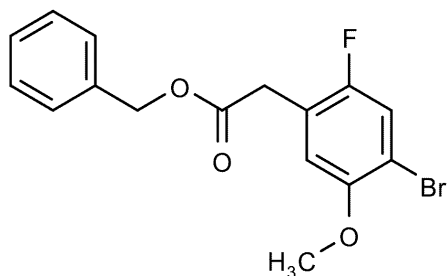
LC-MS(方法C): Rt 1.07分; (215nmで99%)

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 12.55(br s, 1H)、7.50(d, J=8.9Hz, 1H)、7.13(d, J=6.6Hz, 1H)、3.81(s, 3H)、3.61(d, J=1.3Hz, 2H)。

30

【0269】

工程A2: ベンジル 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)アセテート



40

DMF(140mL)中、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)酢酸(工程A1)(15g、57.02mmol)及びK₂CO₃(15.76g、114.0mmol)の混合物をベンジルプロミド(7.45mL、62.7mmol)で処理し、室温で18時間攪拌した。得られた混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(300mL)に溶解し、ブライン(200mL)及び飽和水性重炭酸ナトリウム(2×200mL)で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中0~20%EtOAcで溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって精製すると、標記化合物が無色固体として得られた。

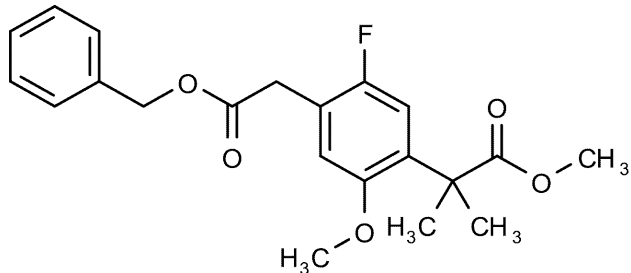
50

LC-MS (方法G) : Rt 1.13分 ; (215nmで95%)

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.40 - 7.31 (m, 5H)、7.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、5.14 (s, 2H)、3.81 - 3.78 (m, 5H)。

【0270】

工程A3 : メチル 2 - [4 - (2 - ベンジルオキシ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル] - 2 - メチル - プロパノエート



10

ベンジル 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) アセタート (工程 A 2) (5.0 g、14.16 mmol)、ZnF₂ (1.1 g、10.62 mmol) 及び Pd (PtBu₃)₂ (0.36 g、0.71 mmol) を反応容器に加え、窒素雰囲気下に置いた。脱気DMF (50 mL) 中、(1 - メトキシ - 2 - メチル - プロパノ - 1 - エノキシ) - トリメチル - シラン (5.75 mL、28.31 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を 18 時間 80 ° に加熱した。得られた混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (100 mL) に溶解し、ブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0 ~ 30 % EtOAc で溶出するシリカ上のクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

20

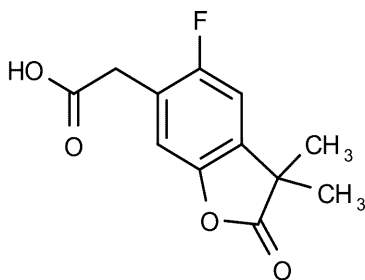
LC-MS (方法A) : Rt 3.99分 ; MS m/z 375.3 = [M+H]⁺ (215nmで92%)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) 7.40 - 7.30 (m, 5H)、7.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、6.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H)、5.14 (s, 2H)、3.76 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.53 (s, 3H)、1.40 (s, 6H)。

30

【0271】

工程A4 : 2 - (5 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ベンゾフラン - 6 - イル) 酢酸



40

DCM (34.13 mL、34.1 mmol) 中、1 M の BBr₃ を、乾燥 DCM (60 mL) 中のメチル 2 - [4 - (2 - ベンジルオキシ - 2 - オキソ - エチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル] - 2 - メチル - プロパノエート (工程 A 3) (92%、2777 mg、6.83 mmol) の冷却 (0 °) 混合物に添加した。得られた混合物を室温まで温め、4.5 時間攪拌した。反応混合物を 0 ° に再冷却し、水 (50 mL) を添加した。30 分かけて室温まで徐々に加温しながら攪拌を続けた。得られた混合物を DC

50

M (8 0 m L) 及び水 (8 0 m L) で希釈し、相を分離した。水性部分を E t O A c (8 0 m L) で抽出し、次いで、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を茶色油状物として得た。10 ~ 100 % MeCN / 水 (+ 0 . 1 % ギ酸) で溶出する C 1 8 逆相クロマトグラフィによって粗生成物を精製すると、標記化合物が淡黄色固体として得られた。

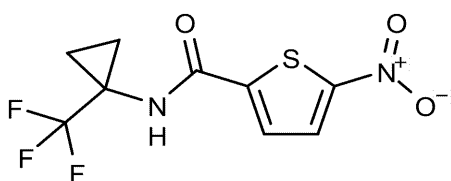
LC - MS (方法 H) : R t 1 . 1 9 分 ; (2 1 5 n m で 9 8 %)

^1H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) 1 2 . 5 6 (b r . s , 1 H) 、 7 . 4 2 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 2 5 (d , J = 5 . 8 H z , 1 H) 、 3 . 6 4 (d , J = 1 . 5 H z , 2 H) 、 1 . 4 4 (s , 6 H) 。

【 0 2 7 2 】

中間体 B : 5 - アミノ - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド

工程 B 1 : 5 - ニトロ - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド



10

20

DMF (1 0 m L) 中、5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボン酸 (4 0 0 m g 、 2 . 3 1 m m o l) 及び H A T U (1 0 5 4 m g 、 2 . 7 7 m m o l) の混合物に、1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパンアミン塩酸塩 (4 1 1 m g 、 2 . 5 4 m m o l) 、引き続き D I P E A (0 . 9 7 m L 、 5 . 5 4 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を E t O A c (4 0 m L) 及び水 (4 0 m L) で希釈し、相を分離した。有機部分を水 (4 0 m L) 、ブライン (4 0 m L) で洗浄し、それから、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。ヘプタン中 0 ~ 100 % E t O A c で溶出するシリカでのクロマトグラフィによって粗物質を精製すると、標記化合物が灰白色固体として得られた。

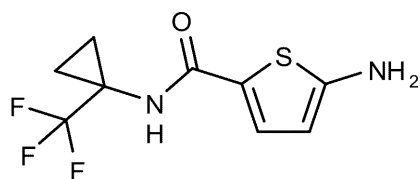
30

LC - MS (方法 C) : R t 1 . 1 2 分 ; M S m / z 2 8 0 . 9 = [M + H] + (2 1 5 n m で 1 0 0 %)

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) 9 . 6 6 (s , 1 H) 、 8 . 1 4 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 8 6 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) 、 1 . 3 8 - 1 . 2 9 (m , 2 H) 、 1 . 2 3 - 1 . 1 5 (m , 2 H) 。

【 0 2 7 3 】

工程 B 2 : 5 - アミノ - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド



40

窒素雰囲気下の E t O H (2 0 m L) 中の 5 - ニトロ - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド (工程 B 1) (5 9 6 m g 、 2 . 1 3 m m o l) の混合物を、炭素担持 Pd (1 0 % 、 2 2 5 m g 、 0 . 2 1 m m o l) で処理し、水素雰囲気下に置いた。室温で 2 時間攪拌した後、得られた混合物を C e l i t e (登録商標) (フィルタ材料) に通してフィルタにかけ、E t O H で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、ヘプタン中の E t O A c で溶出する K P - N H シリカ上のクロマトグラフ

50

イによって粗生成物を精製すると、標記化合物が黄色油として得られた。

LC-MS (方法G) : Rt 0.67分; MS m/z 251.1 = [M+H]⁺ (215nmで97%)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.55 (s, 1H)、7.38 (d, J = 4.1Hz, 1H)、6.34 (s, 2H)、5.81 (d, J = 4.1Hz, 1H)、1.27 - 1.23 (m, 2H)、1.10 - 1.05 (m, 2H)。

【0274】

最終工程：中間体A + 中間体B：

5 - [[2 - [2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) フェニル] アセチル] アミノ] - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド 10

DMF (3mL) 中、5 - アミノ - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] チオフェン - 2 - カルボキサミド (中間体 B) (80%、134mg、0.43mmol) 及び 2 - (5 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ベンゾフラン - 6 - イル) 酢酸 (中間体 A) (98%、114mg、0.47mmol) の溶液に、DIPEA (149μL、0.85mmol)、引き続き EtOAc (0.38mL、0.64mmol) 中の 50% T3P (登録商標) 溶液を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (15mL) 及び水 (15mL) で希釈し、相を分離した。有機部分を水 (15mL)、ブライン (15mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗中間体を黄色 / 橙色の油状物として得た。油を THF (3mL) に溶解し、-78 に冷却した。THF 中、4M の LiBH₄ (107μL、0.43mmol) を滴下し、得られた混合物を 1 時間攪拌しながら室温まで温めた。混合物を 0 に冷却し、1M の HCl (5mL) を滴下することによって反応をクエンチした。得られた混合物を EtOAc (20mL) 及び水 (15mL) で希釈し、相を分離した。水性部分を EtOAc (20mL) でさらに抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。分取 HPLC (酸性 pH、早期溶出法) によって粗物質を精製して、表題化合物を白色固体として得た。 20

LC-MS (方法A) : Rt 2.76分; MS m/z 475.3 = [M+H]⁺ (215nmで100%)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.65 (s, 1H)、9.38 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、7.61 (d, J = 4.2Hz, 1H)、6.89 (d, J = 12.1Hz, 1H)、6.71 (d, J = 7.0Hz, 1H)、6.65 (d, J = 4.2Hz, 1H)、4.77 (s, 1H)、3.63 (s, 2H)、3.60 (s, 2H)、1.31 - 1.22 (m, 8H)、1.15 - 1.08 (m, 2H)。

【0275】

生物学的実施例

組換え細胞における TMEM16A 活性を検出するための自動化されたホールセル・パッチクランプアッセイ

細胞培養及び調製

ヒト TMEM16A (TMEM16A abc 変異体 ; Luis Galietta 博士、Istituto Giannina、イタリア) を安定に発現するフィッシャーラット甲状腺 (FRT) 細胞を、T-75 フラスコ中で、10% (v/v) ウシ胎児血清、ペニシリン - ストレプトマイシン (10,000 U/mL / 10000 μg/mL)、G-418 (750 μg/mL)、L-グルタミン (2mM) 及び重炭酸ナトリウム溶液 (7.5% v/v) を補充した Coon 改変 (Sigma) を含む Hams F-12 培地中で培養した。約 90% のコンフルエンスで、Detachin (BMS Biotechnology) と 0.25% (w/v) トリプシン - EDTA との 2 : 1 (v/v) 混合物を用いて剥離することによって、実験のために細胞を回収した。細胞を、CHO-S-SFM II (Sigma)、25mM HEPES (Sigma) 及び大豆トリプシン阻害剤 (Sigma) からなる培地で 3.5 ~ 4.5 × 10⁶ 細胞/mL の密度に希釈し 40 50

た。

【0276】

ホールセル・パッチクランプ記録

自動平面パッチクランプシステム (Qpatch, Sophion) を使用して、FR T - T M E M 1 6 A 細胞をホールセル・パッチクランプした。簡単に説明すると、高抵抗 (Gohm) シールがセルと平面記録アレイとの間に確立されたら、吸引パルスを使用してパッチを破断して、パッチクランプ技術のホールセル記録構成を確立した。このアッセイは、以下の溶液 (全ての試薬はSigma) を使用した:

細胞内溶液 (mM): N - メチル - D - グルカミン 130、CaCl₂ 18.2、MgCl₂ 1、HEPES 10、EGTA 10、BAPTA 20、Mg - ATP 2、pH 7.25、スクロースで325mOsm。 10

細胞外溶液 (mM): N - メチル - D - グルカミン 130、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1、HEPES 10、pH 7.3、スクロースで320mOsm。

【0277】

細胞内溶液は、最大 T M E M 1 6 A 媒介電流 (カルシウムイオンについては EC₂₀) の約 20% の活性化を与えるのに必要なレベルで細胞内カルシウムを緩衝する。細胞を -70mV の保持電位で電圧クランプし、合成電圧ステップ (+70mV まで) / ランプ (-90mV ~ +90mV) を 0.05Hz で印加した。一定期間の電流安定化試験後、100% (v/v) DMSO に可溶化し、続いて細胞外溶液に希釈した化合物を適用して、累積濃度応答曲線を作成した。各濃度の試験化合物を 5 分間インキュベートした後、次の濃度を添加した。最終濃度を試験した後、超最大濃度の既知の活性正モジュレータ又は T M E M 1 6 A 阻害剤 CaCCinhA01 (DeLaFuenteら、2008) のいずれかを添加して、アッセイの上限及び下限を定義した。 20

【0278】

化合物活性を、化合物添加時の電流の増加を測定し、これをベースライン T M E M 1 6 A 電流レベルの増加率として表すことによって定量した。電流の増加率を各濃度について決定し、Qpatchソフトウェア又はGraphpad Prism v6.05のいずれかを使用して濃度の関数としてデータをプロットして、その最大効果の 50% (EC₅₀) 及び最大有効性 (ベースラインの増加率) を与える濃度を得た。

【0279】

結果を計算する方法を、Qpatch T M E M 1 6 A アッセイからの例示的なトレースを示す図 1 に示す。図 1 では、I_{BL} はベースライン電流に等しく、I [# 1] は試験化合物濃度 1 インキュベーション期間中のピーク電流に等しく、以下同様である。

+70mV でのピーク T M E M 1 6 A 電流を、アッセイ期間にわたって時間の関数としてプロットした。ベースライン電流 (I_{BL}) を安定化期間後に測定した。各化合物添加の電流の増加は、インキュベーション期間中のピーク電流を取得し、前の記録期間からの電流を減算し、次いでこれをベースライン電流のパーセンテージとして表すことによって決定した。図 1 の試験化合物濃度 1 について:

$$(I [\# 1] - I_{BL} / I_{BL}) \times 100$$

試験した各追加濃度について、電流の増加を、前のインキュベーション期間からの電流を差し引き、ベースライン値を正規化することによって決定した - 図 1 の試験濃度 2 について: 40

$$(I [\# 2] - I [\# 1] / I_{BL}) \times 100$$

各試験濃度の値を濃度の累積関数としてプロットした。例えば、試験濃度 2 の場合、これは濃度 1 と濃度 2 の間に測定されたピーク変化の合計である。

【0280】

実施例の化合物について得られた結果を表 1 に示し、この表から、本発明の化合物は T M E M 1 6 A 電流レベルを有意に増加させることができることが分かる。

【0281】

表 1 - 試験化合物の 3.33 μM 溶液によって示される % 増強及び計算された EC₅₀ 50

値

実施例	3.33 μ Mでの%増強の平均	EC ₅₀ 平均 (μ M)
1	106.6	0.042
1.1	184.1	0.44
1.2	236.9	0.4
2	127.4	
3	81.3	
4	35.2	
5	41.2	2.909
6	68.1	0.992
7	156.1	0.615
7.1	120.3	1.113
8	134.2	0.085
9	134.4	0.098

10

20

【0282】

参考文献

Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, Ramsay BW; TIGER-1 Investigator Study Group (2011) Denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(5): 627-634.

30

Boucher RC (2007) Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med*, 261(1): 5-16.

Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeffer U, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O & Galletta LJ (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science*, 322(5901): 590-594.

40

Del La Fuente R, Namkung W, Mills A & Verkman AS (2008) Small molecule screen identifies inhibitors of a human intestinal calcium-activated chloride channel. *Mol Pharmacol*, 73(3): 758-768.

Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, Schaberg A, Gorden J & Smiley L (2008) Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y(2) agonists that led to Phase 2. *Pulm Pharmacol Ther*, 21(4): 600-607.

50

Kunzelmann K & Mall M (2003) Pharmacotherapy of the ion transport defect in cystic fibrosis: role of purinergic receptor agonists and other potential therapeutics. *Am J Respir Med*, 2(4): 299 - 309.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC (1998) Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 95(7): 1005 - 15.

10

Moss RB (2013) Pitfalls of drug development: lessons learned from trials of denufosal in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 162(4): 676 - 680.

Pedemonte N & Galiotta LJ (2014) Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev*, 94(2): 419 - 459.

Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, Karp PH, Wohlford-Lenan CL, Haagsman HP, van Eijk M, Banfi B, Horswill AR, Stoltz DA, McCray PB Jr, Welsh MJ & Zabner J (2012) Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature*, 487(7405): 109 - 113.

20

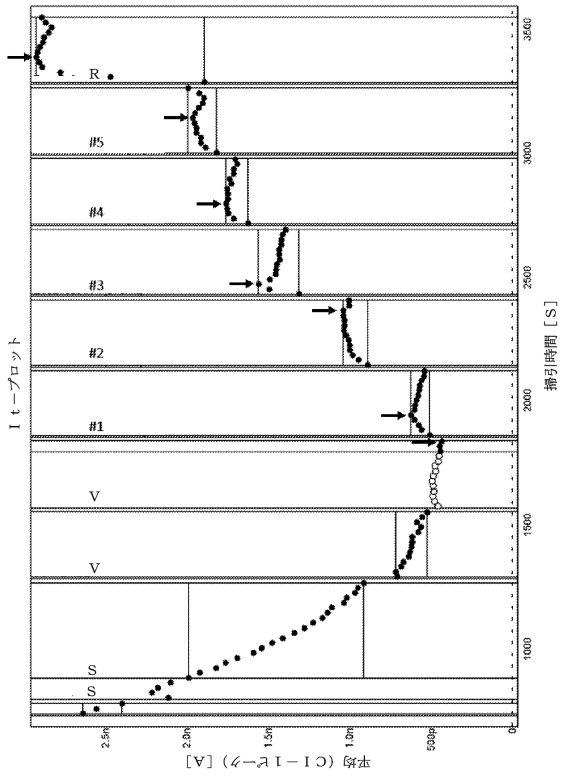
Yang YD, Cho H, Koo JY, Tak MH, Cho Y, Shim WS, Park SP, Lee J, Lee B, Kim BM, Raouf R, Shin YK & Oh U (2008) TMEM16 confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature*, 455(7217): 1210 - 1215.

30

40

50

【図面】
【図 1】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2020/051414

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61P11/00	C07C237/42
	A61K31/44	A61K31/381
	C07C233/54	C07D333/40
		C07D213/81
		A61K31/167
		C07D333/54
		C07D213/82
		A61K31/166
		C07D333/38
		C07C233/43
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 C07C A61P		
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 practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2019/145726 A1 (ENTERPRISE THERAPEUTICS LTD [GB]) 1 August 2019 (2019-08-01) the whole document	1-26
X	WO 2019/079609 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 25 April 2019 (2019-04-25) Example 5 (method 1); compound 7 paragraph [0007] - paragraph [0009] paragraphs [0050], [0142], [0143] ----- -/--	1,3-7, 10,11, 15-23,26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		*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
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
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)		*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
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 July 2020		29/07/2020
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 Österle, Carmen

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 8

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2014/062204 A1 (AQUILUS PHARMACEUTICALS INC [US]; SUCHOLEIKI IRVING [US]) 24 April 2014 (2014-04-24) Assays; examples 55-118; compounds 35, 36, 37, 38, 39-48, 49, 51, 55, 56, 57, 58-63, 64-68 page 8, line 4 - line 8 page 26, line 9 - page 27, line 26 example 19</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3-6, 10,11, 15-26
X	<p>US 2005/004111 A1 (KLINGLER OTMAR [DE] ET AL) 6 January 2005 (2005-01-06)</p> <p>paragraph [0209] - paragraph [0224]; examples; table 1 paragraph [0155] - paragraph [0170] paragraph [0188] - paragraph [0195]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3-7, 10,11, 15,21, 25,26
X	<p>US 2003/229103 A1 (WEITHMANN KLAUS-ULRICH [DE] ET AL) 11 December 2003 (2003-12-11) paragraph [0072] - paragraph [0083] tables 1,2 paragraph [0098]</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,3-6,15
X	<p>CN 104 672 241 A (WANG LEI) 3 June 2015 (2015-06-03) right hand column, 1st and 3rd compounds; page 4; claims 7,8-10</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,4,5, 7,15,21
X	<p>NIDHI TYAGI ET AL: "Iron(III) complexes of bis (benzimidazol-2-yl) methyl thiophene-2,5-dicarboxamide: Synthesis, spectral and oxidation of o-phenylenediamine", SPECTROCHIMICA ACTA. PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, vol. 96, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 759-767, XP055716007, NL ISSN: 1386-1425, DOI: 10.1016/j.saa.2012.07.004 Scheme 2, ligand</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,4-6
X	<p>WO 2008/009735 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; ALLEN DAVID GEORGE [GB] ET AL.) 24 January 2008 (2008-01-24) page 155; example 36 pages 1, 82-85</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1,2,4-6, 10,15-24

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 8

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NANCY L. S. YUE ET AL: "Ring-opening polymerization of coordination complexes: silver(i) complexes with bis(amidopyridine) ligands derived from thiophene", DALTON TRANSACTIONS, no. 32, 1 January 2006 (2006-01-01), page 3886, XP055716029, ISSN: 1477-9226, DOI: 10.1039/b605340h compound 7	1,2,4-6, 10
X	EP 1 291 345 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]) 12 March 2003 (2003-03-12) example 2	1,2,4,5, 15,21
X	WO 97/06138 A1 (ZENECA LTD [GB]; BOYLE FRANCIS THOMAS [GB] ET AL.) 20 February 1997 (1997-02-20) page 23 page 120; compound 12	1,2,4-6, 10,15,21
X	AROA DURO-CASTANO ET AL: "In Vivo Imaging of MMP-13 Activity Using a Specific Polymer-FRET Peptide Conjugate Detects Early Osteoarthritis and Inhibitor Efficacy", ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS, vol. 28, no. 37, 1 September 2018 (2018-09-01), page 1802738, XP055716043, DE ISSN: 1616-301X, DOI: 10.1002/adfm.201802738 A4727; figure 5	1,2,4-6, 15,21
X	US 2007/155739 A1 (SUCHOLEIKI IRVING [US] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05) tables 1-3 paragraph [0325] paragraph [0233] - paragraph [0242]	1,3-6, 10,15, 21-26
X	US 2006/173183 A1 (POWERS TIMOTHY [US] ET AL) 3 August 2006 (2006-08-03) paragraph [0345] paragraph [0390] tables 1,2	1,3-6,8, 10,11, 15,21-26
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 8

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 103 00 017 A1 (AVENTIS PHARMA DEUT GMBH) 15 July 2004 (2004-07-15) claims; compounds 3-41,43-45,49-50,57,73,76-93 paragraph [0024] - paragraph [0029]; example 1 -----	1,3-6,8, 10,11, 14,21, 25,26
X	DE 102 51 019 A1 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 19 May 2004 (2004-05-19) claims; examples; table 1 -----	1,3-6,8, 10,11, 15,21, 25,26
X	DE 101 60 357 A1 (AVENTIS PHARMA DEUT GMBH) 18 June 2003 (2003-06-18) claims; examples; table 1 -----	1,3-6,8, 10,11, 15,21, 25,26
X	WO 02/064568 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BARVIAN NICOLE CHANTEL [US] ET AL.) 22 August 2002 (2002-08-22) claims; examples -----	1,3-6,8, 10,11, 15,21
X	WO 2012/053186 A1 (RAQUALIA PHARMA INC [JP]; YAMAGISHI TATSUYA [JP] ET AL.) 26 April 2012 (2012-04-26) compounds 8,11,40,60,62,69-71,74,75,86,87,91,94,97 compounds 106-109,117,119,120,123,125,142,145,149,151,160 compounds 161,166,169-172,174,176,178,186,187 paragraph [0076] - paragraph [0121] -----	1,3-11, 15,21-26
X	US 2011/269834 A1 (GHOSH ARUN K [US] ET AL) 3 November 2011 (2011-11-03) correspond to intermediate (XVI); table 5; compounds 24, 29,50,52 ----- -/--	26

10

20

30

40

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>VERENA HUGENBERG ET AL: "Radiolabeled Selective Matrix Metalloproteinase 13 (MMP-13) Inhibitors: (Radio)Syntheses and in Vitro and First in Vivo Evaluation", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 1, 12 January 2017 (2017-01-12), pages 307-321, XP055715680, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01284 compound 10, scheme 2 compound 12, scheme 4 -----</p>	26
X	<p>US 2002/151555 A1 (BARVIAN NICOLE CHANTEL [US] ET AL) 17 October 2002 (2002-10-17) Pyrimidine-4,6-dicarboxylic acid, (2,1,3-benzothiadiazol-5-yl methyl) amide; claim 11 -----</p>	26
X	<p>CHISAKO YAMAGAMI ET AL: "Hydrophobic properties of anticonvulsant phenylacetanilides. Relationship between octanol-water partition coefficient and capacity factor determined by reversed-phase liquid chromatography.", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 12, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 4994-5002, XP055715735, JP ISSN: 0009-2363, DOI: 10.1248/cpb.32.4994 table I; compounds 5-7 -----</p>	26
X	<p>V Balasubramaniyan: "Reactions of o-aminothiophenol with [alpha],[beta]-unsaturated dicarbonyl systems. Facile synthesis of benzothiazines and benzothiazepines", Tetrahedron, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 2731-2738, XP055715738, Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402001905605 [retrieved on 2020-07-16] compound VIIj ----- -/--</p>	26

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 5 of 8

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JUNG F H ET AL: "Discovery of novel and potent thiazoloquinazolines as selective Aurora A and B kinase inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, no. 3, 9 February 2006 (2006-02-09), pages 955-970, XP002441806, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM050786H compound 56	26
X	M. Augustin: "Umsetzungen von N-substituierten Maleinimiden mit Thioharnstoffen und polarographische Untersuchung des Reaktionsablaufs", Zeitschrift für Chemie, 1 January 1974 (1974-01-01), pages 434-435, XP055715746, Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/zfch.19740141105 [retrieved on 2020-07-16] compound 5a	26
X	US 2013/303511 A1 (CLARK RICHARD F [US] ET AL) 14 November 2013 (2013-11-14) 4-amino-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmethyl)benzamide; example 208B	26
X	D. V. RAMANA ET AL: "Electron-impact-induced hydrogen migration in organic molecules I-Substituent effects in the mass spectra of pivlanilides", OMS. ORGANIC MASS SPECTROMETRY., vol. 10, no. 3, 1 March 1975 (1975-03-01), pages 196-199, XP055715214, GB ISSN: 0030-493X, DOI: 10.1002/oms.1210100305 page 196; compounds (VIII), (IX)	26
X	WO 99/26476 A1 (CERUS CORP [US]) 3 June 1999 (1999-06-03) product of step 6 3-(o-carboxybenzamido)methyl-4'-methylpsoralen; page 42; example 11	26
X	EP 2 558 085 A2 (KINEX PHARMACEUTICALS LLC [US]) 20 February 2013 (2013-02-20) page 25; compound 5	26

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 6 of 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/152579 A1 (PÉREZ FERNÁNDEZ RUTH [ES] ET AL) 2 June 2016 (2016-06-02) 4-amino-N-benzylbenzamide, 4-amino-N-(cyclohexylmethyl)benzamide; examples 3,4	26
A	ERIC C. TRUONG ET AL: "Substituted 2-Acylaminocycloalkylthiophene-3-carboxylic Acid Arylamides as Inhibitors of the Calcium-Activated Chloride Channel Transmembrane Protein 16A (TMEM16A)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 11, 8 June 2017 (2017-06-08), pages 4626-4635, XP055716092, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00020 the whole document	1-26
X	JAMES T. HODGKINSON ET AL: "Design, synthesis and biological evaluation of non-natural modulators of quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 10, no. 30, 1 January 2012 (2012-01-01), page 6032, XP055706870, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c2ob25198a compounds 32,33	26
X	CELIA SUÁREZ-PANTALEÓN ET AL: "Forchlorfenuron-mimicking haptens: from immunogen design to antibody characterization by hierarchical clustering analysis", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 9, no. 13, 1 January 2011 (2011-01-01), page 4863, XP055716124, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c1ob05190c table 1	26
X	US 4 746 653 A (HUTCHISON ALAN J [US] ET AL) 24 May 1988 (1988-05-24) 4-aminopyridine-2-(N-benzyl)-carboxamide; column 19, line 56 - line 57; example 3	26
	-/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 7 of 8

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2020/051414

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JUN ZHOU ET AL: "Rhodium(III)-Catalyzed C-H Vinylation of Arenes: Access to Functionalized Styrenes : Rhodium(III)-Catalyzed C-H Vinylation of Arenes: Access to Functionalized Styrenes +", CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 36, no. 12, 1 December 2018 (2018-12-01), pages 1143-1146, XP055716138, CN ISSN: 1001-604X, DOI: 10.1002/cjoc.201800354 page 1144; table 3; compound 5c -----</p>	26

10

20

30

40

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 8 of 8

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2020/051414

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019145726 A1	01-08-2019	AU 2019213211 A1 TW 201940462 A WO 2019145726 A1	16-07-2020 16-10-2019 01-08-2019
WO 2019079609 A1	25-04-2019	NONE	
WO 2014062204 A1	24-04-2014	CA 2887420 A1 US 2015274702 A1 WO 2014062204 A1	24-04-2014 01-10-2015 24-04-2014
US 2005004111 A1	06-01-2005	NONE	
US 2003229103 A1	11-12-2003	NONE	
CN 104672241 A	03-06-2015	NONE	
WO 2008009735 A1	24-01-2008	EP 2049534 A1 JP 2009544598 A US 2009326003 A1 WO 2008009735 A1	22-04-2009 17-12-2009 31-12-2009 24-01-2008
EP 1291345 A1	12-03-2003	AT 311380 T BR 0203644 A CA 2401358 A1 DE 60207652 T2 EP 1291345 A1 ES 2250591 T3 JP 3916064 B2 JP 2003128672 A MX PA02008236 A US 2003087924 A1	15-12-2005 03-06-2003 10-03-2003 13-07-2006 12-03-2003 16-04-2006 16-05-2007 08-05-2003 13-07-2005 08-05-2003
WO 9706138 A1	20-02-1997	AU 720353 B2 BR 9609701 A CA 2226671 A1 CN 1197453 A CN 1377647 A CZ 293694 B6 EP 0842151 A1 HU 9802857 A2 JP H11510178 A KR 19990036110 A MY 141457 A NO 316624 B1 NZ 313696 A PL 324819 A1 RU 2191773 C2 SK 14598 A3 TR 199800147 T1 TR 200101884 T2 TW 345575 B US 6232338 B1 US 6541491 B1 WO 9706138 A1 ZA 966610 B	01-06-2000 23-03-1999 20-02-1997 28-10-1998 06-11-2002 14-07-2004 20-05-1998 28-04-1999 07-09-1999 25-05-1999 30-04-2010 15-03-2004 28-01-2000 22-06-1998 27-10-2002 09-09-1998 21-04-1998 21-06-2002 21-11-1998 15-05-2001 01-04-2003 20-02-1997 04-02-1997
US 2007155739 A1	05-07-2007	AU 2006332694 A1 CA 2635580 A1	12-07-2007 12-07-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2020/051414

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1981855 A2	22-10-2008
		JP 2009522295 A	11-06-2009
		US 2007155739 A1	05-07-2007
		WO 2007079199 A2	12-07-2007
US 2006173183	A1 03-08-2006	AU 2005326659 A1	10-08-2006
		CA 2589328 A1	10-08-2006
		EP 1843820 A1	17-10-2007
		JP 2008526761 A	24-07-2008
		US 2006173183 A1	03-08-2006
		WO 2006083454 A1	10-08-2006
DE 10300017	A1 15-07-2004	AR 042687 A1	29-06-2005
		AU 2003293951 A1	29-07-2004
		BR 0317834 A	29-11-2005
		CA 2512183 A1	22-07-2004
		DE 10300017 A1	15-07-2004
		EP 1587803 A1	26-10-2005
		JP 2006515595 A	01-06-2006
		MX PA05006401 A	19-08-2005
		PE 20040916 A1	25-01-2005
		TW 200505906 A	16-02-2005
		WO 2004060883 A1	22-07-2004
DE 10251019	A1 19-05-2004	CN 1714083 A	28-12-2005
		DE 10251019 A1	19-05-2004
		ZA 200502645 B	28-02-2007
DE 10160357	A1 18-06-2003	AT 390137 T	15-04-2008
		AU 2002358535 A1	23-06-2003
		CA 2469625 A1	19-06-2003
		DE 10160357 A1	18-06-2003
		EP 1455790 A1	15-09-2004
		IL 162314 A	31-07-2011
		JP 4527980 B2	18-08-2010
		JP 2005513049 A	12-05-2005
		MX PA04005129 A	11-08-2004
		WO 03049738 A1	19-06-2003
WO 02064568	A1 22-08-2002	AR 035936 A1	28-07-2004
		AT 358667 T	15-04-2007
		BG 108089 A	31-01-2005
		BR 0207863 A	27-04-2004
		CA 2434982 A1	22-08-2002
		CN 1537101 A	13-10-2004
		CR 7048 A	22-04-2004
		CZ 20032143 A3	12-11-2003
		DE 60219286 T2	03-01-2008
		DO P2002000332 A	30-08-2002
		EA 200300763 A1	26-02-2004
		EC SP034691 A	29-08-2003
		EE 200300391 A	15-12-2003
		EP 1362033 A1	19-11-2003
		ES 2283540 T3	01-11-2007
		GT 200200014 A	15-11-2002
		HN 2002000025 A	22-04-2002
		HN 2002000028 A	22-04-2002
		HU 0303152 A2	29-12-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2020/051414

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		IS 6871 A	10-07-2003	
		JP 4249981 B2	08-04-2009	
		JP 2004529878 A	30-09-2004	
		KR 20030075196 A	22-09-2003	
		MA 26989 A1	20-12-2004	
		MX PA03006204 A	03-12-2004	
		OA 12544 A	05-06-2006	
		PA 8538201 A1	30-06-2003	
		PE 20020995 A1	01-11-2002	
		PL 365098 A1	27-12-2004	
		SK 10022003 A3	08-06-2004	
		TN SN02012 A1	23-12-2005	
		US 2002161000 A1	31-10-2002	
		US 2004209922 A1	21-10-2004	
		UY 27167 A1	30-09-2002	
		WO 02064568 A1	22-08-2002	
		ZA 200306041 B	05-11-2004	

WO 2012053186	A1	26-04-2012	BR 112013009365 A2	26-07-2016
			CA 2813708 A1	26-04-2012
			CN 103249721 A	14-08-2013
			CN 106478497 A	08-03-2017
			EP 2630122 A1	28-08-2013
			ES 2613538 T3	24-05-2017
			JP 5581482 B1	03-09-2014
			JP 2013543480 A	05-12-2013
			JP 2014177450 A	25-09-2014
			KR 20130112896 A	14-10-2013
			RU 2013122632 A	27-11-2014
			TW 201240968 A	16-10-2012
			US 2014336377 A1	13-11-2014
			WO 2012053186 A1	26-04-2012

US 2011269834	A1	03-11-2011	CA 2735130 A1	25-02-2010
			US 2011269834 A1	03-11-2011
			WO 2010022355 A1	25-02-2010

US 2002151555	A1	17-10-2002	AT 472535 T	15-07-2010
			BR 0207209 A	27-01-2004
			CA 2433772 A1	22-08-2002
			DO P2002000328 A	30-08-2003
			EP 1368323 A1	10-12-2003
			GT 200200010 A	02-09-2002
			JP 2004518723 A	24-06-2004
			MX PA03004920 A	05-09-2003
			PA 8538401 A1	28-10-2002
			PE 20020874 A1	28-09-2002
			TN SN02010 A1	23-12-2005
			US 2002151555 A1	17-10-2002
			UY 27154 A1	30-09-2002
			WO 02064571 A1	22-08-2002

US 2013303511	A1	14-11-2013	AR 091022 A1	30-12-2014
			AU 2013259344 A1	13-11-2014
			BR 112014028042 A2	27-06-2017
			CA 2873060 A1	14-11-2013
			CL 2014003026 A1	26-12-2014
			CN 104428301 A	18-03-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2020/051414

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CO 7151512 A2	29-12-2014
		CR 20140573 A	25-02-2015
		DO P2014000253 A	15-01-2015
		EP 2847192 A1	18-03-2015
		HK 1208221 A1	26-02-2016
		HK 1208450 A1	04-03-2016
		JP 2015516435 A	11-06-2015
		KR 20150007349 A	20-01-2015
		PE 20150224 A1	08-03-2015
		PH 12014502513 A1	15-12-2014
		RU 2014150049 A	10-07-2016
		SG 11201407372U A	30-12-2014
		TW 201350481 A	16-12-2013
		UA 114323 C2	25-05-2017
		US 2013303508 A1	14-11-2013
		US 2013303511 A1	14-11-2013
		US 2016184281 A1	30-06-2016
		US 2016184282 A1	30-06-2016
		WO 2013170112 A1	14-11-2013
		ZA 201407904 B	30-08-2017

WO 9926476	A1	03-06-1999	AT 252830 T
			AU 747842 B2
			CA 2300382 A1
			DE 69819360 T2
			EP 1032265 A1
			ES 2210846 T3
			JP 2003525848 A
			US 6133460 A
			US 6455286 B1
			US 2003082510 A1
			WO 9926476 A1

EP 2558085	A2	20-02-2013	CA 2796419 A1
			CN 102905700 A
			CN 107441097 A
			EP 2558085 A2
			ES 2645367 T3
			US 2011281872 A1
			WO 2011129936 A2

US 2016152579	A1	02-06-2016	CN 105899496 A
			EP 3020710 A1
			US 2016152579 A1
			WO 2015004306 A1

US 4746653	A	24-05-1988	NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 H 0 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 H 0 3 9
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/16 1 0 1	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
C 0 7 C 233/07 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 C 233/07	
	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

イギリス国 アビンドン オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールズイー , ミルトン
パーク , イノベーション ドライブ 1 1 4 , エボテック (ユーケー) リミテッド

(72)発明者 ヘイ , ダンカン アレクサンダー

イギリス国 アビンドン オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールダブリュ , ミルト
ン パーク , ジュビリー アヴェニュー 8 6 - 8 8 , シーノオー パーテックス ファーマシュー
ティカルズ インク .

(72)発明者 ウォーカー , エドワード

イギリス国 アビンドン オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールズイー , ミルトン
パーク , イノベーション ドライブ 1 1 4 , エボテック (ユーケー) リミテッド

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA02 BA58 BB08 CA01 DA53 DB02 FA01
4C076 DD23 DD38 FF14 FF70
4C084 AA19 NA14 ZA33 ZA59 ZA66 ZA76 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA33
ZA59 ZA66 ZA76 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA01 GA17 GA28 GA30 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA33 ZA59 ZA66 ZA76 ZC41 ZC75
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB25 AC53 BJ50 BM30 BM72 BN30
BU36 BU46 BV25 BV72
4H039 CD10 CD20