

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4481344号
(P4481344)

(45) 発行日 平成22年6月16日 (2010. 6. 16)

(24) 登録日 平成22年3月26日 (2010. 3. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

C O 7 D 405/12 C S P

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/04

請求項の数 11 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-546663 (P2008-546663)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月6日 (2006. 12. 6)
 (65) 公表番号 特表2009-520017 (P2009-520017A)
 (43) 公表日 平成21年5月21日 (2009. 5. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/003605
 (87) 国際公開番号 W02007/072146
 (87) 国際公開日 平成19年6月28日 (2007. 6. 28)
 審査請求日 平成21年10月8日 (2009. 10. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/752, 181
 (32) 優先日 平成17年12月19日 (2005. 12. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/802, 944
 (32) 優先日 平成18年5月23日 (2006. 5. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508065961
 ラクオリア創薬株式会社
 愛知県知多郡武豊町字5号地2番地
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (72) 発明者 花澤 毅
 茨城県つくば市二の宮2-2-2 1-30
 1

早期審査対象出願

最終頁に続く

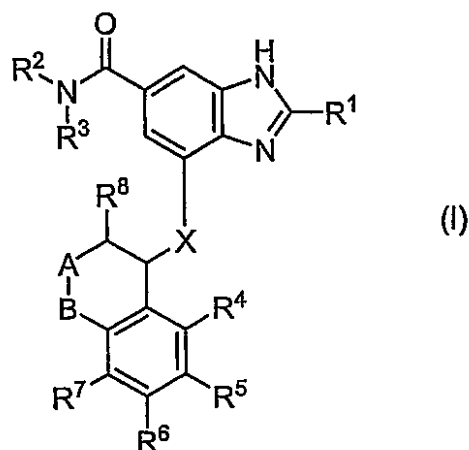
(54) 【発明の名称】 クロマン置換ベンゾイミダゾール誘導体及び酸ポンプ阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中 ;

- A - B - は - O - CH₂ - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - O - 又は - CH₂ - S - を表し ;

X は酸素原子又はNHを表し ;

R¹は非置換であるか又はヒドロキシ基およびC₁ - C₆アルコキシ基からなる群より独立して選択される1 ~ 2個の置換基で置換されるC₁ - C₆アルキル基を表し；

R²およびR³は独立して、水素原子、C₁ - C₆アルキル基、C₃ - C₇シクロアルキル基又はヘテロアリール基を表し、該C₁ - C₆アルキル基、該C₃ - C₇シクロアルキル基および該ヘテロアリール基は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - C₆アルコキシ基、C₃ - C₇シクロアルキル基、アミノ基、C₁ - C₆アルキルアミノ基、およびジ(C₁ - C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1 ~ 3個の置換基で置換され；又はR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、C₁ - C₆アルキル基、C₁ - C₆アシル基およびヒドロキシ - C₁ - C₆アルキル基からなる群より選択される1 ~ 2個の置換基で置換される4 ~ 6員複素環式基を形成し；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - C₆アルキル基又はC₁ - C₆アルコキシ基を表し；そして

R⁸は水素原子、ヒドロキシ基又はC₁ - C₆アルコキシ基を表す]

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

Xが酸素原子であり；

R²およびR³が独立してC₁ - C₆アルキル基又はC₃ - C₇シクロアルキル基であり、該C₁ - C₆アルキル基および該C₃ - C₇シクロアルキル基は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - C₆アルコキシ基、C₃ - C₇シクロアルキル基およびジ(C₁ - C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1 ~ 3個の置換基で置換され；又はR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基若しくはモルホリノ基を形成し、該アゼチジニル基、該ピロリジニル基、該ピペラジニル基および該モルホリノ基は、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、C₁ - C₆アルキル基、C₁ - C₆アシル基およびヒドロキシ - C₁ - C₆アルキル基からなる群より選択される置換基で置換され；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - C₆アルキル基であり；そして

R⁸が水素原子である、

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

- A - B - が - O - CH₂ - 又は - CH₂ - O - であり；

Xが酸素原子であり；

R¹がC₁ - C₆アルキル基であり；

R²およびR³が独立して、非置換であるか若しくはヒドロキシ基およびC₁ - C₆アルコキシ基からなる群より独立して選択される1 ~ 3個の置換基で置換されるC₁ - C₆アルキル基であり、そして；又はR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか又はヒドロキシ基、C₁ - C₆アルキル基およびヒドロキシ - C₁ - C₆アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されるピロリジニル基を形成し；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁ - C₆アルキル基であり；そして

R⁸が水素原子である、

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド；

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール；

4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド；

より選択される、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 5】

(-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド ;

(-) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール ;

(-) - 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド ;

より選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる担体を含む、医薬組成物。

10

【請求項 7】

別の薬理学的に活性な薬剤をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を含有する、ヒトを含む哺乳動物被験体における酸ポンプ阻害活性により媒介される、疾患を処置するための医薬。

【請求項 9】

疾患が、胃食道逆流性疾患(GERD)、咽喉頭逆流症、消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、NSAID誘導潰瘍、胃炎、ヘリコバクターピロリの感染、消化不良、機能的消化不良、ゾリンジャー - エリソン症候群、非びらん性胃食道逆流症(NERD)、内臓痛、癌、胸焼け、吐き気、食道炎、えん下困難、過流涎又はぜん息である、請求項 8 に記載の医薬。

20

【請求項 10】

請求項 1 の式 (I) において、ベンゾイミダゾールの窒素がC₁ - C₄アルコキシカルボニル、C₁ - C₄アルキルカルボニル、トリ - C₁ - C₄アルキルシリル、フェニルスルホニルオキシ基及びアラルキル基から選ばれる窒素保護基により保護された化合物。

【請求項 11】

窒素保護基が、ベンジル、tert - ブトキシカルボニル及びトルエンスルホニルから選ばれる基である請求項 10 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロマン置換ベンゾイミダゾール誘導体に関する。これらの化合物は、選択的酸ポンプ阻害活性を有する。本発明はまた、酸ポンプ調節活性；特に酸ポンプ阻害活性により媒介される疾患状態の処置のための上記誘導体を含む、医薬組成物、処置方法および使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プロトンポンプ阻害剤(PPI)が、酸に触媒される化学的転位を受けてそれによりそのシステイン残基に対する共有結合によりH⁺/K⁺ - ATPaseを阻害することを可能にするプロドラッグであることは十分に確立されている(Sachs, G. et. al., Digestive Diseases and Sciences, 1995, 40, 3S - 23S ; Sachs et. al., Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1995, 35, 277 - 305.)。しかし、PPIと異なり、酸ポンプアンタゴニストは、H⁺/K⁺ - ATPaseの可逆的カリウム競合阻害を介して酸分泌を阻害する。SCH28080は、上記可逆的阻害剤の1つであり、広く研究されてきた。他のより新しい薬剤(レバプラザン(revaprazan)、ソラプラザン(soraprazan)、AZD - 0865およびCS - 526)は、ヒトにおけるそれらの有効性を確認する臨床試験に入った(Pope, A. ; Parsons, M., Trends in Pharmacological Sciences, 1993, 14, 323 - 5 ; Vakil, N., Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2004, 19, 1041 - 1049.)。一般に、酸ポンプアンタゴニストは、種々の疾患(胃腸疾患、胃食道疾患、胃食道逆流性疾患(GERD)、咽喉頭逆流症(laryngopharyngeal reflux disease)、

40

50

消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)誘導潰瘍、胃炎、ヘリコバクターピロリの感染、消化不良、機能性消化不良、ゾリンジャー - エリソン症候群、非びらん性胃食道逆流症(non-erosive reflux disease)(NERD)、内臓痛、癌、胸焼け、吐き気、食道炎、えん下困難、過流涎、気道障害又はぜん息を含む(以下本明細書では「APA疾患」と呼ぶ; Kiljander, Toni O, American Journal of Medicine, 2003, 115 (Suppl. 3A), 65S - 71S; Ki - Baik Hahm et al., J. Clin. Biochem. Nutr., 2006, 38, (1), 1 - 8 .)) の処置ために有用であることが見いだされる。

【 0 0 0 3 】

WO04/054984は、酸ポンプアンタゴニストとしていくつかの化合物、例えばインダン - 1 - イル オキシベンゾイミダゾール誘導体に言及する。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

優れた薬物候補でありかつ疾患を処置するためのPPIにより満たされていない要求に取り組む新しい酸ポンプアンタゴニストを提供する必要性が存在する。特に、好ましい化合物は、他の受容体に対する親和性をほとんど示さずに酸ポンプに強く結合するべきであり、そして胃における酸分泌の阻害剤として機能的活性を示すべきである。それらは胃腸管から十分に吸収され、代謝的に安定であり、かつ有利な薬物動態特性を有するべきである。それらは非毒性であるべきである。さらに、理想的な薬物候補は、安定で非吸湿性でかつ容易に製剤化される物理形態で存在する。

20

【 課題を解決するための手段 】

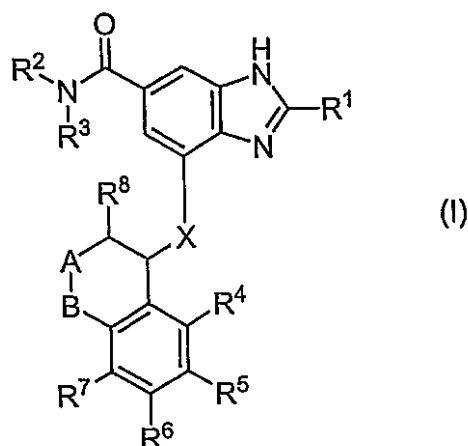
【 0 0 0 5 】

本発明において、クロマン部分で置換されたベンゾイミダゾール構造を有する新しいクラスの化合物が、酸ポンプ阻害活性および薬物候補として好都合な特性を示し、それ故APA疾患のような酸ポンプ阻害活性に媒介される疾患状態の処置のために有用であることが今や見い出された。

【 0 0 0 6 】

本発明は、以下の式(I)：

【 化 1 】



30

[式中 ;

- A - B - は - O - CH₂ - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - O - 又は - CH₂ - S - を表し ;

X は酸素原子又はNHを表し ;

R¹は非置換であるか又はヒドロキシ基およびC₁ - C₆アルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されるC₁ - C₆アルキル基を表し ;

R²およびR³は独立して、水素原子、C₁ - C₆アルキル基、C₃ - C₇シクロアルキル基又はヘテロアリール基を表し、該C₁ - C₆アルキル基、該C₃ - C₇シクロアルキル基および該ヘテロアリール基は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁ - C₆アルコキシ

50

基、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基、アミノ基、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基、およびジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換され；又は R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アシル基およびヒドロキシ- $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群より選択される1～2個の置換基で置換される4～6員複素環式基を形成し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表し；そして

R^8 は水素原子、ヒドロキシ基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基を表す]

の化合物若しくはその薬学的に許容しうる塩、又はそのプロドラッグを提供する。

【0007】

10

また、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書に記載される）を、上記化合物のための薬学的に許容しうる担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【0008】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書に記載される）を含み、他の薬理学的に活性な薬剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0009】

また本発明は、哺乳動物被験体における酸ポンプ阻害活性により媒介される状態の処置のための方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする哺乳動物に、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書に記載される）を投与することからなる。

20

【0010】

酸ポンプ阻害活性により媒介される状態の例としては、限定されないがAPA疾患が挙げられる。

【0011】

さらに本発明は、式(I)又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書に記載される）の、酸ポンプ阻害活性に媒介される状態の処置のための医薬の製造のための使用を提供する。

【0012】

好ましくは、本発明はまた、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書に記載される）の、APA疾患より選択される疾患の処置のための医薬の製造のための使用を提供する。

30

【0013】

本発明の化合物は、良好なバイオアベイラビリティ、低い毒性、良好な吸収、良好な分布、良好な半減期、良好な溶解性、酸ポンプ以外のより低いタンパク質結合親和性、低い薬物-薬物相互作用、および良好な代謝安定性を示し得る。

【0014】

本発明の化合物において：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 若しくは R^8 が $C_1 - C_6$ アルキル基であるか、又は4～6員複素環式基の置換基が $C_1 - C_6$ アルキル基である場合、この $C_1 - C_6$ アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する直鎖基でも分枝鎖基でもよく、そして例としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシルが挙げられる。これらのうち、 $C_1 - C_3$ アルキルが好ましい；メチルは R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 により好ましく、そして $C_1 - C_3$ アルキルは R^2 に好ましく；メチルおよびエチルは R^2 により好ましい。

40

【0015】

R^2 若しくは R^3 が $C_3 - C_7$ シクロアルキル基であるか、又は R^2 若しくは R^3 の置換基が $C_3 - C_7$ シクロアルキル基である場合、これは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基を表し、そして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、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基が挙げられる。これらのうち、 $C_3 - C_5$ シクロアルキルが好まし

50

い；シクロプロピルはより好ましい。

【0016】

R^2 又は R^3 がヘテロアリアル基である場合、これはN、OおよびSより選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5～6員環を表し、そして例としては、限定されないが、2-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、2-フリル、2-オキサゾリル、1-ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニルおよび2-ピリミジニルが挙げられる。これらのうち、少なくとも1個の窒素原子を含有するヘテロアリアル基が好ましい；1-ピラゾリル及び2-ピリジルはより好ましい。

【0017】

R^2 及び R^3 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって4～6員複素環式基を形成する場合、この4～6員複素環式基は、上記窒素原子以外に炭素原子、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子より選択される3～5個の環原子を有する飽和複素環式基を表し、そして例としては、限定されないが、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノが挙げられる。これらのうち、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリノ及びピペラジニルが好ましい；ピロリジニルはより好ましい。

【0018】

4～6員複素環式基の置換基がヒドロキシ- C_1 - C_6 アルキル基である場合、これは、ヒドロキシ基で置換された上記 C_1 - C_6 アルキル基を表し、そして例としては、限定されないが、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル 3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル、4-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル (methlpropyl)、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、5-ヒドロキシペンチル及び6-ヒドロキシヘキシル基が挙げられる。これらのうち、ヒドロキシ- C_1 - C_3 アルキル (alkyl) が好ましい；ヒドロキシメチルはより好ましい。

【0019】

4～6員複素環式基の置換基が C_1 - C_6 アシル基である場合、これは上記 C_1 - C_6 アルキル基で置換されたカルボニル基を表し、そして例としては、限定されないが、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル及びヘキサノイル基が挙げられる。これらのうち、アセチルが好ましい。

【0020】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 又は R^1 、 R^2 及び R^3 の置換基が C_1 - C_6 アルコキシ基である場合、これは上記 C_1 - C_6 アルキル基で置換された酸素原子を表し、そして例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ並びにヘキシルオキシが挙げられる。これらのうち、 C_1 - C_3 アルコキシが好ましい；メトキシがより好ましい。

【0021】

R^2 又は R^3 の置換基が C_1 - C_6 アルキルアミノ基である場合、この C_1 - C_6 アルキルアミノ基は、上記 C_1 - C_6 アルキル基で置換されたアミノ基を表す。例としては、限定されないが、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノが挙げられる。これらのうち、 C_1 - C_3 アルキルアミノが好ましい；メチルアミノがより好ましい。

【0022】

R^2 又は R^3 の置換基がジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ基である場合、このジ(C_1 - C_6 アルキル)アミノ基は、上記 C_1 - C_6 アルキル基のうち2つで置換されたアミノ基を表す。例としては、限定されないが、ジメチルアミノ、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ及び*N,N*-ジ(1-メチルプロピル)アミノが挙げられる。これらのうち、ジ(C_1 - C_3)アルキルアミノが好ましい；ジメチルアミノ及びジエチルアミノ

10

20

30

40

50

がより好ましい。

【0023】

R^4 、 R^5 、 R^6 若しくは R^7 、又は R^2 若しくは R^3 の置換基がハロゲン原子である場合、これはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子であり得る。これらのうち、フッ素が好ましい。

【0024】

-A-B- が -O-CH₂- 又は -S-CH₂- である場合、-A- は、-O- 又は -S- に対応し、そして -B- は -CH₂- に対応する。

【0025】

-A-B- が -CH₂-O- 又は -CH₂-S- である場合、-A- は -CH₂- に対応し、そして -B- は -O- 又は -S- に対応する。

10

【0026】

本明細書中で使用される場合、用語「処置すること」および「処置」は、そのような用語が適用される障害若しくは状態、又はそのような障害若しくは状態の1つ若しくはそれ以上の症状を逆転するか、緩和するか、その進行を抑制するか、または予防することを含む、治療的、緩和的、および予防的処置を指す。

【0027】

本発明の好ましいクラスの化合物は、式中：

- (a) -A-B- が -O-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-O- 又は -CH₂-S- である；
- (b) -A-B- が -O-CH₂-、又は -CH₂-O- である；
- (c) -A-B- が -CH₂-O- である；
- (d) X が酸素原子又はNHである；
- (e) X が酸素原子である；
- (f) R^1 が、非置換であるか又はヒドロキシ基及びC₁-C₆アルコキシ基からなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキル基である；
- (g) R^1 がC₁-C₆アルキル基である；
- (h) R^1 がメチル基である；
- (i) R^2 が水素原子、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基又はヘテロアリール基であり、該C₁-C₆アルキル基、該C₃-C₇シクロアルキル基及び該ヘテロアリール基が非置換であるか又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁-C₆アルコキシ基、C₃-C₇シクロアルキル基、アミノ基、C₁-C₆アルキルアミノ基、及びジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換される；
- (j) R^2 が、水素原子又は非置換であるか若しくはヒドロキシ基、C₁-C₆アルコキシ基及びジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されるC₁-C₆アルキル基である；
- (k) R^2 が、非置換であるかヒドロキシ基及びC₁-C₃アルコキシ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されるC₁-C₃アルキル基である；
- (l) R^2 が、メチル基又はエチル基であり、該メチル基及び該エチル基が、非置換であるか又はヒドロキシ基及びメトキシ基からなる群より選択される置換基で置換される；
- (m) R^3 が、水素原子、C₁-C₆アルキル基、C₃-C₇シクロアルキル基又はヘテロアリール基であり、該C₁-C₆アルキル基、該C₃-C₇シクロアルキル基及び該ヘテロアリール基は、非置換であるか又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁-C₆アルコキシ基、C₃-C₇シクロアルキル基、アミノ基、C₁-C₆アルキルアミノ基、及びジ(C₁-C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換される；
- (n) R^3 が水素原子又はC₁-C₆アルキル基である；
- (o) R^3 が水素原子又はメチル基である；
- (p) R^2 及び R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか又はヒドロキシ基、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アシル基及びヒドロキシ-C₁-C₆アルキル基からなる群より選択される1～2個の置換基で置換される4～6員複素環式基を形成する；
- (q) R^2 及び R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル基、

20

30

40

50

ピロリジニル基、ピペラジニル基又はモルホリノ基を形成し、該アゼチジニル基、該ピロリジニル基、該ピペラジニル基及び該モルホリノ基が、非置換であるか又はヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アシル基及びヒドロキシ - $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換される；

(r) R^2 及び R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか又はヒドロキシ基及びヒドロキシ - $C_1 - C_3$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されるピロリジニル基を形成する；

(s) R^4 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基である；

(t) R^4 が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

(u) R^4 が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_3$ アルキル基である；

(v) R^4 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基である；

(w) R^5 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基である；

(x) R^5 が水素原子である；

(y) R^6 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基である；

(z) R^6 が、水素原子又はハロゲン原子である；

(aa) R^6 が、水素原子又はフッ素原子又は塩素原子である；

(bb) R^7 が、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基である；

(cc) R^7 が、水素原子又はハロゲン原子である；

(dd) R^7 が、水素原子又はフッ素原子又は塩素原子である；

(ee) R^8 が、水素原子、ヒドロキシ基又は $C_1 - C_6$ アルコキシ基である；

(ff) R^8 が、水素原子又はヒドロキシ基である；そして

(gg) R^8 が水素原子である、

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書に記載される）である。

【 0 0 2 8 】

これらのクラスの化合物のうち、(a) から (gg) の間のあらゆる組み合わせも好ましい。

【 0 0 2 9 】

本発明の好ましい化合物は、式中：

(A) - A - B - が - O - CH_2 - 、 - S - CH_2 - 、 - CH_2 - O - 又は - CH_2 - S - であり；X が酸素原子であり； R^1 が、非置換であるか又はヒドロキシ基及び $C_1 - C_6$ アルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換される $C_1 - C_6$ アルキル基であり； R^2 及び R^3 が独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル基若しくは $C_3 - C_7$ シクロアルキル基であり、該 $C_1 - C_6$ アルキル基及び該 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基が、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル基及びジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；又は R^2 及び R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基若しくはモルホリノ基を形成し、該アゼチジニル基、該ピロリジニル基、該ピペラジニル基及び該モルホリノ基が、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アシル基及びヒドロキシ - $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換され； R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 が独立して、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり；そして R^8 が水素原子である；

(B) - A - B - が - O - CH_2 - 又は - CH_2 - O - であり；X が酸素原子であり； R^1 が $C_1 - C_6$ アルキル基であり； R^2 及び R^3 が独立して、非置換であるか若しくはヒドロキシ基及び $C_1 - C_6$ アルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される $C_1 - C_6$ アルキル基であり、そして；又は R^2 及び R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか又はヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基及びヒドロキシ - $C_1 - C_6$ アル

10

20

30

40

50

キル基からなる群より選択される置換基で置換されるピロリジニル基を形成し； R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は独立して、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり；そして R^8 が水素原子である；

(C) - A - B - が - $CH_2 - O -$ であり；Xが酸素原子であり； R^1 が $C_1 - C_6$ アルキル基であり； R^2 及び R^3 が独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル基であり；又は R^2 及び R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル基を形成し； R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は独立して、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり；そして R^8 が水素原子である；

(D) - A - B - が - $CH_2 - O -$ であり；Xが酸素原子であり； R^1 が $C_1 - C_6$ アルキル基であり； R^2 及び R^3 が独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル基であり；又は R^2 及び R^3 がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジニル基を形成し； R^4 、 R^6 及び R^7 が独立して、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり；そして R^5 及び R^8 が水素原子である；

(E) - A - B - が - $CH_2 - O -$ であり；Xが酸素原子であり； R^1 が $C_1 - C_6$ アルキル基であり； R^2 及び R^3 が独立して $C_1 - C_6$ アルキル基であり； R^4 、 R^6 及び R^7 が独立して、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり；そして R^5 及び R^8 が水素原子である、
式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩（それぞれ本明細書中に記載される）である。

【0030】

本発明の一実施態様は、以下からなる群より選択される化合物を提供する：

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド；

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール；

4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド；

又はその薬学的に許容しうる塩。

【0031】

本発明の別の実施態様は、以下からなる群より選択される化合物を提供する：

(-) - 4 - [(4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド；

(-) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール；

(-) - 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド；

又はその薬学的に許容しうる塩。

【0032】

式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩には、その酸付加塩及び塩基塩（二塩を含む）が含まれる。

【0033】

適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、サイクラミン酸塩（cyclamate）、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩（naphthylate）、2 - ナブシル酸塩（napsylate）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びキシナホ酸塩（xinofoate）が挙げられる。

【0034】

塩基付加塩としては、アルカリ金属塩、例えばリチウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩及びマグネシウム塩；アンモニウム塩；有機塩基塩、例えばトリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩及びシクロヘキシルアミン塩などが挙げられる。好ましい塩は、アルカリ金属塩であり、そしてより好ましい塩はナトリウム塩である。

【0035】

適切な塩の概説については、Stahl及びWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照のこと。式(I)の化合物の薬学的に許容しうる塩は、必要に応じて、式(I)の化合物の溶液と所望の酸または塩基を合わせて混合することによって、容易に調製され得る。その塩を溶液から析出させて、濾過によって集めるか、溶媒の蒸発によって回収し得る。塩のイオン化度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで様々である。

10

【0036】

その式(I)の化合物の薬学的に許容しうる塩は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方を含む。本明細書では、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物及び1またはそれ以上の薬学的に許容できる溶媒分子（例えばエタノール）を含む分子複合体を表すように使用される。溶媒が水である場合は、用語「水和物」が用いられる。

【0037】

本発明による薬学的に許容しうる溶媒和物としては、結晶化の溶媒が同位体置換され得る（例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSO）、水和物および溶媒和物が挙げられる。

20

【0038】

クラスレート、薬物-ホスト包接錯体（上述の溶媒和物とは対照的に、薬物及びホストは化学量論量または非化学量論量で存在する）のような複合体は本発明の範囲内に含まれる。化学量論量でも非化学量論量でもよい2つ又はそれ以上の有機及び/又は無機の成分を含有する薬物の複合体も含まれる。生じた複合体は、イオン化していても、部分的にイオン化していても、非イオン化でもよい。このような複合体の概説については、Haleblia nによるJ Pharm Sci、64 (8)、1269-1288 (August 1975)を参照のこと。

【0039】

式(I)の化合物は、1つ又はそれ以上の結晶形で存在し得る。これらの多形（それらの混合物を含む）も本発明の範囲内に含まれる。

30

【0040】

1つ又はそれ以上の不斉炭素原子を含有する式(I)の化合物は、2つ又はそれ以上の立体異性体として存在し得る。

【0041】

1つより多くの種類の異性を示す化合物を含む式(I)の化合物の全ての立体異性体、及びそれらの1つ又はそれ以上の混合物が、本発明の範囲内に含まれる。

【0042】

本発明は、1つ又はそれ以上の原子が、同じ原子番号を有するが原子量又は質量数が通常自然に見いだされる原子量又は質量数と異なる原子で置き換えられた、全ての薬学的に許容しうる同位体標識された式(I)の化合物を含む。

40

【0043】

本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例としては、水素の同位体（例えば²H及び³H）、炭素の同位体（例えば¹¹C、¹³C及び¹⁴C）、塩素の同位体（例えば³⁶Cl）、フッ素の同位体（例えば¹⁸F）、ヨウ素の同位体（例えば¹²³I及び¹²⁵I）、窒素の同位体（例えば¹³N及び¹⁵N）、酸素の同位体（例えば¹⁵O、¹⁷O及び¹⁸O）、リンの同位体（例えば³²P）、及び硫黄の同位体（例えば³⁵S）が挙げられる。

【0044】

式(I)の特定の同位体で標識した化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び/又は基質の組織分布研究において有用である。放射同位体のトリチウム（すなわち³H）及び炭素-14（すなわち¹⁴C）は、それらの組み込みの容易さ及び容易な検出手

50

段を考慮してこの目的のために特に有用である。

【 0 0 4 5 】

より重い同位体（例えば重水素、すなわち ^2H ）での置換は、より高い代謝安定性、例えば、増加したインビボ半減期又は減少した投薬所要量から生じる特定の治療的有利性をもたらし得、そしてそれ故いくつかの状況では好ましいかもしれない。

【 0 0 4 6 】

陽電子放出同位体（例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N ）での置換は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（Positron Emission Topography）(PET)研究において有用であり得る。

【 0 0 4 7 】

同位体で標識された式(I)の化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技術、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して添付の実施例及び製造において記載される方法と類似の方法により製造することができる。

【 0 0 4 8 】

式(I)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内である。従って、それ自体ほとんど又は全く薬理活性を有さないかもしれない式(I)の化合物の特定の誘導体は、体内又は身体上に投与された場合に、例えば、加水分解切断により所望の活性を有する式(I)の化合物に変換され得る。このような誘導体は「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Pro - drugs as Novel Delivery Systems、Vol. 14、ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella)及びBioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987 (ed. E B Roche、American Pharmaceutical Association)に見られ得る。

【 0 0 4 9 】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式(I)の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、Design of Prodrugs by H Bundgaard (Elsevier、1985)に記載されるように当業者に「プロ部分 (pro - moieties)」として知られる特定の部分と置き換えることにより製造することができる。

【 0 0 5 0 】

本発明によるプロドラッグのいくつかの例としては：

(i) 式(I)の化合物がアルコール官能基(-OH)を含む場合、ヒドロキシ基がインビボでヒドロキシ基に変換可能な部分で置き換えられた化合物。上記インビボでヒドロキシ基に変換可能な部分は、例えば加水分解及び/又は酵素（例えばエステラーゼ）によりヒドロキシル基に転換可能な部分を意味する。上記部分の例としては、限定されないが、インビボで容易に加水分解され得るエステル基及びエーテル基が挙げられる。ヒドロキシ基の水素をアシルオキシアルキル、1-(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル、フタリジル及びアシルオキシアルキルオキシカルボニル、例えばピバロイルオキシメチルオキシカルボニルで置換された部分が好ましい。

(ii) 式(I)の化合物がアミノ基を含有する場合、適切な酸ハロゲン化物又は適切な酸無水物と反応させることにより製造されるアミド誘導体がプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミド誘導体は、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ などである。

【 0 0 5 1 】

前述の例及び他の種類のプロドラッグの例による置換基 (replacement groups) のさらなる例は、前述の参考文献において見られ得る。

【 0 0 5 2 】

式(I)の全ての化合物は、以下に示される一般的方法において記載される手順若しくは実施例の項及び製造の項において記載される特定の方法、又はそれらの慣例的な改変により製造することができる。本発明はまた、式(I)の化合物を製造するためのこれらの方法において使用されるあらゆる新規な中間体に加えて、式(I)の化合物を製造するためのこれらの方法の1つ又はそれ以上のいずれも包含する。

【 0 0 5 3 】

一般的合成

本発明の化合物は、この種類の化合物の製造について周知の様々な方法により、例えば以下の方法 A ~ B に示されるようにして製造され得る。

【 0 0 5 4 】

以下の一般的合成における全ての出発物質は、市販のものでも、以下の方法 C ~ D 又は当業者に公知の従来の方法、例えば WO 2000078751 及び WO 2004054984 (これらの開示は参照により本明細書に加入される) により得てもよい。

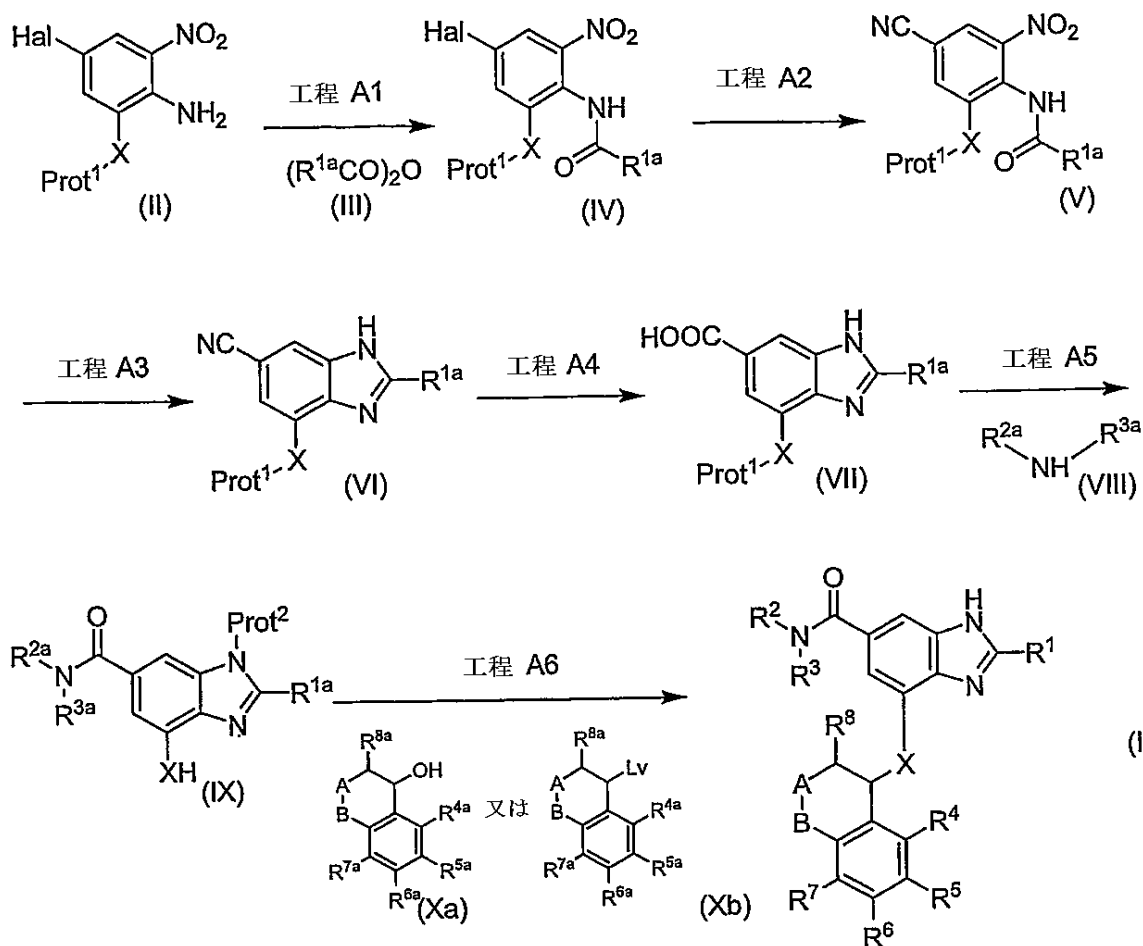
【 0 0 5 5 】

方法 A

これは、式 (I) の化合物の製造を例示する。

反応スキーム A

【 化 2 】



【 0 0 5 6 】

反応スキーム A において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及び B はそれぞれ上で定義されたとおりであり；Hal はハロゲン原子、好ましくは臭素原子であり；Prot¹ はヒドロキシ - 保護基又はアミノ - 保護基であり；Prot² は窒素 - 保護基であり；Lv は脱離基であり；R^{1a} は、上で定義された R¹、又はヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R¹ であり；R^{2a} は、上で定義された R²、ヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R²、又はアミノ基若しくは C₁ - C₆ アルキルアミノ基がアミノ - 保護基で保護された R² であり；R^{3a} は、上で定義された R³、ヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R³、又はアミノ基若しくは C₁ - C₆ アルキルアミノ基がアミノ - 保護基で保護された R³ であり；R^{4a} は、上で定義された R⁴ 又はヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R⁴ であり；R^{5a} は、上で定義された R⁵ 又はヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R⁵ であり；R

R^{6a} は、上で定義された R^6 又はヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R^6 であり； R^{7a} は、上で定義された R^7 又はヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R^7 であり； R^{8a} は、上で定義された R^8 又はヒドロキシ基がヒドロキシ - 保護基で保護された R^8 であり；そして同じことが本明細書以後において適用される。

【0057】

用語「脱離基」は、本明細書で使用される場合、求核性基（例えばヒドロキシ基又はアミン）により置換され得る基を示し、そしてこのような脱離基の例としては、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、ハロゲノアルキルスルホニルオキシ基及びフェニルスルホニルオキシ基が挙げられる。これらのうち、臭素原子、塩素原子、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基及び4 - メチルフェニルスルホニルオキシ基が好ましい。

10

【0058】

用語「ヒドロキシ - 保護基」は、本明細書で使用される場合、種々の手段（例えば水素添加分解、加水分解、電気分解又は光分解）により切断されてヒドロキシ基を生じ得る保護基を示し、そしてこのようなヒドロキシ - 保護基は、T. W. Greene et al. 編、Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999)に記載される。例えば、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、トリ - $C_1 - C_4$ アルキルシリル又はトリ - $C_1 - C_4$ アルキルアリールシリル基、及び $C_1 - C_4$ アルコキシ - $C_1 - C_4$ アルキル基。適切なヒドロキシ - 保護基としては、アセチル及びtert - ブチルジメチルシリルが挙げられる。

20

【0059】

用語「アミノ保護基又は窒素保護基」は、本明細書で使用される場合、種々の手段（例えば、水素添加分解、加水分解、電気分解又は光分解）により切断されてアミノ基を生じ得る保護基を示し、そしてこのようなアミノ保護基又は窒素保護基は、T. W. Greene et al. 編、Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999)に記載される。例えば、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_4$ アルキルカルボニル、トリ - $C_1 - C_4$ アルキルシリル、フェニルスルホニルオキシ基又はアラキル基。適切なアミノ保護基又は窒素保護基としては、ベンジル、tert - ブトキシカルボニル及びトルエンシルホニルが挙げられる。

30

【0060】

(工程A1)

この工程において、化合物(IV)は、式(II)の化合物（これは市販されているか、又はWO 2004054984に記載される方法により製造され得る）のアミノ基と、酸無水物(III)とのアミド形成により製造される。

【0061】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；カルボン酸類、例えば酢酸、ギ酸、プロパン酸；これらの溶媒のうち、酢酸又は溶媒の無い場合の反応が好ましい。

40

【0062】

この反応は、塩基の存在下で行っても、塩基無しで行ってもよい。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 -

50

ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、2,6 - ジ(tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N,N - ジメチルアニリン、N,N - ジエチルアニリン、1,5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ - 5 - エン(DBN)、1,4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)及び1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(DBU)が挙げられる。これらのうち、塩基の無い場合の反応が好ましい。

【0063】

この反応は酸の存在下で行われ得る。同様に、使用される酸の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの酸もここでは等しく使用され得る。このような酸の例としては：酸類、例えば塩酸、硫酸又は臭化水素酸；スルホン酸類、例えばメタンスルホン酸又はトルエンスルホン酸が挙げられる。これらのうち、硫酸が好ましい。

10

【0064】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約100 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分 ~ 約24時間の期間で通常充分である。

【0065】

(工程A2)

20

この工程において、式(V)の化合物は、式(IV)の化合物のハロゲン原子を金属シアン化物を用いて置換することにより製造される。

【0066】

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド、1 - メチルピロリジン - 2 - オン及びヘキサメチルリン酸トリアミドが挙げられる；これらの溶媒のうち、N,N - ジメチルホルムアミドが好ましい。

30

【0067】

この反応は、金属シアン化物試薬の存在下で行われる。使用される金属シアン化物試薬の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用される金属シアン化物試薬が、ここでは等しく使用され得る。このような金属シアン化物試薬の例としては：シアン化亜鉛(II)、シアン化銅(I)、シアン化カリウム及びシアン化ナトリウム；これらのうち、シアン化亜鉛(II)が好ましい。

【0068】

この反応は、パラジウム触媒の存在下またはパラジウム触媒なしで行われる。使用されるパラジウム触媒の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるパラジウム触媒がここではいずれも等しく使用され得る。このようなパラジウム触媒の例としては：パラジウム金属、塩化パラジウム、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム、塩化アリルパラジウム、二塩化[1,2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム、二塩化ビス(トリ - o - トリルホスフィン)パラジウム、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、又はリガンドをこれらの反応溶液に加えることにより溶液中で生成される触媒が挙げられる。反応溶液に加えられるリガンドは、リンリガンド、例えばトリフェニルホスフィン、1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(2 - ジフェニルホスフィ

40

50

ノフェニル)エーテル、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフトール、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、トリ-*o*-トリルホスフィン、2-ジフェニルホスフィノ-2'-メトキシ-1,1'-ビナフチル又は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルであり得る。これらのうち、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムが好ましい。

【0069】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約50～約150の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分～約24時間の期間で通常充分である。

10

【0070】

この反応において、反応を加速するためにマイクロ波を使用することができる。封管でマイクロ波を使用する場合、反応温度は約50～約180であり得、そして反応時間は約5分～約12時間で通常充分である。

【0071】

(工程A3)

この工程において、式(VI)の化合物は式(V)の化合物の還元及び環化により製造される。

20

【0072】

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；これらの溶媒のうち、溶媒無しでの反応又はエタノールが好ましい。

30

【0073】

この反応は、還元剤の存在下で行われる。同様に、使用される還元剤の性質には特に制限はなく、そしてこの種類の反応において一般的に使用されるいずれの還元剤もここでは等しく使用され得る。このような還元剤の例としては：金属（例えば亜鉛又は鉄）と酸（例えば塩酸、酢酸及び酢酸-塩化アンモニウム錯体）との組み合わせが挙げられる。これらのうち、鉄と酢酸の組み合わせが好ましい。

【0074】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約150の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分～約24時間の期間で通常充分である。

40

【0075】

(工程A4)

この工程において、化合物(VII)は、塩基又は酸を用いた式(VI)の化合物のシアニド基の加水分解により製造される。

【0076】

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるなら

50

ば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；水；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらの溶媒うち、エチレングリコールが好ましい。

【0077】

この反応は、塩基の存在下で行われ得る。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。これらのうち、水酸化カリウムが好ましい。

10

【0078】

この反応は酸の存在下で行われ得る。同様に、使用される酸の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの酸もここでは等しく使用され得る。このような酸の例としては：カルボン酸類、例えば酢酸又はプロピオン酸；酸類、例えば塩酸、硫酸又は臭化水素酸が挙げられる。これらのうち、塩酸が好ましい。

20

【0079】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約150の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約60分～約24時間の期間で通常充分である。

【0080】

この反応において、反応を加速するためにマイクロ波を使用することができる。封管でマイクロ波を使用する場合、反応温度は約50～約180であり得、そして反応時間は約5分～約12時間で通常充分である。

30

【0081】

(工程A5)

この工程において、化合物(IX)は、式(VIII)の化合物(これは市販されているか、又はJ. Org. Chem., 5935 (1990)及びCanadian Journal of Chemistry, 2028 (1993)に記載される)を用いた式(VII)のアミド化、続いて保護基2(Prot²)の導入及び保護基1(Prot¹)の脱保護により製造される。あるいは式(IX)の化合物は、以下の方法Eにより製造され得る。

【0082】

この反応は通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2-ジクロロエタン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

40

【0083】

この反応は、塩基の存在下で行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限は

50

なく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、2,6 - ジ(tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N,N - ジメチルアニリン、N,N - ジエチルアニリン、DBN、DABCO及びDBUが挙げられる。これらのうち、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

【0084】

この反応は、縮合剤の存在下で行われる。同様に、使用される縮合剤の性質に特に制限はなく、そしてこの種類の反応において一般的に使用されるいずれの縮合剤もここでは等しく使用され得る。このような縮合剤の例としては：ハロゲン化2 - ハロ - 1 - 低級アルキルピリジニウム、例えばヨウ化2 - クロロ - 1 - メチル (methy) ピリジニウム及び2 - ブロモ - 1 - エチルピリジニウム テトラフルオロボレート (BEP) ; ジアリアルホスホリルアジド類 (phosphorylazides) 、例えばジフェニルホスホリルアジド (DPPA) ; クロロホルメート類、例えばクロロギ酸エチル及びクロロギ酸イソブチル ; ホスホロシアニデート類、例えばジエチルホスホロシアニデート (DEPC) ; イミダゾール誘導体、例えばN,N' - カルボニルジイミダゾール誘導体 (CDI) ; カルボジイミド誘導体、例えばN,N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 及び1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) ; イミニウム塩、例えば、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1,1,3,3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 及びテトラメチルフルオロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェート (TFFH) ; 及びホスホニウム塩、例えば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 (BOP) 及びブromo - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBrop) が挙げられる。これらのうち、EDCI 又は HBTU が好ましい。

【0085】

4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP)、及び1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) のような試薬がこの工程に使用され得る。これらのうち、HOBt が好ましい。

【0086】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約 0 ~ 約 80 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約 30 分 ~ 約 48 時間の期間で通常充分である。

【0087】

(窒素 - 保護基 Prot²の導入)

この反応は、T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 369 - 453, (1999) (この開示は、参照により本明細書に加入される) により詳細に記載される。以下はアルコキシカルボニル又はアリールスルホニルの保護基を含む典型的な反応を例示する。

【0088】

上記の反応において使用可能な窒素 - 保護基のハロゲン化物又は無水物の例としては、4 - メチルフェニルスルホニルクロリド、フェニルスルホニルクロリド又はジ - tert - ブチル - ジカーボネートが挙げられ ; これらのうち、4 - メチルスルホニルクロリド又はジ - tert - ブチル - ジカーボネートが好ましい。

【0089】

適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン ; エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン ; 芳香族炭化水素、例えばベンゼ

10

20

30

40

50

ン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、エチレングリコール及びブタノール；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、N,N - ジメチルホルムアミドが好ましい。

【0090】

このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムtert - ブトキシド；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム；アルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム及び炭酸水素カリウム；アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、2,6 - ジ(tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N,N - ジメチルアニリン、N,N - ジエチルアニリン、DBN、DABCO及びDBU；アルカリ金属アミド類、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(トリメチルシリル)アミド；又はそれらの混合塩基が挙げられる。これらのうち、水素化ナトリウム又はトリエチルアミンが好ましい。

【0091】

(Prot¹の脱保護)

この反応は通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール及びブタノール；カルボン酸、例えば酢酸又はギ酸が挙げられる；これら溶媒のうち、酢酸又はテトラヒドロフランが好ましい。

【0092】

この反応は、水素ガス下においてパラジウム触媒の存在下で行われる。使用されるパラジウム触媒の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるパラジウム触媒がここではいずれも等しく使用され得る。このようなパラジウム触媒の例としては：パラジウム金属、パラジウム - 炭素、水酸化パラジウムが挙げられ、これらのうち、パラジウム - 炭素又は水酸化パラジウムが好ましい。

【0093】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約100 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分 ~ 約24時間の期間で通常充分である。

【0094】

(工程A6)

この工程において、化合物(I)は、式(IX)の化合物と式(Xa)の化合物とのカップリング反応(A6 - a)により、又は同じ出発物質及び式(Xb)の化合物を使用する置換反応(A6 - b)により製造されるが、ただしXがNHである場合、方法A6 - bのみが利用可能である。式(Xa)及

び(Xb)の化合物は市販されているか、又は以下の方法C、D若しくはSynthesis 595 (1983)に記載される方法により製造され得る。

【0095】

(A6 - a)カップリング反応

この反応は通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、テトラヒドロフラン又はトルエンが好ましい。

【0096】

この反応は、縮合剤の存在下で行われる。同様に、使用される縮合剤の性質に特に制限はなく、そしてこの種類の反応において一般的に使用されるいずれの縮合剤もここでは等しく使用され得る。このような縮合剤の例としては：アゾジカルボン酸ジ - 低級アルキルエステル類、例えばアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) 及びアゾジカルボン酸ジ - tert - ブチル (DTAD)；アゾジカルボキサミド類、例えばN,N,N',N' - テトライソプロピルアゾジカルボキサミド (TIPA)、1,1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン (ADDP) 及びN,N,N',N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド (TMAD)；ホスホラン類、例えば(シアノメチレン)トリブチルホスホラン (CMBP) 及び(シアノメチレン)トリメチルホスホラン (CMMP) が挙げられる。これらのうち、DIAD又はADDPが好ましい。

【0097】

ホスフィン試薬（例えばトリフェニルホスフィン、トリメチルホスフィン及びトリブチルホスフィン）は、この工程に使用され得る。これらのうち、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンが好ましい。

【0098】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約120 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約60分 ~ 約48時間の期間で通常充分である。

【0099】

(A6 - b)置換反応

この反応は通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素および1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエンおよびニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミドおよびヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノールおよびブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；ケトン類、例えばアセトン及びジエチルケトン；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらの溶媒のうち、N,N - ジメチルアセトアミドまたはアセトンが好ましい。

【0100】

この反応は、塩基の存在下又は塩基なしで行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムtert-ブトキシド；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム；アルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム及び炭酸水素カリウム；アミン類、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、DBN、DABCO及びDBU；アルカリ金属アミド類、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。これらのうち、水素化ナトリウム又は炭酸カリウムが好ましい。

10

【0101】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約100の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分～約24時間の期間で通常充分である。

20

【0102】

(Prot²の脱保護)

この脱保護反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2-ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；水；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらの溶媒のうち、メタノール、テトラヒドロフラン、水、又はそれらの混合溶媒が好ましい。

30

【0103】

この反応は、塩基の存在下で行われ得る。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。これらのうち、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムが好ましい。

40

【0104】

脱保護反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約100の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時

50

間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分～約24時間の期間で通常充分である。

【0105】

(ヒドロキシ - 保護基の脱保護)

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{8a} が保護されたヒドロキシ基を有する場合、脱保護反応を後で行ってヒドロキシ基を生じる。この反応は、T. W. Greene et al.により、Protective Groups in Organic Synthesis、369 - 453、(1999) (この開示は参照により本明細書に加入される) に詳細に記載される。以下に保護基 tert - ブチルジメチルシリルを含む典型的な反応を例示する。

10

【0106】

ヒドロキシ基の脱保護は、酸、例えば酢酸、フッ化水素、フッ化水素 - ピリジン錯体、又はフッ化物イオン、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)を用いて行われる。

【0107】

この脱保護反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：アルコール、例えばメタノール、エタノールまたはそれらの混合溶媒が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0108】

この脱保護反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約100の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分～約24時間の期間で通常充分である。

【0109】

方法B

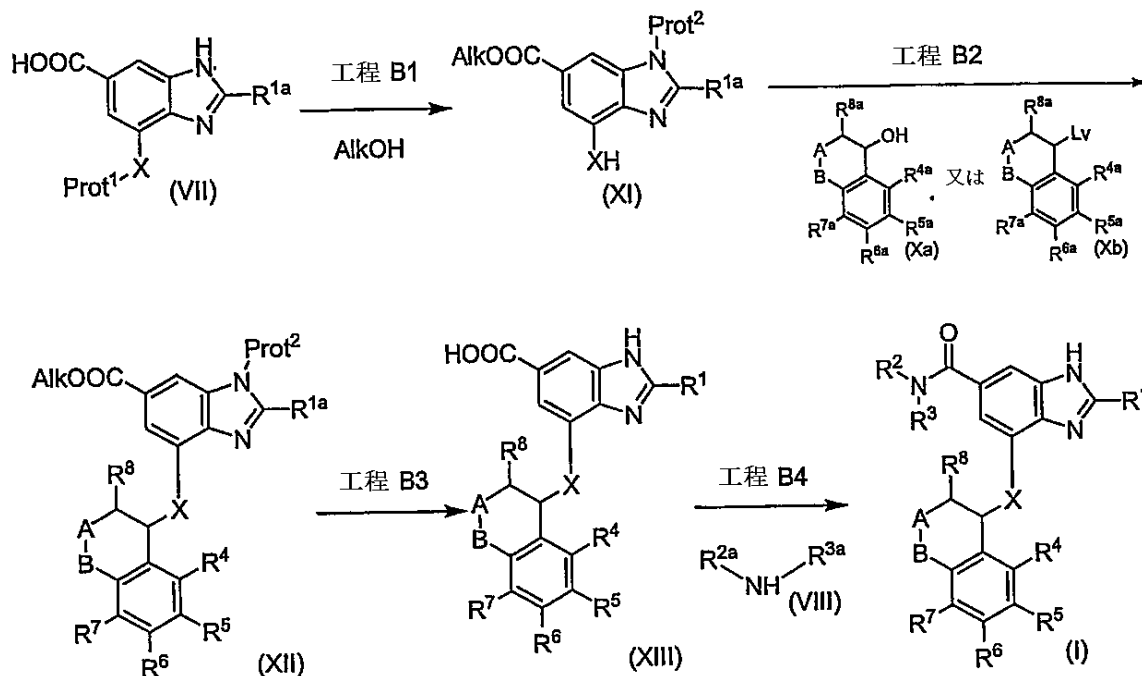
これは式(I)の化合物の製造を説明する。

30

【0110】

反応スキームB

【化 3】



反応スキーム B において、AlkはC₁ - C₆アルキル基、好ましくはメチル基であり、そして同じことが本明細書以後において適用される

【 0 1 1 1 】

(工程B1)

この工程において、式(XI)の化合物は、式(VII)の化合物の(これは方法 A の工程A4により製造され得る)、対応するアルコールを用いたエステル化、続いてProt²の導入及びProt¹の脱保護により製造される。保護基の導入及び脱保護は、方法 A の工程A5において記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【 0 1 1 2 】

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；ケトン類、例えばアセトン及びジエチルケトンが挙げられる；これらの溶媒のうち、溶媒のない場合の反応が好ましい。

【 0 1 1 3 】

この反応は酸の存在下で行われ得る。同様に、使用される酸の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの酸もここでは等しく使用され得る。このような酸の例としては：酸類、例えば塩酸、硫酸又は臭化水素酸；スルホン酸類、例えばメタンスルホン酸又はトルエンスルホン酸；酸塩化物、例えば塩化オキサリル又は塩化チオニル。これらのうち、塩酸又は塩化チオニルが好ましい。

【 0 1 1 4 】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約 0 ~ 約120 の温度で行うことが都合がよいと本発明者らは考える。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で

行われるならば、約5分～約24時間の期間で通常充分である。

【0115】

(工程B2)

この工程において、化合物(XII)は、式(XI)の化合物と式(Xa)又は(Xb)の化合物(これは市販されているか、又は以下の方法C、D若しくはSynthesis 595 (1983)に記載される方法により製造され得る)との反応により製造される。この反応は、方法Aの工程A6に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0116】

(工程B3)

この工程において、化合物(XIII)は、式(XII)の化合物の加水分解により製造される。この反応は、方法Aの工程A4に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0117】

(工程B4)

この工程において、化合物(I)は式(VIII)の化合物を用いた式(XIII)の化合物のアミド化により製造される。この反応は、方法Aの工程A5において記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0118】

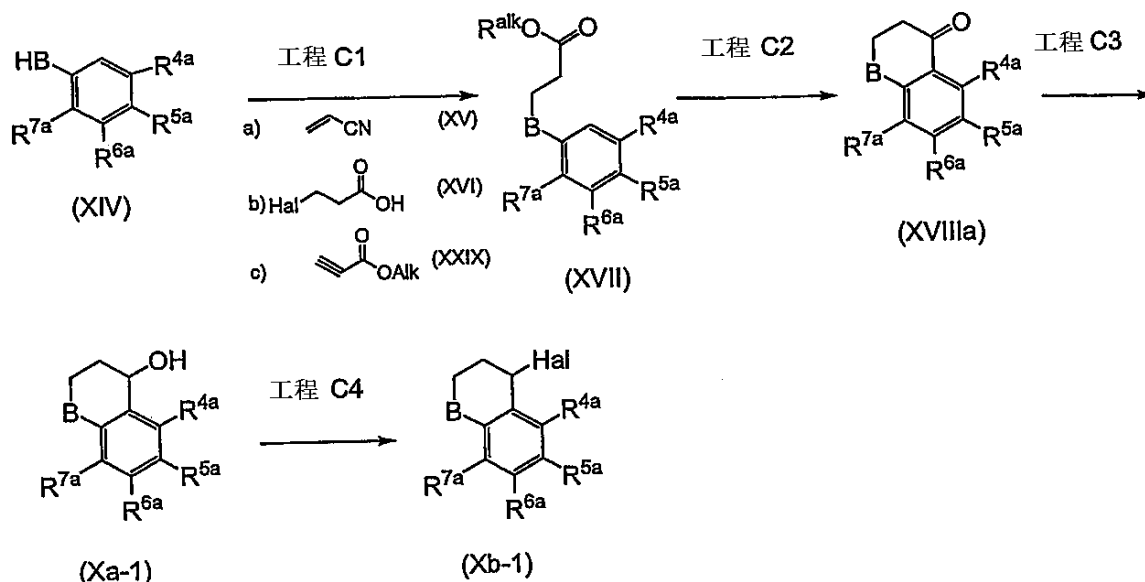
方法C

これはAがCH₂である式(Xa-1)及び(Xb-1)の化合物の製造を説明する。

【0119】

反応スキームC

【化4】



反応スキームCにおいて、Halはハロゲン原子であり、R^{alk}は水素原子又はC₁-C₆アルキル基であり、そして同じことが本明細書以後において適用される。

【0120】

(工程C1)

この工程において、式(XVII)の化合物は式(XIV)の化合物と式(XV)の化合物とのマイケル反応(C1-a)により、式(XIV)の化合物と式(XVI)の化合物とのアルキル化反応(C1-b)により、又は式(XIV)の化合物と式(XXIX)の化合物とのカップリング反応(C1-c)、続いて水素添加(C1-d)により製造される。式(XIV)、(XV)、(XVI)及び(XXIX)の化合物は市販されている。

【0121】

(C1-a) マイケル反応

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下又は溶媒無しでなされる。反応又は含ま

10

20

30

40

50

れる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、溶媒無しでの反応が好ましい。

【0122】

この反応は塩基の存在下で行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムtert-ブトキシド；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム；アミン類、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、DBN、DABCO、DBU及び水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム；アルカリ金属アミド類、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。これらのうち、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム又はナトリウムメトキシドが好ましい。

【0123】

この反応は、広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約20～約120の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間

【0124】

上記手順の後、加水分解は、溶媒に酸を加えて式(XIV)の化合物を生じることにより行われ、そして通常の加水分解条件で行ってもよい。酸には、例えば、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸及び硫酸が含まれ得る。これは好ましくは塩酸である。溶媒には、例えば、水；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール及びtert-ブタノール；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジメトキシメタン及びジオキサン；又はこれらの混合溶媒が含まれ得る。これは好ましくは水である。反応温度は出発化合物、試薬及び溶媒によって変わるが、通常は20～還流温度である。反応時間は、出発化合物、試薬、溶媒及び反応温度によって変わるが、通常60分～24時間である。

【0125】

(C1-b)アルキル化反応

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例

えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；ケトン類、例えばアセトン及びジエチルケトン；水；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、水が好ましい。

【0126】

この反応は、塩基の存在下で行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムtert - ブトキシド；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム；アルカリ金属アミド類、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。これらのうち、水酸化ナトリウムが好ましい。

【0127】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約20 ~ 約100 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約60分 ~ 約24時間の期間で通常充分である。

【0128】

(C1 - c) カップリング反応

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N,N - ジメチルアニリン及びN,N - ジエチルアニリン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；並びにケトン類、例えばアセトン及びジエチルケトンが挙げられる。

【0129】

これらの溶媒のうち、アセトニトリル及びテトラヒドロフランが好ましい。

【0130】

この反応は、塩基の存在下で行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムt - ブトキシド；アルカリ金属炭酸塩、例

例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム；アルカリ金属炭酸水素塩、例えば炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム及び炭酸水素カリウム；アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン及びDBU；並びにフッ化テトラアルキルアンモニウム、例えばフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム(TBAF)が挙げられる。これらうち、TBAFが好ましい。

【0131】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約100 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間
10
もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約5分 ~ 約72時間の期間で通常充分である。

【0132】

(C1 - d) 水素添加

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：芳香族炭化水素、例えばトルエン；アルコール類、例えばメタノール及びエタノール；並びにカルボン酸類、例えば酢酸が挙げられる。これらの溶媒のうち、アルコール類及びカルボン酸類が好ましい。
20

【0133】

この反応は、水素雰囲気下で触媒の存在下で行われる。使用される触媒の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用される触媒がここではいずれも等しく使用され得る。このような触媒の例としては：炭素担持パラジウム、水酸化パラジウム、白金及びラネーニッケルが挙げられる。これらの触媒のうち、炭素担持パラジウムが好ましい。

【0134】

(反応スキームCにおける置換基「Hal」の)水素化脱ハロゲン化が重大な問題である場合、この反応は使用される触媒の活性を低減する添加剤の存在下で行われ得る。この添加剤は、触媒に対してある程度の毒性効果を示すことが知られている物質より選択される。このような添加剤の例としては：ハロゲン化物イオン源、例えば臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム及び臭化ナトリウム；並びにスルホキシド類、例えばジメチルスルホキシドが挙げられる。これらのうち、臭化ナトリウムが好ましい。
30

【0135】

この反応は、広範囲の圧力で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい圧力は、出発物質、及び溶媒の性質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を1 atm ~ 約10 atmの圧力で行うことが都合がよい。この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒及び出発物質の性質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約50 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に水素の圧力、反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。
40
。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分 ~ 約12時間の期間で通常充分である。

【0136】

ヒドロキシ - 保護基の導入

ヒドロキシ基を有する式(Xa - 1)又は(Xb - 1)の化合物の場合、必要ならば、この反応をヒドロキシ基を保護することにより達成し得る。

【0137】

ヒドロキシ - 保護基の導入は、ヒドロキシ基により影響を受ける反応の前の適切な工程
50

で行うことができる。

【0138】

この反応は、T. W. Greene et al.により、Protective Groups in Organic Synthesis、369 - 453、(1999) (この開示は参照により本明細書に加入される) に詳細に記載される。以下に保護基tert - ブチルジメチルシリルを含む典型的な反応を例示する。

【0139】

例えば、ヒドロキシ - 保護基が「tert - ブチルジメチルシリル」である場合、この工程は、所望のヒドロキシ - 保護基のハロゲン化物と、不活性溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより行われる。

【0140】

適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、テトラヒドロフラン又はN,N - ジメチルホルムアミドが好ましい。

【0141】

上記反応において使用可能なヒドロキシ - 保護基のハロゲン化物の例としては、塩化トリメチルシリル、塩化トリエチルシリル、塩化tert - ブチルジメチルシリル、臭化tert - ブチルジメチルシリル、塩化アセチルが挙げられ、塩化アセチルが好ましい。

【0142】

塩基の例としては、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウム、並びに有機アミン類、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、イミダゾール、4 - ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、コリジン、DBN及びDBUが挙げられる。これらから、トリエチルアミン、イミダゾール、又はピリジンが好ましい。有機アミンを液体形態で使用する際、これを大過剰で利用した場合に溶媒としても役立つ。

【0143】

反応温度は出発化合物、ハロゲン化物及び溶媒の性質によって異なるが、通常は0 ~ 80 の範囲(好ましくは0 ~ 30)である。反応時間は反応温度などによって異なるが、10分から2日(好ましくは30分から1日)の範囲である。

【0144】

(工程C2)

この工程において、式(XVIIIa)の化合物は、ハロゲン化(C2 - b)後のフリーデル・クラフツ反応(C2 - a)、又は R^{alk} が水素原子である場合の式(XVII)の化合物の環化(C2 - c)、又は R^{alk} が $C_1 - C_6$ アルキル基である場合の式(XVII)の化合物の酸性環化(C2 - d)により製造される。

【0145】

(C2 - a) フリーデル・クラフツ反応

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下又は溶媒無しでなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,1,2,2 - テトラクロロエタン(tetrachloroethane)及び1,2 - ジクロロエタン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；二硫化炭素；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、ジクロロメタン又は二硫化炭素が好ましい。

【0146】

この反応は酸の存在下で行われ得る。同様に、使用される酸の性質には特に制限はなく

10

20

30

40

50

、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの酸もここでは等しく使用され得る。このような酸の例としては：ルイス酸、例えば BF_3 、 AlCl_3 、 AlBr_3 、 FeCl_3 、 AgCl 、 ZnI_2 、 ZnCl_2 、 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 及び SnCl_4 が挙げられる。これらのうち、 AlCl_3 が好ましい。

【0147】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約150の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分～約24時間の期間で通常充分である。

10

【0148】

(C2 - b) ハロゲン化

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アミン類、例えばニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、1,2 - ジクロロエタン又はジクロロメタンが好ましい。

20

【0149】

この反応は、ハロゲン化剤の存在下で行われる。同様に、使用されるハロゲン化剤の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれのハロゲン化剤もここでは等しく使用され得る。このようなハロゲン化剤の例としては：塩化チオニル、塩化オキサリル及びオキシ塩化リンが挙げられる。これらのうち、塩化チオニルが好ましい。

【0150】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約80の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分～約8時間の期間で通常充分である。

30

【0151】

(C2 - c) 環化

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下又は溶媒無しでなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、ジクロロメタン又は無溶媒が好ましい。

40

【0152】

この反応は酸の存在下で行われ得る。同様に、使用される酸の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの酸もここでは等しく使用され得る。このような酸の例としては：酸類、例えば塩酸、硫酸、又は臭化水素酸；酸類、例えば

50

トリフルオロ酢酸、又はポリリン酸が挙げられる。これらのうち、ポリリン酸が好ましい。

【0153】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約20 ~ 約150 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分 ~ 約24時間の期間で通常充分である。

【0154】

(C2 - d) 酸性環化

この反応は、通常そして好ましくは酸の存在下でなされ、この酸は溶媒及び試薬として機能する。反応に対して不利な影響を及ぼさず、かつ基質を少なくともある程度まで溶解することができるならば、使用される酸の性質に特に制限はない。適切な酸の例としては：硫酸及びトリフルオロメタンスルホン酸が挙げられる。これらのうち、トリフルオロメタンスルホン酸が好ましい。

【0155】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約150 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分 ~ 約5時間の期間で通常充分である。

【0156】

(工程C3)

この工程において、化合物(Xa - 1)は、式(XVIIIa)の化合物のカルボニル基の還元により製造される。光学活性な還元剤を使用する場合、結果として生じる式(XVIIIa)の化合物は、光化学活性な化合物として得ることができる。

【0157】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール及びブタノール；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、メタノール又はテトラヒドロフランが好ましい。

【0158】

この反応は、還元剤の存在下で行われる。同様に、使用される還元剤の性質には特に制限はなく、そしてこの種類の反応において一般的に使用されるいずれの還元剤もここでは等しく使用され得る。このような還元剤の例としては：金属水素化ホウ素、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム；ヒドリド化合物、例えば水素化リチウムアルミニウム及び水素化ジイソブチルアルミニウム；及びボラン試薬、例えばボラン - テトラヒドロフラン錯体、ボラン - ジメチルスルフィド錯体(BMS)及び9 - ボラピシクロ[3,3,1]ノナン(9 - BBN)が挙げられる。これらのうち、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

【0159】

光学活性還元剤に関して、同様に、使用される還元剤の性質には特に制限はなく、そしてこの種類の反応において一般的に使用されるいずれの還元剤もここでは等しく使用され

10

20

30

40

50

得る。このような還元剤の例としては：(S)又は(R) - テトラヒドロ - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニル - 1H,3H - ピロロ[1,2 - c][1,3,2]オキサザボロール及びBMSの組み合わせ；光学活性ルテニウム触媒と水素ガスの組み合わせが挙げられる。光学活性ルテニウム触媒の例としては；ジクロロ[(S) - 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル][(S) - 1,1' - ビス(p - メトキシフェニル) - 2 - イソプロピル - 1,2 - エタンジアミン]ルテニウム(II)、ジクロロ[(R) - 2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル][(R) - 1,1' - ビス(p - メトキシフェニル) - 2 - イソプロピル - 1,2 - エタンジアミン]ルテニウム(II)が挙げられる。ルテニウム触媒は、触媒量のカリウムtert - ブトキシドの存在下で使用される。これらのうち、(S)又は(R) - テトラヒドロ - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニル - 1H,3H - ピロロ[1,2 - c][1,3,2]オキサザボロールとBMSとの組み合わせが好ましい

10

【0160】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0 ~ 約80 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分 ~ 約8時間の期間で通常充分である。

【0161】

(工程C4)

20

この工程において、式(Xb - 1)の化合物は、式(Xa - 1)の化合物のヒドロキシ基のハロゲン化により製造される。

【0162】

この反応は、通常かつ好ましくは溶媒の存在下又は溶媒無しでなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、そして試薬を少なくともある程度溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質には特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2 - ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、N,N - ジメチルアニリン及びN,N - ジエチルアニリン；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランが好ましい。

30

【0163】

この反応は、塩基の存在下で行われ得る。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アミン類、例えばN - メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルピペリジン、ピリジン、4 - ピロリジノピリジン、ピコリン、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、2,6 - ジ(tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン、キノリン、N,N - ジメチルアニリン、N,N - ジエチルアニリン、DBN、DABCO及びDBUが挙げられる。これらのうち、ピリジンが好ましい。

40

【0164】

この反応はハロゲン化剤の存在下で行われる。同様に、使用されるハロゲン化剤の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれのハロゲン化剤もここでは等しく使用され得る。このようなハロゲン化剤の例としては：塩化チオニル、

50

塩化オキサリル、五塩化リン及びオキシ塩化リンが挙げられる。これらのうち、塩化チオニルが好ましい。

【0165】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約100の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約10分～約8時間の期間で通常充分である。

【0166】

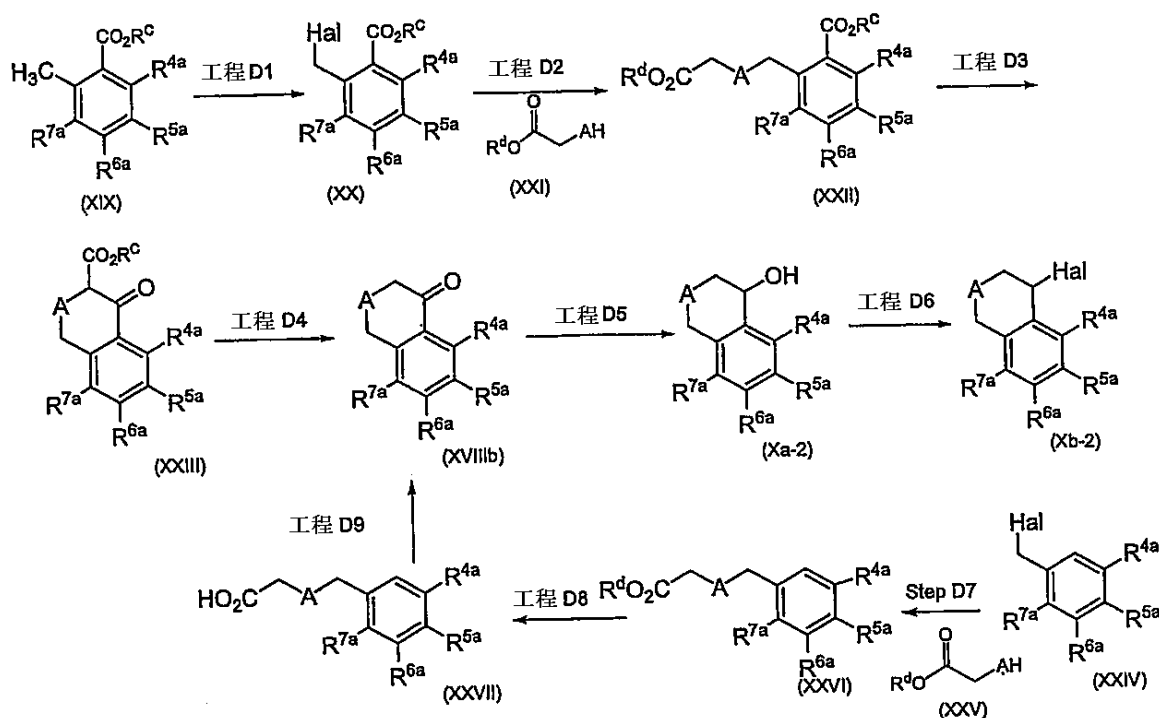
方法D

これはBがCH₂である式(Xa-2)及び(Xb-2)の化合物の製造を説明する。

【0167】

反応スキームD

【化5】



反応スキームDにおいて、R^c及びR^dは独立してC₁-C₆アルキル基を表す。

【0168】

(工程D1)

この工程において、式(XX)の化合物は式(XIX)の化合物のメチル基のハロゲン化により製造される。

【0169】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素及び1,2-ジクロロエタン；エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、四塩化炭素又は1,2-ジクロロエタンが好ましい。

【0170】

この反応は、ハロゲン化剤の存在下で行われる。同様に、使用されるハロゲン化剤の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれのハロゲン化剤もここでは等しく使用され得る。このようなハロゲン化剤の例としては：コハク酸イミド類、例えばN-プロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)；臭素が挙げられる。これらのうち、NBSが好ましい。

【0171】

試薬、例えば過酸化ベンゾイル及び2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)がこの工程に使用され得る。これらのうち、過酸化ベンゾイルが好ましい。

【0172】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約100の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分～約24時間の期間で通常充分である。

【0173】

(工程D2)

この工程において、式(XXII)の化合物は、式(XX)の化合物と式(XXI)の化合物（これは市販されている）とのエーテル形成反応により製造される。

【0174】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランが好ましい。

【0175】

この反応は塩基の存在下で行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド及びカリウムtert-ブトキシド；アルカリ金属アミド類、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。これらのうち、水素化ナトリウムが好ましい。

【0176】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約20～約150の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約60分～約48時間の期間で通常充分である。

【0177】

(工程D3)

この工程において、式(XXIII)の化合物は、式(XXII)の化合物の環化（ディークマン縮合）により製造される。

【0178】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール及びブタノール；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、トルエンが好ましい。

10

【0179】

この反応は塩基の存在下で行われる。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属、例えばリチウム及びナトリウム；アルカリ金属水素化物、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム；アルカリ金属アミド類、例えばリチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。これらのうち、ナトリウムが好ましい。

【0180】

20

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約0～約150の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約30分～約24時間の期間で通常充分である。

【0181】

(工程D4)

この工程において、式(XVIIb)の化合物は式(XXIII)の化合物の脱炭酸により製造される。

30

【0182】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；アルコール類、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール及びブタノール；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；スルホキシド類、例えばジメチルスルホキシド及びスルホラン；水；又はそれらの混合溶媒が挙げられる。これらのうち、エタノールが好ましい。

40

【0183】

この反応は塩基の存在下で行われ得る。同様に、使用される塩基の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの塩基もここでは等しく使用され得る。このような塩基の例としては：アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム；アルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。これらのうち、水酸化ナトリウムが好ましい。

【0184】

この反応は酸の存在下で行われ得る。同様に、使用される酸の性質には特に制限はなく

50

、この種類の反応において一般的に使用されるいずれの酸もここでは等しく使用され得る。このような酸の例としては：カルボン酸類、例えば酢酸又はプロピオン酸；酸類、例えば塩酸、硫酸、又は臭化水素酸が挙げられる。これらのうち、塩酸が好ましい。

【0185】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約20 ~ 約120 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約60分 ~ 約48時間の期間で通常充分である。

10

【0186】

(工程D5)

この工程において、式(Xa - 2)の化合物は式(XVIIb)の化合物の還元により製造される。この反応は方法Cの工程C3に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0187】

(工程D6)

この工程において、式(Xb - 2)の化合物は式(Xa - 2)の化合物のハロゲン化により製造される。この反応は、方法Cの工程C4に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。式(Xb - 2)の化合物がヒドロキシ基を有する場合、方法Dに記載されるドロキシ - 保護基を導入するための反応が適切な段階で適用される。

20

【0188】

(工程D7)

この工程において、式(XXVI)の化合物は式(XXIV)の化合物と式(XXV)の化合物（これは市販されている）とのエーテル形成反応により製造される。この反応は、方法Dの工程D2に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0189】

(工程D8)

この工程において、式(XXVII)の化合物は、式(XXIV)の化合物の加水分解により製造される。この反応は、方法Aの工程A4に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0190】

(工程D9)

この工程において、式(XVIIb)の化合物は、式(XXVII)の化合物の環化(D9 - a)により、又は酸ハロゲン化物の形成(D9 - b)、続いて式(XXVII)の化合物のフリーデルクラフツ反応(D9 - c)により製造される。この反応は方法Cの工程C2に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

30

【0191】

方法E

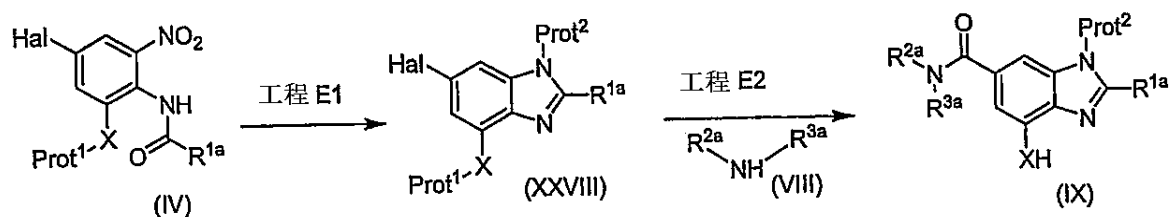
これは式(IX)の化合物の製造を説明する。

【0192】

反応スキームE

40

【化6】



【0193】

(工程E1)

50

この工程において、式(XXVIII)の化合物は、式(IV)の化合物（これは、方法Aの工程A1により製造され得る）の還元及び環化(E1 - a)、続いて窒素原子の保護(E1 - b)により製造される。還元及び環化(E1 - a)は、方法Aの工程A3に記載される条件と同じ条件下で行われ得、そして窒素原子の保護は方法Aの工程A5に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

【0194】

(工程E2)

この工程において、式(IX)の化合物は、式(VIII)の化合物を用いた一酸化炭素雰囲気下での式(XXVIII)の化合物のアミド化、続いて保護基1(Prot¹)の脱保護により製造される。保護基(Prot¹)の脱保護は、方法Aの工程A5に記載される条件と同じ条件下で行われ得る。

10

【0195】

この反応は、通常及び好ましくは溶媒の存在下でなされる。反応又は含まれる試薬に対して不利な影響を有さず、かつ試薬を少なくともある程度まで溶解させることができるならば、使用される溶媒の性質に関して特に制限はない。適切な溶媒の例としては：エーテル類、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン及びジオキサン；芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエン及びニトロベンゼン；アミド類、例えばホルムアミド、N,N - ジメチルホルムアミド、N,N - ジメチルアセトアミド及びヘキサメチルリン酸トリアミド；ニトリル類、例えばアセトニトリル及びベンゾニトリル；並びにケトン類、例えばアセトン及びジエチルケトンが挙げられる。これらの溶媒のうち、テトラヒドロフランが好ましい。

20

【0196】

この反応は、パラジウム触媒の存在下で行われる。使用されるパラジウム触媒の性質には特に制限はなく、この種類の反応において一般的に使用されるパラジウム触媒がここではいずれも等しく使用され得る。このようなパラジウム触媒の例としては：パラジウム金属、パラジウム - 炭素、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムクロロホルム、二塩化[1,2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム、二塩化ビス(トリ - o - トリルホスフィン)パラジウム、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、又はこれらの反応溶液にリガンドを加えることにより溶液中で生成される触媒が挙げられる。反応溶液に加えられるリガンドは、リンリガンド、例えば1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(2 - ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、2,2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフトール、1,3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4 - ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、トリ - o - トリルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2 - ジフェニルホスフィノ - 2' - メトキシ - 1,1' - ビナフチル又は2,2 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチルが挙げられる。上記のパラジウム触媒は好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムである。

30

【0197】

この反応は広範囲の温度で起こり得、厳密な反応温度は本発明に対して決定的ではない。好ましい反応温度は、溶媒の性質、及び出発物質のような要因に依存する。しかし一般的には、この反応を約20 ~ 約120 の温度で行うことが都合がよい。反応に必要な時間もまた、多くの要因、特に反応温度並びに出発物質及び使用される溶媒の性質に依存して広く変動し得る。しかし、反応が上で概説した好ましい条件下で行われるならば、約60分 ~ 約72時間の期間で通常充分である。

40

【0198】

式(I)の化合物、および上述の製造方法における中間体は、蒸留、再結晶、またはクロマトグラフィー精製のような従来の手順によって、単離および精製することができる。

【0199】

医薬用途を意図された本発明の化合物は、結晶質または非晶質製品として投与し得る。

50

それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥のような方法によって、例えば固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。この目的のために、マイクロ波または高周波乾燥を使用してもよい。

【0200】

個々の鏡像異性体の製造／単離のための従来の技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成又はラセミ化合物（又は塩若しくは誘導体のラセミ化合物）の、例えばキラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用する分割が含まれる。

【0201】

あるいは、ラセミ化合物（又はラセミ前駆体）の光学分割の方法は、従来の手順、例えば優先晶出法又は式(I)の化合物の塩基性部分と適切な光学活性酸（例えば酒石酸）との間のジアステレオマー塩の分割から適切に選択され得る。

10

【0202】

これらは、単独で、又は1つ若しくはそれ以上の本発明の他の化合物と組み合わせて、又は1つ若しくはそれ以上の他の薬物と組み合わせて（又はそれらの任意の組合せとして）投与され得る。一般にこれらは、1つ又はそれ以上の薬学的に許容しうる担体または賦形剤と共に医薬組成物または製剤として投与される。本明細書では、用語「担体」または「賦形剤」は、本発明の化合物以外の任意の成分を記載するために用いられる。担体または賦形剤の選択は、特定の投与様式、溶解性および安定性に対する賦形剤の影響、ならびに剤形の性質などの要因に大いに依存する。

20

【0203】

本発明の化合物の送達に適した医薬組成物およびそれらの製造方法は、当業者には容易に明らかとなるであろう。そのような組成物およびそれらの製造方法は、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」、19th Edition(Mack Publishing Company、1995)に見出すことができる。

【0204】

経口投与

本発明の化合物は経口投与され得る。経口投与は、化合物が胃腸管に入るような嚥下を含み得、又はそれによって化合物が口から直接血流に入る口腔投与または舌下投与が使用され得る。

【0205】

経口投与に適した製剤には、固体製剤、例えば錠剤、粒子、液体、または粉末を含有するカプセル剤、トローチ（液体充填を含む）、咀嚼剤、マルチ粒子およびナノ粒子、ゲル剤、固溶体、リポソーム、フィルム（粘膜付着性フィルムを含む）、小卵形剤（ovule）、スプレー剤、および液体製剤が含まれる。

30

【0206】

液体製剤には、例えば懸濁剤、液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟質または硬質カプセルの充填剤として用いることができ、典型的に、担体、例えば水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油、並びに1つ又はそれ以上の乳化剤および／若しくは懸濁化剤を含む。液体製剤は、例えばサシェから固体を再構成することによっても調製し得る。

40

【0207】

本発明の化合物は、Expert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981 - 986、LiangおよびChen(2001)に記載のもののような、速溶性、速崩壊性剤形でも使用し得る。

【0208】

錠剤剤形については、用量に依存して、薬物は剤形の約1質量％から約80質量％、より典型的には剤形の約5質量％から約60質量％を構成し得る。薬物に加えて、錠剤は一般に崩壊剤を含有する。崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ

50

化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は、剤形の約 1 質量%から約 25 質量%、好ましくは約 5 質量%から約 20 質量%を構成する。

【0209】

錠剤製剤に凝集性を付与するために、一般に結合剤が用いられる。適切な結合剤としては、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤は希釈剤、例えばラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および第二リン酸カルシウム二水和物を含有し得る。

10

【0210】

錠剤はまた、場合によって例えばラウリル硫酸ナトリウム、およびポリソルベート 80 などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素、およびタルクなどの流動促進剤を含み得る。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の約 0.2 質量%から約 5 質量%を構成し得、流動促進剤は、錠剤の約 0.2 質量%から約 1 質量%を構成し得る。

【0211】

錠剤はまた一般に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の約 0.25 質量%から約 10 質量%、好ましくは約 0.5 質量%から約 3 質量%を構成する。

20

【0212】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、矯味矯臭剤、保存剤、および味マスキング (taste - masking) 剤が含まれる。

【0213】

典型的な錠剤は、約 80 %までの薬物、約 10 質量%から約 90 質量%の結合剤、約 0 質量%から約 85 質量%の希釈剤、約 2 質量%から約 10 質量%の崩壊剤、および約 0.25 質量%から約 10 質量%の潤滑剤を含有する。

【0214】

錠剤ブレンドを直接またはローラーによって圧縮して、錠剤を形成し得る。あるいは、錠剤ブレンド、またはブレンドの一部を、錠剤化の前に湿式、乾式、若しくは熔融造粒、熔融凝固、又は押出し成形し得る。最終製剤は、1つまたはそれ以上の層を含み得、被覆されていても、被覆されていなくてもよく、カプセル化されていてもよい。

30

【0215】

錠剤の製剤化は「Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, Vol.1」、H.LiebermanおよびL.Lachman、Marcel Dekker、N.Y.、N.Y.、1980 (ISBN 0 - 8247 - 6918 - X)において考察されている。

【0216】

経口投与用の固体製剤は、即時放出および/または調節放出されるように製剤化し得る。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

40

【0217】

本発明の目的に適した調節放出製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散体、ならびに浸透粒子および被覆粒子のような他の適切な放出技術の詳細は、Verma et al.、Pharmaceutical Technology On - line、25(2)、1 - 14(2001)に見出される。制御放出を達成するためのチューインガムの使用は、WO00/35298号に記載される。

【0218】

非経口投与

本発明の化合物はまた、血流、筋肉、および内部器官に直接投与され得る。非経口投与に適した手段としては、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋内、および皮下が挙げられる。非経口投与に適した装置としては、針（マイクロ

50

ニードルを含む)注射器、無針注射器、および注入技法が挙げられる。

【0219】

非経口製剤は典型的に、塩、炭水化物、および緩衝剤(好ましくはpH約3から約9)などの賦形剤を含有し得る水溶液であるが、いくつかの適用では、滅菌非水性溶液として、または滅菌パイロジェンフリー水のような適切なビヒクルと共に用いる乾燥形態としてより適切に製剤化され得る。

【0220】

例えば凍結乾燥による、滅菌条件下での非経口製剤の製造は、当業者に周知の標準的な製薬技術を使用して容易に達成し得る。

【0221】

非経口液剤の製造に用いられる式(I)の化合物の溶解度は、溶解促進剤の組み込みのような、適切な製剤技術によって増大し得る。

【0222】

非経口投与用の製剤は、即時放出および/または調節放出であるように製剤化し得る。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。本発明の化合物は、活性化化合物の調節放出を提供する埋め込みデポー剤として投与のために、固体、半固体、またはチキソトロピー液体として製剤化され得る。そのような製剤の例としては、薬物被覆ステント、およびPGLAミクロスフェアが挙げられる。

【0223】

局所投与

本発明の化合物はまた、皮膚または粘膜に、すなわち皮膚的または経皮的に局所投与し得る。このための典型的な製剤としては、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、粉剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウェハー、インプラント、スポンジ、ファイバー、包帯、およびマイクロエマルジョンが挙げられる。リボソームも使用し得る。典型的な担体としては、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが挙げられる。浸透促進剤を組み込んでよく、例えば、J Pharm Sci, 88(10), 955 - 958, FinninおよびMorgan(October 1999)を参照のこと。

【0224】

他の局所投与の手段としては、エレクトロポレーション、イオントフォレシス、フォノフォレシス、ソノフォレシス、およびマイクロニードルまたは無針(例えばPowderjectTM、BiojectTMなど)注射による送達が含まれる。

【0225】

局所投与用の製剤は、即時放出および/または調節放出であるように製剤化され得る。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0226】

吸入/鼻腔内投与

本発明の化合物は、典型的には乾燥粉末吸入器から乾燥粉末の形態で(単独で、例えばラクトースとの乾燥ブレンドの混合物として、または例えばリン脂質(例えばホスファチジルコリン)と混合した混合成分粒子として)、又は加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ(好ましくは、微細ミストを生成するために電気流体力学を用いたアトマイザ)若しくはネブライザからエアゾルスプレーとして、適切な噴射剤(例えば1,1,1,2-テトラフルオロエタンまたは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン)を用いて又は用いずに、鼻腔内または吸入によって投与することもできる。鼻腔内用途について、粉剤は、生体接着剤、例えばキトサン、またはシクロデキストリンを含み得る。

【0227】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ、またはネブライザは、活性剤を分散、可溶化、または延長放出するための、例えばエタノール、水性エタノール、または他の適切な

10

20

30

40

50

代替薬剤、溶媒としての噴射剤、および任意の界面活性剤（例えばトリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸）を含む、本発明の化合物の溶液または懸濁液を含有する。

【0228】

乾燥粉末または懸濁液製剤での使用の前に、薬物製品を吸入による送達に適した大きさ（典型的に5ミクロン未満）に微粉化する。これは、スパイラルジェットミリング、流動床ジェットミリング、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧ホモジナイズ、または噴霧乾燥などの任意の適切な粉碎方法によって達成し得る。

【0229】

吸入器または注入器で用いるためのカプセル（例えばゼラチンまたはHPMCから製造）、プリスター、およびカートリッジは、本発明の化合物、適切な粉末基剤（例えばラクトースまたはデンプン）、および性能改質剤（例えばL-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウム）の粉末混合物を含有するように製剤化し得る。ラクトースは無水であっても一水和物の形態でもよく、好ましくは後者である。他の適切な賦形剤としては、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが挙げられる。

【0230】

微細ミストを生成するために電気流体力学を用いるアトマイザでの使用に適した溶液製剤は、1回の操作当たり約1 μ g～約20mgの本発明の化合物を含有し得、操作体積は、約1 μ lから約100 μ lまで変動し得る。典型的な製剤は、式(I)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用し得る代替の溶媒としては、グリセロール、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0231】

適切な矯味矯臭剤（例えばメントールおよびレボメントール）、又は甘味剤（例えばサッカリンまたはサッカリンナトリウム）を、吸入/鼻腔内投与を意図された本発明の製剤に添加し得る。吸入/鼻腔内投与用の製剤は、例えばポリ(DL-乳酸-コグリコール酸)(PGA)を使用して、即時放出および/または調節放出であるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0232】

乾燥粉末吸入器およびエアゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送達する弁によって決定される。本発明による単位は、典型的に約1から約100 μ gの式(I)の化合物を含有する計量用量または「1吹き(puff)」を投与するように設定される。全1日量は、典型的に約50 μ gから約20mgの範囲であり、単回用量で、又はより通常では1日を通して分割用量として投与され得る。

【0233】

直腸/腔内投与

本発明の化合物は、例えば坐剤、腔坐薬、または浣腸の形態で、直腸または腔に投与され得る。カカオ脂は伝統的な坐剤基剤であるが、種々の代替物を適宜使用し得る。

【0234】

直腸/腔内投与用の製剤は、即時放出および/または調節放出であるように製剤化し得る。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出が含まれる。

【0235】

他の技術

本発明の化合物は、前述のいずれかの投与様式での使用のためにそれらの溶解度、溶解速度、味マスキング、バイオアベイラビリティ、および/または安定性を改善するために、可溶性高分子実体（例えばシクロデキストリンおよびその適切な誘導体、またはポリエチレングリコール含有ポリマー）と組み合わせてもよい。

【 0 2 3 6 】

例えば薬物 - シクロデキストリン複合体は、一般に大部分の剤形および投与経路に有用であることが見いだされている。包接錯体および非包接錯体の両方を使用し得る。薬物との直接的錯化の代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用し得る。これらの目的のためにもっとも一般的に使用されるのは、アルファ - 、ベータ - 、およびガンマ - シクロデキストリンであり、その例はWO91/11172、WO94/02518、およびWO98/55148に見出され得る。

【 0 2 3 7 】

キット - オブ - パーツ (KIT - OF - PARTS)

例えば特定の疾患または状態を治療する目的のために、活性化化合物の組合せを投与することは望ましくあり得るので、少なくともその1つが本発明による化合物を含有する2つ又はそれ以上の医薬組成物を、組成物の併用投与 (coadministration) に適したキットの形態で都合よく組み合わせられ得ることは本発明の範囲内である。

10

【 0 2 3 8 】

したがって、本発明のキットは、少なくともその1つが本発明による式 (I) の化合物を含有する2つ又はそれ以上の個別の医薬組成物、および容器、分割ボトル、または分割ホイルパッケージのような前記組成物を個別に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に使用される、よく知られているプリスターパックである。

20

【 0 2 3 9 】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば経口および非経口剤形を投与するか、個別の組成物を異なる投与間隔で投与するか、または個別の組成物を互いに対して滴定するのに特に適している。コンプライアンスを助けるために、キットは通常は投与指示書を含み、そしていわゆる記憶補助手段を備え得る。

【 0 2 4 0 】

投薬量

ヒト患者への投与について、本発明の化合物の総1日量は、当然ながら投与様式によって、典型的に約0.5mgから約300mgの範囲、好ましくは約1mgから約100mgの範囲、より好ましくは約1mgから約20mgの範囲である。例えば、経口投与は、約1mgから約20mgの総1日量を必要とし得るが、静脈内投与は約0.5mgから約10mgしか必要としないかもしれない。この総1日量は、単回用量または分割用量で投与され得る。

30

【 0 2 4 1 】

これらの用量は、体重約65kgから約70kgを有する平均的なヒト被験体に基づく。幼児および高齢者のようなその体重がこの範囲外である被験体の用量を、医師は容易に決定できるであろう。

【 0 2 4 2 】

組み合わせ

上で考察したように、本発明の化合物は酸ポンプ阻害活性を示す。本発明の酸ポンプアンタゴニストは、特に胃食道逆流性疾患の処置において、別の薬理活性化合物と、又は2つ若しくはそれ以上の他の薬理活性化合物と有効に組み合わせられ得る。例えば、酸ポンプアンタゴニスト、特に上で定義された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩は、以下より選択される1つ若しくはそれ以上の薬剤と組み合わせて、同時に、連続して、又は別々に投与され得る：

40

(i) ヒスタミン_{H₂}受容体アンタゴニスト、例えばラニチジン、ラファチジン、ニザチジン、シメチジン、ファモチジン及びロキサチジン；

(ii) プロトンポンプ阻害剤、例えばオメプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、イラプラゾール及びランソプラゾール；

(iii) 経口制酸混合物、例えばMaalox (登録商標)、Aludrox (登録商標) 及びGaviscon (登録商標)；

(iv) 粘膜保護剤、例えばボラプレジンク (polaprezinc)、エカベトナトリウム、レバ

50

ミピド、テブレノン、セトラキサート、スクラルフェート、クロロピリン - 銅 (chloropylline - copper) 及びブラウノール；

(v) 抗胃 (anti - gastric) 薬剤、例えば抗ガストリンワクチン、イトリグルミド (itriglumide) 及び Z - 360；

(vi) 5 - HT₃ アントゴニスト、例えばドラセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、ミトラザピン (mitrazapine)、グラニセトロン、トロピセトロン、E - 3620、オンダンセトロン及びインジセトロン；

(vii) 5 - HT₄ アゴニスト、例えばテガセロド、モサプリド、シニタブリド及びオキシトリプタン (oxtripitan)；

(viii) 緩下薬、例えば Trifyba (登録商標)、Fybogel (登録商標)、Konsyl (登録商標)、Isogel (登録商標)、Regulan (登録商標)、Celevac (登録商標) 及び Normacol (登録商標)；

(ix) GABA_B アゴニスト、例えばバクロフェン及び AZD - 3355；

(x) GABA_B アントゴニスト、例えば GAS - 360 及び SGS - 742；

(xi) カルシウムチャネル遮断薬、例えばアラニジピン、ラシジピン、フェロジピン (felodipine)、アゼルニジピン、クリニジピン (clinidipine)、ロメリジン、ジルチアゼム、ガロパミル、エホニジピン、ニソルジピン、アムロジピン、レルカニジピン、ベバントロール、ニカルジピン、イスラジピン、ベニジピン、ベラパミル、ニトレンジピン、バルニジピン、プロパフェノン、マニジピン、ベプリジル、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン及びファスジル；

(xii) ドパミンアントゴニスト、例えばメトクロプラミド、ドンペリドン及びレボスルピリド；

(xiii) タキキニン (NK) アントゴニスト、特に NK - 3、NK - 2 及び NK - 1 アントゴニスト、例えばネバズタント (nepadutant)、サレズタント (saredutant)、タルネタント (talnetant)、(R,9R) - 7 - [3,5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 8,9,10,11 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7H - [1,4]ジアゾシノ[2,1 - g][1,7]ナフチリジン (naphthridine) - 6 - 13 - ジオン (TAK - 637)、5 - [[(2R,3S) - 2 - [(1R) - 1 - [3,5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - モルホリニル]メチル] - 1,2 - ジヒドロ - 3H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - オン (MK - 869)、ラネピタント (lanepitant)、ダピタント (dapitant) 及び 3 - [[2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]メチルアミノ] - 2 - フェニル - ピペリジン (2S,3S)；

(xiv) ヘリコバクターピロリ感染薬、例えばクラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン、フルリスロマイシン (flurithromycin)、テリスロマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、テモシリン、バカンピシリン、アスポキシシリン、スルタミシリン、ピペラシリン、レナンピシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、クエン酸ピスマス及び次サリチル酸ピスマス；

(xv) 酸化窒素シンターゼ阻害剤、例えば GW - 274150、チルアルギニン (tilarginine)、P54、グアニジノエチルジスルフィド及びニトロフルルビプロフェン；

(xvi) バニロイド受容体1アントゴニスト、例えば AMG - 517 及び GW - 705498；

(xvii) ムスカリン性受容体アントゴニスト、例えばトロスピウム、ソリフェナシン、トルテロジン、チオトロピウム、シメトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、チキジウム、ダリフェナシン及びイミダフェナシン；

(xviii) カルモジュリンアントゴニスト、例えばスクアラミン及び DY - 9760；

(xix) カリウムチャネルアゴニスト、例えばピナシジル、チリソロール、ニコランジル、NS - 8 及び レチガピン；

(xx) ベータ - 1 アゴニスト、例えばドブタミン、デノパミン、キサモテロール、デノパミン、ドカルパミン及びキサモテロール；

(xxi) ベータ - 2 アゴニスト、例えばサルブタモール；テルブタリン、アルフォルモテロール、メルアドリン、マブテロール、リトドリン、フェノテロール、クレンプテロール、フォルモテロール、プロカテロール、ツロブテロール、ピルブテロール、バンブテロー

10

20

30

40

50

ル、ツロブテロール、ドベキサミン及びレボサルブタモール；

(xxii) ベータアゴニスト、例えばイソプロテレノール及びテルブタリン；

(xxiii) アルファ2アゴニスト、例えばクロニジン、メデトミジン、ロフェキシジン、モクソニジン、チザニジン、グアンファシン、グアナベンズ、タリペキソール及びデクスメデトミジン；

(xxiv) エンドセリンAアンタゴニスト、例えばボンセタン (bonsetan)、アトラセンタン、アンプリセンタン、クラゾセンタン、シタクセンタン、ファンドセンタン (fandosentan) 及びダルセンタン (darusentan)；

(xxv) オピオイド μ アゴニスト、例えばモルヒネ、フェンタニル及びロペラミド；

(xxvi) オピオイド μ アンタゴニスト、例えばナロキソン、ブプレノルフィン及びアルビモパン；

(xxvii) モチリンAゴニスト、例えばエリスロマイシン、ミテムシナル、SLV - 305及びアチルモチン (atilmotin)；

(xxviii) グレリンAゴニスト、例えばカプロモレリン (capromorelin) 及びTZP - 101；

(xxix) AchE放出刺激剤、例えばZ - 338及びKW - 5092；

(xxx) CCK - Bアンタゴニスト、例えばイトリグルミド (itriglumide)、YF - 476及びS - 0509；

(xxxi) グルカゴンアンタゴニスト、例えばNN - 2501及びA - 770077；

(xxxii) ピペラシリン、レナンピシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、クエン酸ピスマス及び次サリチル酸ピスマス；

(xxxiii) グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1)アンタゴニスト、例えばPNU - 126814；

(xxxiv) 小コンダクタンスカルシウム - 活性化カリウムチャネル3 (SK - 3)アンタゴニスト、例えばアパミン、デクアリニウム、アトラクリウム、パンクロニウム及びツボクラリン

(xxxv) mGluR5アンタゴニスト (anatagonists)、例えばADX - 10059及びAFQ - 056；

(xxxvi) 5 - HT3アゴニスト、例えばプモセトラグ (pumosetrag) (DDP733)；

(xxxvii) mGluR8アゴニスト、例えば(S) - 3,4 - DCPG及びmGluR8 - A。

【 0 2 4 3 】

生物学的活性を評価するための方法：

本発明の化合物の酸ポンプ阻害活性及び他の生物学的活性を以下の手順により決定した。明細書において記号はそれらの通常の意味を有する：mL (ミリリットル)、 μ L (マイクロリットル)、Kg (キログラム)、g (グラム)、mg (ミリグラム)、 μ g (マイクログラム)、pmol (ピコモル)、mmol (ミリモル)、M (モル質量(m^3/mol))、mM (ミリモル量)、 μ M (マイクロモル量)、atm (標準気圧)、r.p.m. (毎分回転数 (revolutions pre minute))、quant. (定量的収率)、nm (ナノメートル)、min (分)、Cat# (カタログ番号)。

【 0 2 4 4 】

新鮮なブタ胃からの胃小胞 (gastric vesicles) の調製

ブタ胃 H^+/K^+ - ATPase阻害アッセイのためのブタ胃小胞を、新鮮なブタ胃の粘膜から、きつく合わせた (tight - fitted) ポリテトラフルオロエチレン (Teflon (登録商標)) ホモジナイザーを用いたホモジナイゼーションにより0.25 Mショ糖中4 にて調製した。粗ペレットを20,000 g で30分間の遠心分離により取り出した。次いで上清を100,000 g にて30分間遠心分離した。生じたペレットを0.25Mショ糖に再懸濁し、次いで密度勾配遠心分離に132,000 g で90分間かけた。胃小胞を、7 % FicoIITM PM400 (Amersham Biosciences) を含有する0.25Mショ糖層上の界面から集めた。この手順を寒冷室で行った。

【 0 2 4 5 】

イオン漏洩ブタ胃 H^+/K^+ - ATPase阻害

イオン漏洩ブタ胃 H^+/K^+ - ATPase阻害を、Biochemical Pharmacology、1988、37、2231 - 2236に記載される改良法に従って測定した。

【 0 2 4 6 】

10

20

30

40

50

単離された小胞を凍結乾燥し、次いで使用するまでディープ・フリーザーで保存した。酵素アッセイのために、凍結乾燥した小胞を40mM Bis - tris(37 でpH 6.4)を含有する3 mM MgSO₄を用いて再構成した。

【 0 2 4 7 】

5 mM KCl、3 mM Na₂ATP、3 mM MgSO₄及び1.0 µgの再構成した小胞を30分間37 にて最終60 µlの反応混合物(40mM Bis - tris、pH 6.4)中で試験化合物と共に又は試験化合物無しでインキュベートして酵素反応を行った。10% ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を加えることにより酵素反応を停止させた。ATPから放出された無機ホスフェートを、15mM酢酸亜鉛水和物中の1部の35mM モリブデン酸アンモニウム四水和物及び4部の10%アスコルビン酸(pH 5.0)の混合物と共にインキュベートしてリンモリブデン酸塩(750nmに光学密度を有する)を生じることにより検出した。

10

【 0 2 4 8 】

イオン不透過 (Ion - tight) ブタ胃H⁺ / K⁺ - ATPase阻害

イオンタイトブタ胃H⁺ / K⁺ - ATPase阻害を、Biochemical Pharmacology、1988、37、2231 - 2236に記載される改良法に従って測定した。

【 0 2 4 9 】

単離された小胞を使用するまでディープフリーザーで保存した。酵素アッセイのために、小胞を、3 mM MgSO₄含有5 mM Tris(37 でpH7.4)で希釈した。

【 0 2 5 0 】

150mM KCl、3 mM Na₂ATP、3 mM MgSO₄、15 µM バリノマイシン及び3.0 µgの小胞を30分間37 にて最終60 µlの反応混合物(5mM Tris、pH 7.4)中で試験化合物と共に又は試験化合物無しでインキュベートして酵素反応を行った。10% SDSを加えることにより酵素反応を停止した。ATPから放出された無機ホスフェートを、1部の15mM 酢酸亜鉛水和物中35mM モリブデン酸アンモニウム四水和物及び4部の10%アスコルビン酸(pH 5.0)の混合物と共にインキュベートしてリンモリブデン酸(750 nmに光学密度を有する)を生じることにより検出した。実施例の化合物についての阻害活性のIC₅₀値の結果を表1に示す。

20

【 0 2 5 1 】

【表 1】

表 1

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.19
2	0.086
3	0.098
4	0.058
5	0.032
6	0.030
7	1.1
8	0.61
9	0.13
10	0.14
11	0.12
12	0.23
13	0.13
14	0.22
15	0.21
16	0.068
17	0.099
18	0.13
19	0.24
20	0.071
21	0.082
22	0.57
23	0.11
24	0.37
25	0.16

【0252】

イヌ腎臓Na⁺/K⁺-ATPase阻害

粉末状イヌ腎臓Na⁺/K⁺-ATPase(Sigma)を、3mM MgSO₄含有40mM Tris(37℃でpH 7.4)を用いて再構成した。100mM NaCl、2mM KCl、3mM Na₂ATP、3mM MgSO₄及び12μgの酵素を30分間37℃で最終60μlの反応混合物(40mM Tris、pH 7.4)中で試験化合物と共に又は試験化合物無しでインキュベートして酵素反応を行った。10% SDSを加えることにより酵素反応を停止させた。ATPから放出された無機ホスフェートを、1部の15mM酢酸亜鉛水和物中35mM モリブデン酸アンモニウム四水和物及び4部の10%アスコルビン酸(pH 5.0)の混合物と共にインキュベートしてリンモリブデン酸塩(750nmに光学密度を有する)を生じることにより検出した。

【0253】

胃管腔灌流ラットにおける酸分泌の抑制

胃管腔灌流ラットにおける酸分泌を、Watanabe et al.[Watanabe K et al., J. Physiol. (Paris) 2000; 94: 111 - 116]に従って測定した。

雄性Sprague - Dawleyラット(8週齢、水には自由にアクセスさせながら実験前18時間は食物を与えない)をウレタン(1.4g/kg、i.p.)で麻酔し、そして気管切開した。中腹部切開(middle abdominal incision)後、デュアルポリエチレンカニューレを噴門洞に挿入し、そして胃を生理食塩水(37℃、pH 5.0)で1ml/分の速度で灌流した。灌流水への酸産出を5分間隔で0.02 M NaOHを用いたpH 5.0までの滴定により決定した。基礎酸分泌を30分間決定した後、ペンタガストリン(16μg/kg/h)の連続静脈内灌流により酸分泌を刺激した。刺激した酸分泌がプラトー期に達した後、試験化合物を静脈内ボラス注射又は十二指腸内投与により投与した。酸分泌を投与後モニタリングした。

活性を、投与後0時間から1.5若しくは3.5時間までの総酸分泌の抑制、又は投与後の最大抑制のいずれかにより評価した。

【0254】

ハイデンハイン嚢イヌにおける胃酸分泌の抑制

体重 7 - 15kgでハイデンハイン囊を有する雄性ビーグル犬[Heidenhain R: Arch Ges Physiol. 1879; 19: 148 - 167]を使用した。これらの動物を実験前少なくとも3週間手術から回復させた。これらの動物を12時間の明暗リズムで個々に飼育した。これらに1日1回 11:00 a.m.に標準的な餌及び水道水を自由に与え、そして水へは自由にアクセスさせながら実験前一晩中絶食させた。胃液サンプルを実験の間中、重力排液により15分ごとに集めた。胃液の酸性度をpH 7.0の時点までの滴定により測定した。酸分泌を、ヒスタミン(80 µg/kg/h)の連続静脈内注入により刺激した。試験化合物の経口投与又は静脈内ボラス投与を、ヒスタミン注入の開始90分後に行った。酸分泌を投与後モニタリングした。活性を対応するコントロール値と比較した最大抑制により評価した。

【0255】

実施例2の化合物は良好な抑制活性を示した。

【0256】

ヒトドフェチリド結合

ヒトether a-go-go関連遺伝子(HERG)トランスフェクトHEK293S細胞を施設内で調製し、増殖させた。HERG産物を発現しているHEK-293細胞の細胞ペーストを、10倍体積の50mM Tris緩衝液(pH 7.5に調節)にて1mM MgCl₂、10mM KClを含有する2M HClと共に懸濁し得る。Polytronホモジナイザー(最大出力で20秒)を使用して細胞をホモジナイズし、そして48,000 gで20分間4にて遠心分離した。ペレットを同じやり方でもう1度再懸濁し、ホモジナイズし、そして遠心分離した。結果として得られた上清を廃棄し、そして最終ペレットを再懸濁(10倍体積の50mM Tris緩衝液)し、そして最大出力で20秒間ホモジナイズした。この膜ホモジネートをアリコートに分け、そして使用するまで-80で貯蔵した。アリコートを、Protein Assay Rapid Kit (wako)及びSpectra max plate reader(Wallac)を使用するタンパク質濃度決定のために使用した。全ての操作、ストック溶液及び装置を常に氷上に維持した。飽和アッセイのために、実験を総体積200 µlで行った。36 µlの[³H]-ドフェチリド、及び160 µlの膜ホモジネート(1ウェルあたり20-30 µgのタンパク質)を60分間室温でドフェチリドなしで、又は最終濃度(4 µl)で10 µMのドフェチリドの存在下にてインキュベートしてそれぞれ総結合又は非特異的結合について飽和を決定した。全てのインキュベーションを、Skatron細胞ハーベスタを使用するPEI浸漬ガラスファイバー紙での急速真空ろ過、続いて50mM Tris緩衝液(pH 7.4、25)を用いた2回の洗浄により停止させた。受容体結合放射能を、液体シンチレーション計数によりPackard LSカウンターを使用して定量した。

【0257】

競合アッセイのために、化合物を96ウェルポリプロピレンプレートで片対数形式で4点希釈として希釈した。全ての希釈を最初にDMSO中で行い、次いで1mM MgCl₂、10mM KClを含有する50mM Tris緩衝液(pH 7.4、25)中に最終DMSO濃度が1%に等しくなるように移した。化合物をアッセイプレート(4 µl)で3つに分配した。総結合及び非特異的結合のウェルを、それぞれ賦形剤(vehicle)及び最終濃度で10 µMのドフェチリドとして6ウェルに設定した。放射性リガンドを5.6x最終濃度で調製し、そしてこの溶液を各ウェル(36 µl)に加えた。YSi ポリ-L-リジン SPAビーズ(50 µl、1 mg/ウェル)及び膜(110 µl、20 µg/ウェル)の添加によりアッセイを開始した。インキュベーションを室温で60分間続けた。プレートをさらに3時間室温にてビーズを安定させるためにインキュベートした。受容体結合放射能を、Wallac MicroBetaプレートカウンターにより計数することにより定量した。

【0258】

Caco-2透過性

Caco-2透過性を、Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763(1997)に記載の方法に従って測定した。

【0259】

Caco-2細胞をフィルター支持体(Falcon HTSマルチウェルインサートシステム)上で14日間増殖させた。頂部区画および側底(basolateral)区画の両方から培地を除去し、単層

10

20

30

40

50

を、予め加温した頂部緩衝液0.3mlおよび側底緩衝液1.0mlと共に、振とう水浴中50サイクル/分、37℃で0.5時間プレインキュベートした。頂部緩衝液は、ハanks平衡塩溶液、25mM D-グルコース水和物、20mM モルホリノエタンスルホン酸(MES)生理的緩衝液、1.25mM CaCl_2 、および0.5mM MgCl_2 (pH6.5)で構成された。側底緩衝液は、ハanks平衡塩溶液、25mM D-グルコース水和物、20mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸(HEPES)生理的緩衝液、1.25mM CaCl_2 、および0.5mM MgCl_2 (pH7.4)で構成された。プレインキュベーションの終了時に培地を除去し、試験化合物の緩衝液溶液(10 μM)を頂部区画に添加した。インサートを1時間で新鮮な側底緩衝液を含有するウェルに移動した。緩衝液中の薬物濃度を、LC/MS分析によって測定した。

【0260】

10

流出速度(F 、質量/時間)は、受容側の累積基質発現の勾配から算出し、見かけの透過係数(P_{app})は、下記の式から算出した。

【0261】

$$P_{app} = (cm / \text{秒}) = (F \times VD) / (SA \times MD)$$

式中、 SA は輸送表面積(0.3 cm^2)、 VD は供給体積(0.3ml)、 MD は $t = 0$ での供給側の薬物総量である。すべてのデータは2つのインサートの平均を表す。単層完全性はルシファーイエロー輸送によって判定した。

【0262】

ヒト肝ミクロソーム(HLM) - 1における半減期

試験化合物(1 μM)を、96ディープウェルプレートにおいて、37℃で100mMのリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)中、3.3mM MgCl_2 および0.78mg/ml HLM(HL101)と共にインキュベートした。反応混合物を、非P450群とP450群の2群に分けた。P450群の反応混合物にのみNADPHを添加した。P450群のサンプルのアリコートを、0分、10分、30分、および60分の時点で採取した(ここで0分の時点はP450群の反応混合物にNADPHを添加した時間を示す)。非P450群のサンプルのアリコートは、-10分および65分の時点で採取した。採取したアリコートを、内部標準を含有するアセトニトリル溶液で抽出した。析出したタンパク質を遠心分離機(2000rpm、15分)で遠沈させた。上清中の化合物濃度を、LC/MS/MSシステムで測定した。

20

【0263】

時間に対する化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数をプロットすることにより、半減期値を得た。各時点を通る最良適合直線の勾配から代謝速度(k)を得る。以下の式を使用してこれを半減期値に変換した。

30

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

【0264】

ヒト肝ミクロソーム(HLM) - 2における半減期

試験化合物(1 μM)を、100mM リン酸カリウム緩衝液(pH 7.4)中の1mM MgCl_2 、1mM NADP $^+$ 、5mM イソクエン酸、1U/ml イソクエン酸デヒドロゲナーゼ及び0.8mg/ml HLMと共に37℃にて多数の384ウェルプレート上でインキュベートした。いくつかの時点において、プレートをインキュベータから外し、そして2インキュベーション量のアセトニトリルを用いて反応を終結させた。上清中の化合物濃度をLC/MS/MSシステムで測定した。固有クリアランス値を以下の式を使用して算出した：

40

【数1】

$$Cl_{int} (\text{ul/分/mg タンパク質}) = \frac{k \times \text{インキュベーション量}}{\text{タンパク質濃度}}$$

式中、 $k = -[\ln(\text{濃度}) \text{ 対 時間(分-1)の勾配}]$

【0265】

5種の主要CYP(fDDI)についてのインビトロ薬物-薬物相互作用研究

CYP1A2 試験化合物(3 μM)を、100mM リン酸 K^+ 緩衝液(pH 7.4)中の組み換えCYP1A2(Baculosome lot#21198 Invitrogen、50pmol P450/ml)及び基質としての10 μM Vivid blue 1A

50

2プローブ(Invitrogen)と共に5分間30 にてプレインキュベートした。加温したNADPH再生系A(これは、0.50mM NADP及び10mM MgCl₂、6.2mM DL-イソクエン酸及び0.5U/mlイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(ICD)で構成される)の溶液を加えることにより反応を開始させた。プレートに30 にてプレートリーダーに置き、そして15サイクルの間各読み込みの間に10秒間振盪しつつ1.5分ごとに読み込みを行った。励起/発光の波長はそれぞれ408/465nmであった。

CYP2C9 試験化合物(3 µM)を、100mM リン酸K⁺緩衝液(pH 7.4)中の組み換えCYP2C9 (Baculosome lot#20967 Invitrogen、50pmol P450/ml)及び基質としての30 µM MFCプローブ(Gentest)と共に5分間37 にてプレインキュベートした。加温したNADPH再生系Aの溶液を加えることにより反応を開始させた。プレートを37 にてプレートリーダーに置き、そして15サイクルの間各読み込みの間に10秒間振盪しつつ2.0分ごとに読み込みを行った。励起/発光の波長はそれぞれ408/535 nmであった。

10

CYP2C19 試験化合物(3 µM)を、100mM リン酸K⁺緩衝液(pH 7.4)中の組み換えCYP2C19 (Baculosome lot#20795 Invitrogen、5 pmol P450/ml)及び基質としての10 µM Vivid blue 2C19プローブ(Invitrogen)と共に5分間37 にてプレインキュベートした。加温したNADPH再生系Aの溶液を加えることにより反応を開始させた。プレートを37 にてプレートリーダーに置き、そして15サイクルの間各読み込みの間に10秒間振盪しつつ1.5分ごとに読み込みを行った。励起/発光の波長はそれぞれ408/465nmであった。

CYP2D6 試験化合物(3 µM)を、100mM リン酸K⁺緩衝液(pH 7.4)中の組み換えCYP2D6 (Baculosome lot#21248 Invitrogen、20pmol P450/ml)及び基質としての1 µM 3-[2-(N,N-ジエチル-N-メチルアンモニウム)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン(AMMC)プローブ(Gentest)と共に5分間37 にてプレインキュベートした。加温したNADPH再生系B(これは0.03mM NADP及び10mM MgCl₂、6.2mM DL-イソクエン酸及び0.5 U/ml ICDから構成される)の溶液を加えることにより反応を開始させた。プレートを37 にてプレートリーダーに置き、そして15サイクルの間各読み込みの間に10秒間振盪しつつ2.0分ごとに読み込みを行った。励起/発光の波長はそれぞれ400/465nmであった。

20

CYP3A4 試験化合物(3 µM)を、100mM リン酸K⁺緩衝液(pH 7.4)中の組み換えCYP3A4 (Baculosome lot#20814 Invitrogen、5 pmol P450/ml)及び基質としての2 µM Vivid Redプローブ(Invitrogen)と共に5分間30 にてプレインキュベートした。加温したNADPH再生系Aの溶液を加えることにより反応を開始させた。プレートを30 にてプレートリーダーに置き、そして15サイクルの間各読み込みの間に10秒間振盪しつつ最短間隔で読み込みを行った。励起/発光の波長はそれぞれ530/595nmであった。

30

薬物-薬物相互作用を、直線領域における傾き(時間 対 蛍光単位)で算出した代謝産物形成速度又は以下の等式により算出された試験化合物による阻害のパーセンテージにより評価した。

阻害% = $\{(v_0 - v_i) / v_0\} \times 100$ 、式中 v_0 はコントロール反応(試験化合物無し)の速度であり、 v_i は試験化合物の存在下での反応速度である。

【0266】

I_{HERG}アッセイ

ヒトether a-go-go関連遺伝子(HERG)トランスフェクトHEK-293細胞を施設内で調製し、増殖させた。HEK細胞におけるこのチャネルの安定トランスフェクションのための方法論は、他の場所(Z.Zhou et al., 1998, Biophysical journal, 74, 230-241)に見い出される。実験の日に、細胞を培養フラスコから採取し、そして23 の室内大気中で標準外部溶液(その組成は以下を参照のこと)中の細胞懸濁液として保存した。細胞を採取後0.5-5時間の間に調べた。

40

【0267】

HERG電流を、全細胞様式の標準的パッチクランプ技術を使用して調べる。実験の間、以下の組成の標準外部溶液を用いて灌流させる(superfused); (mM) NaCl、130; KCl、4; CaCl₂、2; MgCl₂、1; グルコース、10; HEPES、5; NaOHでpH 7.4。全細胞読み込みをパッチクランプ増幅器、及び以下の組成の標準内部溶液で満たした場合に1-3MΩの抵抗を有

50

するパッチピペットを使用して行う；(mM)；KCl、130；MgATP、5；MgCl₂、1；HEPES、10；EGTA 5、KOHでpH 7.2。10 MOhm以下のアクセス抵抗及び1GOhmを超えるシール抵抗を有する細胞のみをさらなる実験に容認する。直列抵抗補正を、漏電減算することなく最大80%まで適用する。全細胞構成(configuration)の達成とピペット溶液を用いた細胞透析のための十分な時間(> 5分)の後、膜を-80mVから+30mVの保持電位に1000msの間脱分極し、続いて下降電圧ランプ(速度 0.5mV msec⁻¹)を保持電位に戻す。この脱分極及びランプを4秒ごとに連続して(0.25 Hz)細胞に適用する。ランプの間に-40mV付近で誘発されたピーク電流の振幅を測定する。振幅変化が最少の安定な誘発電流応答が一旦外部溶液において得られれば、試験化合物を単一細胞において複数回投与して10 - 20分間適用する。これらの細胞を高用量のドフェチリド(5 μM)(特異的IKr遮断薬)にも暴露して、非感受性内因性電流を評価する。

10

【0268】

全ての実験は23 + / - 1で行う。誘発膜電流をオンラインでコンピュータで記録し、500 - 1000 Hz (Bessel - 3dB)でフィルタリングし、そして1 - 2 KHzでサンプリングする。外部溶液中の試験化合物により誘導された浸透圧及びpHの変化を最も高い濃度で調べる。

【0269】

ピーク電流のこれら10の値の相加平均を、コントロール条件下及び薬物の存在下で算出する。各実験におけるI_Nの減少パーセントは以下の式を使用して正規化電流値より得られる： $I_N = (I_C - I_D) / (I_C - I_{Dof}) (100)$ 、式中I_Cはコントロール条件下の平均電流値であり、I_Dは試験化合物の存在下での平均電流値であり、そしてI_{Dof}はドフェチリド適用での平均電流値である。別々の実験を行い、そして各実験からの相加平均値のプールしたデータを試験の結果として規定した。

20

【0270】

ラットにおけるバイオアベイラビリティ

Sprague - Dawley系統の成体ラットを使用した。実験の1 ~ 2日前に全てのラットを麻酔下で右頸静脈にカニューレ挿入して準備した。カニューレを首筋で外に出した。血液サンプル(0.2 - 0.3mL)を頸静脈から試験化合物の静脈内投与又は経口投与の24時間後まで間隔を開けて抜き取った。サンプルを分析まで凍結した。バイオアベイラビリティを、経口投与又は静脈内投与後の血漿濃度曲線(AUC)下の面積間の商を計算することにより評価した。

30

【0271】

イヌにおけるバイオアベイラビリティ

成体ビーグル犬を使用した。血液サンプル(0.2 - 0.5mL)を、試験化合物の静脈内投与又は経口投与の24時間後まで間隔を空けて橈側皮静脈から抜き取った。サンプルを分析まで凍結した。バイオアベイラビリティを、経口投与又は静脈内投与後の血漿濃度曲線(AUC)下の面積間の商を計算することにより評価した。

【0272】

血漿タンパク質結合

試験化合物(1 μM)の血漿タンパク質結合を、96ウェルプレート型装置を使用する平衡透析の方法により測定した。Spectra - Por (登録商標)、再生セルロース膜(分子量カットオフ12,000 - 14,000、22mm x 120mm)を終夜蒸留水に浸漬し、次いで20分間30%エタノール中に浸漬し、そして最後に15分間透析緩衝液(ダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水、pH7.4)中に浸漬した。ヒト、Sprague - Dawleyラット、及びビーグル犬の凍結血漿を使用した。透析装置を組み立て、そして150 μLの化合物強化(fortified)血漿を各ウェルの一方の側に加え、そして150 μLの透析緩衝液を各ウェルの他方の側に加えた。37、150r.p.mで4時間のインキュベーションの後、血漿及び緩衝液のアリコートをサンプリングした。血漿及び緩衝液中の化合物を、分析用の内部標準化合物を含有する300 μLのアセトニトリルで抽出した。化合物の濃度をLC/MS/MS分析により決定した。

40

【0273】

50

未結合の化合物の割合を以下の等式により算出した：

$$f_u = 1 - \{ ([血漿]_{eq} - [緩衝液]_{eq}) / ([血漿]_{eq}) \}$$

式中、 $[血漿]_{eq}$ 及び $[緩衝液]_{eq}$ は、それぞれ血漿中及び緩衝液中の化合物の濃度である。

【 0 2 7 4 】

水溶解度

媒体(a) - (c)の水溶解度を以下の方法により決定した：

0.5mgより多い化合物及び0.5mLの各媒体を含有するWhatman mini - UniPrepチャンバ(Clifton, NJ, USA)を終夜(8時間超)室温で振盪した。全てのサンプルは0.45 μ m ポリビニリデンジフルオリド(PVDF)膜を通してWhatman mini - UniPrepブランジャへと分析前にろ過した。ろ液をHPLCにより検定した。

<媒体>(a) 酵素を含まない疑似胃液(SGN)、pH 1.2 : 2.0gのNaClを7.0mLの10 M HClに溶解し、そして充分な水で1000mLにする；(b) リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH6.5 : 6.35 gの KH_2PO_4 、2.84 gの Na_2HPO_4 及び5.50 gのNaClを充分な水に溶解して1000mLにし、pHを6.5に調整；(c) 1 mLのPBS(pH 6.5)中の3.94mgのタウロコール酸ナトリウム(NaTC)及び1.06mgの1 - パルミトイル - 2 - オレイル - L - ホスファチジルコリン(POPC)。

【 0 2 7 5 】

ヒト肝細胞における代謝安定性を使用した肝クリアランスの評価

試験された化合物(1 μ M)を、ヒト由来肝細胞と共に37℃にて95%大気 / 5%CO₂中、 0.5×10^6 細胞 / mlの標的細胞密度及び総体積50 μ Lで静置してインキュベートした。氷冷アセトニトリル(ACN)を加えることにより各時点でインキュベーションを停止した。サンプルのアリコートをし、LC / MS / MS分析用の内部標準を含有する10% ACNと混合した。サンプルを10分間超音波処理した後、サンプルを2,000rpmで15分間遠心分離にかけ、次いで上清を分析用に他のプレートに移した。上清中の化合物濃度をLC / MS / MSシステムで測定した。

【 0 2 7 6 】

試験化合物の消失速度は、時間に対する化合物 / 内部標準のピーク面積比の常用対数をプロットすることにより得られた。点を通る最良適合線の傾きから代謝速度(k_e)が得られた。肝細胞充実度 (hepatocellularity)、肝臓重量及び体重を考慮に入れるようにこの値を評価し、固有クリアランス値(CL_{int}) (ml / 分 / kg) を等式 1 に示されるように得た。等式 2 に示されるように並行チューブモデルを使用してこの固有クリアランス値から肝クリアランス(CL_h)を予測した。予測されたクリアランスを肝血流量(Q_h)で割って抽出比(E_h)を得た(等式 3)。

等式 1 : $k_e \times (g \text{ 肝臓重量} / kg \text{ 体重}) \times (ml \text{ インキュベーション} / インキュベーションでの細胞数) \times (細胞 / g \text{ 肝臓})$

$$\text{等式 2 : } CL_h = Q_h \times \{ 1 - \exp(-CL_{int} / Q_h) \}$$

$$\text{等式 3 : } E_h = CL_h / Q_h$$

式中、「g 肝臓重量 / kg 体重」は21であり、「細胞 / g 肝臓」は 1.2×10^8 であり、「ml インキュベーション / インキュベーションでの細胞数」は 2.0×10^{-6} であり、そして Q_h は20ml / 分 / kgである。

【 0 2 7 7 】

肝代謝が薬物排出の主要経路であると推定して、経口投与後の全身暴露(AUC_{po})を等式 4 を使用して計算する。

$$\text{等式 4 } AUC_{po} = \text{用量} \times (1 - E_h) / CL_h$$

【 0 2 7 8 】

化合物の光毒性の潜在性を分析するための方法：

光毒性の潜在性を、OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 432 (2002)に記載される方法に厳密に従って測定した。クロルプロマジン(CPZ)及びn - ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)をそれぞれポジティブコントロール及びネガティブコントロールとして使用した。

【 0 2 7 9 】

Balb / 3T3、クローン31細胞(ATCC、CCL - 163)を、96ウェルプレート(Nunc、167008)に1 (104細胞 / ウェルの密度で播種した。細胞を標準的条件下(37°C、95%空気及び5% CO₂ の加湿雰囲気)で培地 - DMEM(GIBCO ; cat#11885 - 084)内で24時間インキュベートした。インキュベーション後、培地 - DMEMを廃棄し、そして細胞を150 µlのEarle平衡塩溶液(EBSS ; Sigma、Cat#E3024)で注意深く洗浄し、次いで試験化合物の100 µl EBSS溶液又は溶媒コントロール(1% ジメチルスルホキシド又は1% エタノールを含有するEBSS)を加えた。プレートを二重に準備した。全てのプレートを標準的条件下で60分間暗所にてインキュベートした。二重のプレートのうちの一方を細胞傷害性(- Irr)の決定に使用し、そして室温で暗所にて50分間維持した。光細胞毒性(+ Irr)の決定のために、別の一方を日光シミュレータ(UVA 放射照度 : 1.7mW / cm² ; SOL500、Dr. Honle UV Technology、Germany)に50分間暴露した(UVA線量 = 5 ジュール / cm²)。次いで溶液を2つのプレートから廃棄し、そしてすぐに150 µlのEBSSで注意して洗浄した。細胞を150 µl / ウェルのDMEM培地と共に18 - 22時間インキュベートした。

10

【 0 2 8 0 】

インキュベートの後、培地を廃棄し、細胞を150 µlのEBSSで注意深く洗浄し、次いですぐに100 µl / ウェルの50 µg / mlのニュートラルレッド(NR) (3 - アミノ - 7 - ジメチルアミノ - 2 - メチルフェナジン塩酸塩、Kanto Chemical Co.、Inc.、Japan)と共にDMEM中、血清無しで3時間標準的な条件下でインキュベートした。細胞リソソームへのニュートラルレッドの取り込み後に、NR - DMEM培地を廃棄し、そして細胞を150 µlのEBSSで注意深く洗浄した。正確に150 µlのエタノール / 酢酸 / 水 (50 : 1 : 49)をプレートの各ウェルに加え、そして室温で穏やかに振盪することにより10分間抽出を行った。次いでNR抽出物の光学密度(OD)を540 nmで分光光度計(プレートリーダー、POLARstar OPTIMA ; BMG Labtechnologies、Germany)を使用して測定した。OD値を使用して、OECD提供のソフトウェア「3T3 NRU Phototox」(Version 2.0、Federal Institute for Risk Assessment、Germany)を使用して平均光効果(MPE)値を算出した。コントロール(CPZ及びSDS)についての結果を、アッセイの品質保証のために使用した。

20

【 0 2 8 1 】

MPE値 < 0.1を「光毒性無し」と評価し ; MPE値 0.1かつ < 0.15を「推定光毒性」と評価し、そしてMPE値 0.15を「光毒性」と評価した。

30

【 実施例 】

【 0 2 8 2 】

以下の実施例は、さらなる説明の目的のみのために提供され、開示された発明への限定を意図されない。以下の実施例において他に示されなければ、一般的な実験条件は以下のとおりである : 全ての操作は室温または周囲温度、すなわち18 - 25 °Cの範囲で行った ; 溶媒のエバポレーションは減圧下で60 °Cまでの浴温でロータリーエバポレーターを使用して行った ; 反応は薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニタリングし、そして反応時間は説明の目的のみのために示す ; 示される融点(mp)は未補正である(多形は異なる融点を生じ得る) ; 全ての単離された化合物の構造及び純度は、以下の技術の少なくとも1つにより確かめた : TLC (Merck シリカゲル 60 F₂₅₄ プレコートTLCプレート又はMerck NH₂ゲル(アミンコートシリカゲル) F_{254s} プレコートTLCプレート)、質量分析法、核磁気共鳴スペクトル(NMR)、赤外吸収スペクトル(IR)又は微量分析。収率は説明の目的のみのために示される。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biotage KP - SIL (40 - 63 µm)、Biotage KP - NH(アミンコートシリカゲル)(40 - 75 µm)、Fuji Silysiaアミノゲル(30 - 50 µm)又はWakoシリカゲル300HG (40 - 60 µm)を使用して行った。マイクロ波反応は、Personal Chemistry Emrys Optimizer又はBiotage Initiatorを使用して行った。分取TLCはMerckシリカゲル60 F₂₅₄ プレコートTLCプレート(厚さ0.5又は1.0mm)を使用して行った。全ての質量データは、ZMDTM又はZQTM (Waters)及び質量分析計を使用した低分解能質量スペクトルデータ(ESI)で得られた。NMRデータは、270MHz(JEOL JNM - LA 270分光計)又は300MHz (JEOL JNM - LA300分光計)で、他に指示がなければ重水素化クロロホルム(99.8%)又はジメチ

40

50

ルスルホキシド(99.9%)を溶媒として、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として使用して100万分の1(parts per million)(ppm)で測定した；使用される従来の略号は：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、m = 多重線、dd = 二重二重線、br. = ブロードなどである。IRスペクトルはフーリエ変換赤外分光計(Shimadzu FTIR - 8300)により測定した。旋光度はJASCO DOP - 370及びP - 1020デジタル旋光計(Japan Spectroscopic CO、Ltd.)を使用して測定した。

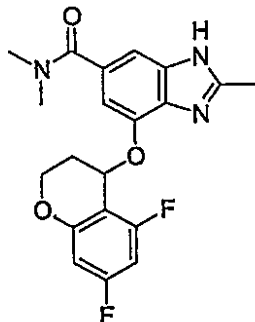
【0283】

実施例1

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

10

【化7】



20

【0284】

工程1：N - {4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 6 - [(フェニルメチル)オキシ]フェニル}アセトアミド

4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 6 - [(フェニルメチル)オキシ]アニリン (33.0 g、102mmol、WO 2004054984)及び無水酢酸(14.5mL、153mmol)の酢酸(90mL)溶液に、濃硫酸 (2滴)を70で加えた。この混合物を70で20分間攪拌した。室温まで冷却した後、水(800mL)を加え、そして形成した沈殿物をろ過により集め、そしてジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物を褐色固体として得た(30.9 g、83%)。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz、1H)、7.56 (br. s、1H)、7.47 - 7.38 (m、5H)、7.34 (d, $J = 2.0$ Hz、1H)、5.14 (s、2H)、2.16 (s、3H) ppm。

30

MS (ESI) m/z : 365 ($M + H$) $^+$ 。

【0285】

工程2：N - {4 - シアノ - 2 - ニトロ - 6 - [(フェニルメチル)オキシ]フェニル}アセトアミド

N - {4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 6 - [(フェニルメチル)オキシ]フェニル}アセトアミド (6.5 g、17.8mmol、工程1)、シアン化亜鉛(4.18 g、35.6mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.06 g、1.78mmol)のN,N - ジメチルホルムアミド(100mL)中の混合物を170に20分間マイクロ波合成機(Biotage、Emrys Optimizer)で加熱した。室温まで冷却した後、懸濁液をろ過し、そして酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留固体を、ヘキサン/酢酸エチル(3 : 1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を白色固体として得た(5.5 g、99%)。

40

^1H NMR (CDCl_3 、300MHz) : 7.92 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.53 - 7.33 (m、5H)、7.39 (s、1H)、5.21 (s、2H)、2.21 (s、3H) ppm。

MS (ESI) m/z : 312 ($M + H$) $^+$ 、310 ($M - H$) $^-$ 。

【0286】

工程3：2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボニトリル

N - {4 - シアノ - 2 - ニトロ - 6 - [(フェニルメチル)オキシ]フェニル}アセトアミド (5.5 g、17.7mmol、工程2)及び鉄粉(2.96 g、53.0mmol)の酢酸(90mL)中混合物を攪拌しな

50

から2時間還流させた。室温まで冷却した後、この混合物をCeliteのパッドを通してろ過し、そしてろ液を真空濃縮した。残留物を水に注ぎ、そして水層を酢酸エチル/メタノール(20:1)で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮して表題化合物を褐色固体として得た(3.82 g、82%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 、300MHz) : 7.64 (s、1H)、7.64 - 7.27 (m、6H)、7.19 (s、1H)、5.34 (s、2H)、2.50 (s、3H) ppm。

MS (ESI) m/z : 264 ($M+H$) $^+$ 、262 ($M-H$) $^-$ 。

【0287】

工程4: 2-メチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸

2-メチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル (3.82 g、14.5mmol、工程3) 及び水酸化カリウム (85%、10.2 g、15.4mmol) のエチレングリコール(50mL) 溶液を、170℃に20分間マイクロ波合成機(Biotage、Emrys Optimizer)で加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を2M 塩酸水溶液(pH=3)で酸性化した。沈殿した固体をろ過により集めて表題化合物を白色固体として得た(3.83g、93%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 、270MHz) : 12.68 (br. s、1H)、7.74 (s、1H)、7.64 - 7.01 (m、7H)、5.33 (s、2H)、2.50 (s、3H) ppm。

MS (ESI) m/z : 283 ($M+H$) $^+$ 、281 ($M-H$) $^-$ 。

【0288】

工程5: N,N,2-トリメチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド

2-メチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸 (5.0 g、17.7mmol、工程4)、ジメチルアミン塩酸塩(4.33 g、53.1mmol)、2-[1H-ベンゾトリアゾール-1-イル]-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(10.1 g、26.6mmol)、及びトリエチルアミン(10.7 g、106mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(80mL)中混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル/メタノール(20:1)で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみから酢酸エチル:メタノール 5:1までのグラジエント溶出)により精製して表題化合物を白色固体として得た (4.90g、89%)。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.47 - 7.23(m、5H)、7.20(s、1H)、6.75(s、1H)、5.22(s、2H)、2.95(br. s、6H)、2.54(s、3H) ppm (-NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 310($M+H$) $^+$ 、308($M-H$) $^-$ 。

【0289】

工程6: N,N,2-トリメチル-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-[(フェニルメチル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド

N,N,2-トリメチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド(928mg、3.0mmol、工程5)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中懸濁液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、180mg、4.50mmol)を0℃で加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却した。この混合物に塩化4-メチルベンゼンスルホニル(572mg、3.00mmol)を0℃にて加え、そして反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ、そして水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタンのみから酢酸エチルのみまでのグラジエント溶出)により精製して表題化合物を白色固体として得た(1.00 g、72%)。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.80(d、J=8.1 Hz、2H)、7.70(s、1H)、7.45(d、J=8.1 Hz、2H)、7.40 - 7.22(m、5H)、6.86(s、1H)、5.32(s、2H)、3.11(br. s、3H)、2.89(br. s、3H)、2.81(s、3H)、2.40(s、3H) ppm。

MS(ESI) m/z : 464($M+H$) $^+$ 。

【0290】

10

20

30

40

50

工程 7 : 4 - ヒドロキシ - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド (350mg、0.756mmol、工程 6) 及び 20 % 水酸化パラジウム (1.20 g) の酢酸 (20mL) 中混合物を水素ガス (4 気圧) 下で 4 時間撹拌した。生じた混合物を Celite のパッドを通してろ過し、そしてろ液を真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルのみから酢酸エチル : メタノール 5 : 1 までのグラジエント溶出) により精製して表題化合物を白色固体として得た (131mg、36 %)。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 7.82(d、J = 8.1 Hz、2H)、7.63(s、1H)、7.31(d、J = 8.1 Hz、2H)、6.92(s、1H)、3.14(br. s、3H)、3.01(br. s、3H)、2.79(s、3H)、2.40(s、3H) ppm (- OH は観測されなかった)。

MS (ESI) m/z : 374 (M + H) $^+$ 、372 (M - H) $^-$ 。

【 0 2 9 1 】

工程 8 : 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

工程 8 - 1 : 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール

5,7 - ジフルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン (14.2 g、77.0mmol、US 200 50038032) のメタノール (200mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.50 g、92.5mmol) を 0 で加えた。反応混合物を同じ温度で 1 時間撹拌し、そしてエバポレートしてメタノールを除去した。残留物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液としてヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製して表題化合物を淡灰色固体として得た (9.64 g、67 %)。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 6.47 - 6.36(m、2H)、5.05 - 4.97(m、1H)、4.36 - 4.20(m、2H)、2.16 - 1.92(m、3H) ppm。

【 0 2 9 2 】

工程 8 - 2 : 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

4 - ヒドロキシ - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド (110mg、0.294mmol、工程 7)、5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール (164mg、0.884mmol、工程 8 - 1) 及びトリフェニルホスフィン (232mg、0.884mmol) のトルエン (5 mL) 中撹拌混合物に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) (179mg、0.884mmol) を室温にて加えた。反応混合物を室温で 6 時間撹拌し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 20 から 10 : 1 までのグラジエント溶出) により精製して表題化合物とトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物 (280mg、粗製) を白色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 7.81(d、J = 8.1 Hz、2H)、7.51(s、1H)、7.31(d、J = 8.1 Hz、2H)、7.07(s、1H)、6.54 - 6.22(m、2H)、5.93(br. s、1H)、4.40(t、J = 10.8 Hz、1H)、4.27(t、J = 10.8 Hz、1H)、3.15(br. s、3H)、3.03(br. s、3H)、2.79(s、3H)、2.39(s、3H)、2.40 - 2.21(m、1H)、2.19 - 1.73(m、1H) ppm。

MS (ESI) m/z : 542 (M + H) $^+$ 、540 (M - H) $^-$ 。

【 0 2 9 3 】

工程 9 : 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カル

10

20

30

40

50

ボキサミド(280mg、粗製、工程8)のテトラヒドロフラン(8mL)及びメタノール(4mL)中の溶液に、水酸化ナトリウム(165mg、4.1mmol)を室温で加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物を飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタンのみから酢酸エチル：メタノール 10：1までのグラジエント溶出)により精製して表題化合物を白色固体として得た(74mg、2工程で65%)。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.27(s, 1H)、6.95(s, 1H)、6.51 - 6.33(m, 2H)、5.87 - 5.69(m, 1H)、4.41 - 4.25(m, 2H)、3.10(br. s, 6H)、2.56(s, 3H)、2.44 - 2.34(m, 1H)、2.14 - 1.98(m, 1H) ppm (-NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 388($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、386($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【0294】

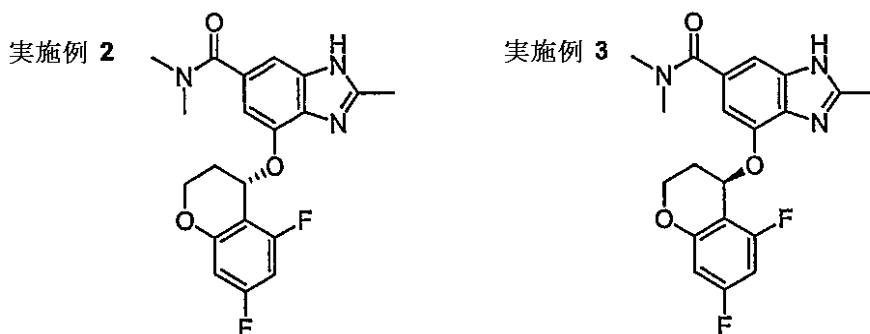
実施例2

(-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド及び

実施例3

(+) - 4 - [((4R) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

【化8】



フラクション - 1(582mg)及びフラクション - 2(562mg)をラセミ4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,1,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(1.63g、実施例1の工程9)からHPLCにより以下のように調製した。

単離条件

カラム : CHIRALCEL OJ - H (20mm × 250mm、DAICEL)

移動相 : n - ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン(95 / 5 / 0.1)

流量 : 18.9mL / 分

【0295】

(-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(フラクション - 1)

^1H NMR : スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった。

旋光度 : $[\alpha]_D^{23} = -101.1^\circ$ ($c = 1.00$ 、メタノール)

保持時間 : 14分

【0296】

(+) - 4 - [((4R) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(フラクション - 2)

^1H NMR : スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった。

旋光度 : $[\alpha]_D^{23} = +104.2^\circ$ ($c = 1.00$ 、メタノール)

保持時間 : 18分

【0297】

以下は(-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミドを合成するための代替の方法である。

【 0 2 9 8 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール

N - { 4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 6 - [(フェニルメチル)オキシ]フェニル } アセトアミド (120 g、329mmol、実施例 1 の工程 1) 及び鉄粉 (55.1 g、986mmol) の酢酸 (500mL) 中の混合物を攪拌しながら 6 時間還流させた。室温まで冷却した後、混合物を Celite のパッドに通してろ過し、そしてろ液を真空濃縮した。残留物を酢酸エチル (1.5 L) で希釈した。生じた沈殿物を Celite のパッドに通してろ過し、そして酢酸エチル (500mL) で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、そして残留物を酢酸エチル (200mL) で希釈した。ブライン (800mL) を有機混合物に加え、生じた白色沈殿物をろ過により集め、そして水で洗浄し (200mL) そしてジエチルエーテル (200mL) で洗浄した。白色固体をジクロロメタン / メタノール (10 : 1、1.0 L) に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。固体をジエチルエーテル (300mL) を用いてトリチュレーションし、ろ過により集め、そして真空乾燥して表題化合物を白色固体として得た (54.7 g、53%)。

^1H NMR (DMSO - d_6 、270MHz) : 7.63 - 7.28 (m、7H)、5.38 (s、2H)、2.69 (s、3H) ppm。 (N H は観測されなかった。)

MS (ESI) m/z : 317 (M + H) $^+$ 、315 (M - H) $^-$ 。

【 0 2 9 9 】

工程 2 : 6 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール

6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール (79.2 g、250mmol、工程 1) の N,N - ジメチルホルムアミド (500mL) 懸濁液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60%、12.0 g、300mmol) を 0 で加えた。室温で 20 分間攪拌した後、反応混合物を 0 に冷却した。この混合物に塩化 4 - メチルベンゼンスルホニル (47.6 g、250mmol) を 0 で加え、そして反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物を水 (800mL) でクエンチし、そして白色沈殿物をろ過により集め、ジイソプロピルエーテル (500mL) で洗浄し、そして 70 で 7 時間真空乾燥して表題化合物を白色固体として得た (116 g、98%)。

^1H NMR (DMSO - d_6 、270MHz) : 7.98 (d、J = 8.1 Hz、2H)、7.64 (d、J = 1.9 Hz、1H)、7.53 - 7.34 (m、7H)、7.22 (d、J = 1.9 Hz、1H)、5.28 (s、2H)、2.74 (s、3H)、2.38 (s、3H) ppm。

MS (ESI) m/z : 471 (M + H) $^+$ 、469 (M - H) $^-$ 。

【 0 3 0 0 】

工程 3 : N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

6 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール (53.0 g、112mmol、工程 2) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (25.9 g、22.4mmol) の 2M ジメチルアミンテトラヒドロフラン 溶液 (580mL) 中の混合物を、65 にて一酸化炭素ガス (1 気圧) 下で 32 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチル (600mL) で希釈した。有機混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (800mL) で洗浄し、そしてブライン (500mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 2 から 1 : 3 までのグラジエント溶出) により精製して表題化合物を白色固体として得た (21.8 g、42%)。

^1H NMR : スペクトルデータは実施例 1 の工程 6 と同一であった。

【 0 3 0 1 】

工程 4 : 4 - ヒドロキシ - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(29.0 g、62.6mmol、工程 3)及び10% 炭素担持パラジウム(6.0 g)のテトラヒドロフラン(200mL)中の混合物を水素ガス(1気圧)下で室温にて24時間撹拌した。さらに4.0 gの10% 炭素担持パラジウムを加え、そして混合物を水素ガス(1気圧)下で室温にてさらに6時間撹拌した。生じた混合物をCeliteのパッドに通してろ過し、そしてろ液を真空濃縮して表題化合物を白色固体として得た(23.0 g、98%)。

¹H NMR: スペクトルデータは実施例 1 の工程 7 と同一であった。

【 0 3 0 2 】

工程 5 : 3 - (3,5 - ジフルオロフェノキシ)アクリル酸メチル

3,5 - ジフルオロフェノール(35.5 g、273mmol)及びプロピオン酸メチル(25.0mL、300mmol)のアセトニトリル(109mL)溶液を、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン(1.0M市販溶液、109mL、109mmol)溶液に室温で2時間かけて加えた。溶液の添加が完了した後、混合物を1時間撹拌した。反応混合物をトルエン(350mL)で希釈し、そして有機混合物を2回水(250mL × 2)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をアミノゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン:酢酸エチル=3:2)により精製して表題化合物を黄色固体として得た(60.0 g、定量的、cis - 異性体及びtrans - 異性体の1:1混合物)。

¹H NMR(CDCl₃, 270MHz,) : 7.72(d, J = 10.8 Hz、0.5H)、6.83(d, J = 5.4 Hz、0.5H)、6.74 - 6.49(m, 3H)、5.68(d, J = 10.8 Hz、0.5H)、5.28(d, J = 5.4 Hz、0.5H)、3.76(s, 3H) ppm。

【 0 3 0 3 】

工程 6 : 3 - (3,5 - ジフルオロフェノキシ)プロパン酸メチル

3 - (3,5 - ジフルオロフェノキシ)アクリル酸メチル(60.0 g、280mmol、工程 5)、及び10% 炭素担持パラジウム(1.0 g)のメタノール(300mL)中の混合物を水素ガス(1気圧)下で室温にて18時間撹拌した。反応混合物をCeliteのパッドに通してろ過し、そしてトルエン(100mL)で洗浄した。ろ液を真空濃縮して表題化合物を無色油状物として得(61.0 g、定量的)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

¹H NMR(CDCl₃, 270MHz) : 6.56 - 6.21(m, 3H)、4.21(t, J = 5.4 Hz、2H)、3.74(s, 3H)、2.80(t, J = 5.4 Hz、2H) ppm。

【 0 3 0 4 】

工程 7 : 5,7 - ジフルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン

3 - (3,5 - ジフルオロフェノキシ)プロパン酸メチル(11.6 g、53.7mmol、工程 6)及びトリフルオロメタンスルホン酸(23.2mL、2.0mL / 基質 1 g)の混合物を80℃にて2時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水(120mL)で希釈し、そしてトルエン(120mL)で抽出した。有機層を炭酸カリウム(50mL)水溶液、水(50mL)で連続して洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。有機混合物を真空濃縮して表題化合物を白色固体として得(8.75 g、88%)、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

¹H NMR(CDCl₃, 270MHz) : 6.51 - 6.40(m, 2H)、4.55 - 4.50(m, 2H)、2.86 - 2.75(m, 2H) ppm。

【 0 3 0 5 】

工程 8 : (+) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール

1M(S) - テトラヒドロ - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニル - 1H,3H - ピロロ[1,2 - c][1,3,2]オキサアザボロールのトルエン溶液(5.43mL、5.43mmol)及びテトラヒドロフラン(40mL)の混合物に、2M ボラン - メチルスルフィド錯体テトラヒドロフラン溶液(29.8mL、59.7mmol)を0℃にて加え、そして混合物を20分間撹拌した。この混合物に5,7 - ジフルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン(10.0 g、54.3mmol、工程 7)のテトラヒドロフラン(70mL)溶液を0℃で1時間かけて加え、そして混合物を同じ温度で1時間撹拌した。反応混合物をメタノール(50mL)でクエンチし、そして30分間室温で撹拌した。この混合物を真空濃縮し、そして残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液としてヘキサン

10

20

30

40

50

: 酢酸エチル = 4 : 1) により精製して粗製白色固体 (8.85 g、86% ee) を得た。この固体をヘキサン (300mL) より再結晶して表題化合物を無色針状結晶として得た (5.90 g、58%、> 99% ee)。

^1H NMR: スペクトルデータはラセミ化合物 (実施例 1 の工程 8 - 1) と同一であった。

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +143.6^\circ$ ($c = 1.00$ 、メタノール)。

【 0 3 0 6 】

工程 9: (-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

4 - ヒドロキシ - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド (21.2 g、56.8mmol、工程 4)、(+) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール (15.86 g、85.1mmol、工程 8) 及びトリブチルホスフィン (22.9 g、113mmol) のトルエン (840mL) 中の攪拌混合物に、1,1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADDP) (19.3 g、76.5mmol) を室温にて加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を Celite のパッドに通してろ過し、そして酢酸エチル (300mL) で洗浄した。ろ液を真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 20 から 20 : 1 までのグラジエント抽出) により精製して粗製固体 (27.0 g) を得た。この固体を 2 - プロパノール (130mL) から再結晶して表題化合物を無色結晶として得た (23.2 g、75%、> 99% ee)

^1H NMR: スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった (実施例 1 の工程 8 - 2)。

旋光度: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -80.4^\circ$ ($c = 0.50$ 、メタノール)。

【 0 3 0 7 】

工程 10: (-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

(-) - 4 - [((4S) - 5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1 - [(4 - メチルフェニル) - スルホニル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド (24.2 g、44.7mmol、工程 9) のテトラヒドロフラン (65mL) 及び 2 - プロパノール (220mL) 中の溶液に、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (220mL、440mmol) を室温で加えた。室温で 4 時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル (1.20 L) で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液 (500mL) で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥しそして真空濃縮した。残留物をアミノゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール 50 : 1 から 20 : 1 へのグラジエント抽出) により精製して表題化合物を白色固体として得た (15.2 g、87%、> 99% ee)。

^1H NMR: スペクトルデータはラセミ化合物 (実施例 1 の工程 9)。

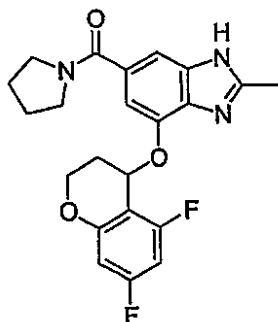
旋光度及び保持時間は、上記と同一であった。

【 0 3 0 8 】

実施例 4

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール

【 化 9 】



【 0 3 0 9 】

工程 1 : 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸メチル

2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸(10.0 g、35.4mmol、実施例 1 の工程 4)、及び塩化チオニル(5.2mL、7.1mmol)のメタノール(300mL)中の混合物を、80 で 3 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をメタノールで希釈し、ろ過して沈殿物を除き、そしてろ液を真空濃縮した。生じた固体をジクロロメタンで洗浄して表題化合物を褐色固体として得(29.8 g、粗製)、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

MS(ESI) m/z : 297(M + H)⁺、295(M - H)⁻。

【 0 3 1 0 】

工程 2 : 1 - (1,1 - ジメチルエチル) 6 - メチル 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 1,6 - ジカルボキシレート

2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸メチル(29.8 g、粗製、工程 1)、ジ - tert - ブチル - ジカーボネート(69 g、315mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン(366mg、3.0mmol)及びトリエチルアミン(100mL、717mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(100mL)中の混合物を室温で 2 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル : ヘキサン 1 : 20から3 : 2までのグラジエント溶出)により精製して表題化合物を白色固体として得(12.1 g、粗製)、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

¹H NMR(CDCl₃、270MHz) : 8.29(s、1H)、7.54(s、1H)、7.60 - 7.50(m、2H)、7.40 - 7.31(m 3H)、5.37(s、2H)、3.92(s、3H)、2.86(s、3H)、1.73(s、9H) ppm。

MS(ESI) m/z : 397(M + H)⁺。

【 0 3 1 1 】

工程 3 : 1 - (1,1 - ジメチルエチル) 6 - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1,6 - ジカルボキシレート

1 - (1,1 - ジメチルエチル) 6 - メチル 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 1,6 - ジカルボキシレート(12.1 g、粗製、工程 2)及び20% 水酸化パラジウム(6.0 g)のテトラヒドロフラン(250mL)中の混合物を水素ガス下で 2 時間撹拌した。生じた混合物をCeliteのパッドに通してろ過し、ろ液を真空濃縮した。残留物をヘキサン / ジエチルエーテル(10 : 1)で洗浄して表題化合物を白色固体として得た(3.02 g、3工程で28%)。

¹H NMR(CDCl₃、270MHz) : 10.38(br. s、1H)、8.21(s、1H)、7.62(s、1H)、3.94(s、3H)、2.87(s、3H)、1.73(s、9H) ppm。

MS(ESI) m/z : 307(M + H)⁺、305(M - H)⁻。

【 0 3 1 2 】

工程 4 : 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸

1 - (1,1 - ジメチルエチル) 6 - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1,6 - ジカルボキシレート(1.50 g、4.90mmol、工程 3)、5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール(1.82 g、9.79mmol、実施例 1 の工程 8 - 1)及びトリフェニルホスフィン(2.57 g、9.79mmol)のトルエン(50mL)中の撹拌混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)(1.98 g、4.90mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、真空濃縮した。残留物をメタノール(20mL)及びテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、そして4M 水酸化リチウム水溶液(20mL、80mmol)をこの混合物に室温に加えた。4時間80 で撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄し、そして2M 塩酸水溶液を用いて酸性化(pH = 6)した。沈殿した固体をろ過し、そして真空乾燥して表題化合物を白色固体として得(1.67 g、粗製)、これをさら

10

20

30

40

50

に精製することなく次の工程において使用した。

^1H NMR(DMSO - d_6 , 270MHz) : 7.76(s, 1H)、7.51(s, 1H)、6.79(t, J = 10.8 Hz, 1H)、6.66(t, J = 10.8 Hz, 1H)、5.99(br. s, 1H)、4.39 - 4.17(m, 2H)、2.46(s, 3H)、2.28 - 2.05(m, 2H) ppm (- COOH及び - NHは観測されなかった)。

(ESI) m/z : 361(M + H)⁺、359(M - H)⁻。

【 0 3 1 3 】

工程 5 : 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール

表題化合物を4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸(100mg、粗製、工程 4)及びピロリジン(59mg、0.832mmol)から実施例 1 の工程 5 と同じやり方で白色固体として製造した(70mg、3 工程で収率56%)。

^1H NMR(CDCl₃, 270MHz) : 7.33(s, 1H)、7.03(s, 1H)、6.47 - 6.07(m, 2H)、5.90 - 5.66(m, 1H)、4.40 - 4.18(m, 2H)、3.73 - 3.40(m, 4H)、2.48(s, 3H)、2.37 - 2.22(m, 1H)、2.11 - 1.78(m, 5H) ppm (- NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 414(M + H)⁺、412(M - H)⁻。

【 0 3 1 4 】

実施例 5

(+) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール 及び

実施例 6

(-) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール

フラクション - 1(152mg)及びフラクション - 2(146mg)を、ラセミ4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール(0.35 g、実施例 4 の工程 5)からHPLCにより以下のように調製した。

単離条件

カラム : CHIRALPAK AD - H (20mm × 250mm、DAICEL)

移動相 : n - ヘキサン / iso - プロパノール / ジエチルアミン(85 / 15 / 0.1)

流量 : 20mL / 分

(+) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール(フラクション - 1)

^1H NMR : スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった

旋光度 : [α]_D²³ = +105.0 ° (c = 0.50、メタノール)

保持時間 : 12分

(-) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ベンゾイミダゾール(フラクション - 2)

^1H NMR : スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった

旋光度 : [α]_D²³ = - 106.5 ° (c = 0.50、メタノール)

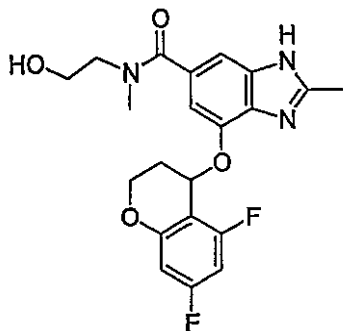
保持時間 : 14分

【 0 3 1 5 】

実施例 7

4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N,2 - ジメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

【化 1 0】



10

表題化合物を4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸(100mg、粗製、実施例4の工程4)及び2-(メチルアミノ)エタノール(63mg、0.83mmol)から実施例1の工程5と同じやり方で白色固体として製造した(50mg、3工程で収率40%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) : 6.91(br. s, 2H)、6.49-6.23(m, 2H)、5.88-5.65(m, 1H)、4.37-4.11(m, 2H)、3.99-3.60(m, 3H)、3.07(s, 3H)、2.41(s, 3H)、2.36-2.17(m, 1H)、2.08-1.89(m, 2H) ppm(-OH及び-NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 418($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、416($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

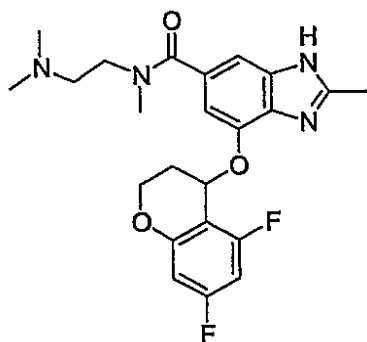
【0316】

20

実施例8

4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド

【化 1 1】



30

表題化合物を4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸(100mg、粗製、実施例4の工程4)及びN,N,N'-トリメチル-1,2-エタンジアミン(45mg、0.44mmol)から実施例1の工程5と同じやり方で白色固体として製造した(10mg、3工程で収率13%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) : 7.27(s, 1H)、6.94(s, 1H)、6.50-6.31(m, 2H)、5.76(br. s, 1H)、4.44-4.24(m, 2H)、3.76-3.32(m, 2H)、3.09(s, 3H)、2.56(s, 3H)、2.61-1.94(m, 10H) ppm(-NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 445($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、443($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

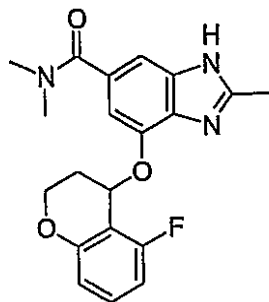
【0317】

実施例9

4-[(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド

40

【化 1 2】



10

【 0 3 1 8】

工程 1 : 6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 1,1 - ジメチルエチル

表題化合物をN,N,2 - トリメチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(6.4 g、20.7mmol、実施例 1 の工程 5)及びジ - tert - ブチル - ジカーボネート(6.77 g、31.0mmol)から実施例 4 の工程 2 と同じやり方で白色固体として収率67% (5.68 g)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 , 270MHz) : 7.64(s, 1H)、7.47(d, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.38 - 7.28(m, 3H)、6.83(s, 1H)、5.38(s, 2H)、2.97(br. s, 6H)、2.83(s, 3H)、1.69(s, 9H) ppm;

MS(ESI) m/z : 410($M + H$) $^+$ 。

20

【 0 3 1 9】

工程 2 : 6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 1,1 - ジメチルエチル

表題化合物を6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - メチル - 4 - [(フェニルメチル)オキシ] - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 1,1 - ジメチルエチル(5.68 g、13.9mmol、工程 1)及び20% 水酸化パラジウム(2.4 g)から実施例 4 の工程 3 と同じやり方で白色固体として収率92% (4.10 g)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 , 270MHz) : 10.39(s, 1H)、7.56(s, 1H)、6.97(s, 1H)、3.13(br. s, 3H)、3.04(br. s, 3H)、2.82(s, 3H)、1.69(s, 9H) ppm。

MS(ESI) m/z : 320($M + H$) $^+$ 、318($M - H$) $^-$ 。

30

【 0 3 2 0】

工程 3 : 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

工程3 - 1 : 5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール

表題化合物を、5 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン(0.9 g、5 mmol、GB 2355264)から実施例 1 の工程8 - 1と同じやり方で黒色油状物として定量的収率(0.9 g)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : 7.25 - 7.11(m, 1H)、6.75 - 6.60(m, 2H)、5.13 - 5.02(m, 1H)、4.40 - 4.18(m, 2H)、2.25 - 1.95(m, 3H) ppm。

【 0 3 2 1】

工程3 - 2 : 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 1,1 - ジメチルエチル(1.00 g、3.13mmol、工程 2)、5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール(948mg、5.64mmol、工程3 - 1)及びトリフェニルホスフィン(2.57 g、9.79mmol)のトルエン(50mL)中の攪拌混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)(1.98 g、4.90mmol)を室温にて加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、そして真空濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(30mL)及びメタノール(15mL)に溶解し、そして水酸化ナトリウム(750mg、18.8mmol)を混合物に室温で加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物を飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液でクエンチし、

40

50

そして酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液として、ジクロロメタンのみ、次いで酢酸エチル：メタノール 10：1)により精製して表題化合物を白色固体として得た(510mg、50%)。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.20 - 7.11(m、1H)、7.13(s、1H)、6.90(s、1H)、6.64(d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、6.52(d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、5.76(br. s、1H)、4.28 - 4.07(m、2H)、3.04(br. s、6H)、2.38(s、3H)、2.29 - 2.18(m、1H)、2.04 - 1.90(m、1H) ppm(-NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 370($M + H$) $^+$ 、368($M - H$) $^-$ 。

【0322】

実施例10

(-) - 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド及び

実施例11

(+) - 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

フラクション - 1(126mg)及びフラクション - 2(114mg)を、ラセミ4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,1,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(510mg、実施例9の工程3 - 2)からHPLCにより以下のように調製した。

単離条件

カラム：CHIRALCEL OJ - H (20mm × 250mm、DAICEL)

移動相：n - ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン(90 / 10 / 0.1)

流量：20.0mL / 分

(-) - 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(フラクション - 1)

^1H NMR：スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった

旋光度： $[\alpha]_D^{23} = -106.8^\circ$ (c = 0.50、メタノール)

保持時間：7分

(+) - 4 - [(5 - フルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド(フラクション - 2)

^1H NMR：スペクトルデータはラセミ化合物と同一であった

旋光度： $[\alpha]_D^{23} = +103.6^\circ$ (c = 0.50、メタノール)

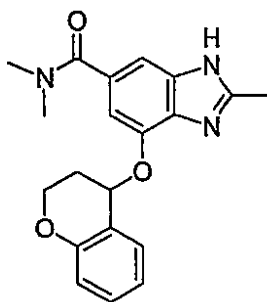
保持時間：9分

【0323】

実施例12

4 - (3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イルオキシ) - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

【化13】



表題化合物を6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸1,1 - ジメチルエチル(100mg、0.313mmol、実施例9の

工程 2) 及び 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール (141mg、0.939mmol) から実施例 9 の工程 3 - 2 と同じやり方で白色固体として製造した (58mg、2 工程で収率 53%) :

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 7.22 - 7.12(m、3H)、6.90 - 6.75(m、3H)、5.62 - 5.57(m、1H)、4.29 - 4.08(m、2H)、3.12 - 2.95(m、6H)、2.40(s、3H)、2.28 - 2.07(m、2H) ppm (- NH は観測されなかった)。

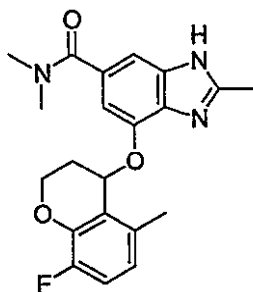
MS(ESI) m/z : 352($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、350($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【 0 3 2 4 】

実施例 13

4 - [(8 - フルオロ - 5 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

【 化 1 4 】



【 0 3 2 5 】

工程 1 : 8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 4 - オール

工程 1 - 1 : 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェノキシ)プロパン酸

水酸化ナトリウム (3.2 g、79mmol) の水 (16mL) 溶液に 2 - フルオロ - 5 - メチルフェノール (5.0 g、40mmol) を室温で加えた。この溶液を 5 分間攪拌した後、3 - ヨードプロピオン酸 (7.9 g、40mmol) を淡黄色溶液に加え、そしてこの混合物を攪拌しながら 18 時間還流した。混合物を室温まで冷却し、2M 塩酸水溶液 (100mL) に 0 で注ぎ、そして酢酸エチル (60mL \times 2) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1 から酢酸エチルのみまでのグラジエント溶出) により精製した。得られた淡黄色固体をヘキサンを用いてトリチュレーションし、ろ過により集め、そして真空乾燥して表題化合物を淡黄色固体として得た (2.45 g、31%)。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 6.95(dd、 $J = 11.2$ 、8.6 Hz、1H)、6.81(dd、 $J = 7.9$ 、2.0 Hz、1H)、6.75 - 6.66(m、1H)、4.30(t、 $J = 6.6$ Hz、2H)、2.89(t、 $J = 6.6$ Hz、2H)、2.30(s、3H) ppm。 (- OH は観測されなかった)

【 0 3 2 6 】

工程 1 - 2 : 8 - フルオロ - 5 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン

3 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェノキシ)プロパン酸 (2.45 g、12.4mmol、工程 1 - 1) のポリリン酸 (35 g) 中混合物を 100 で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、この混合物を水 (150mL) で希釈し、そして酢酸エチル (60mL \times 2) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空濃縮して表題化合物を白色固体として得た (2.30 g、定量的)。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 7.15(dd、 $J = 9.9$ 、8.6 Hz、1H)、6.73(dd、 $J = 8.6$ 、5.3 Hz、1H)、4.59(t、 $J = 6.6$ Hz、2H)、2.85(t、 $J = 6.6$ Hz、2H)、2.59(s、3H) ppm。

【 0 3 2 7 】

工程 1 - 3 : 8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 4 - オール

表題化合物を 8 - フルオロ - 5 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン (2.30 g、12.8mmol、工程 1 - 2) から実施例 1 の工程 8 - 1 と同じやり方で白色固体として収率 93% (2.16 g) で製造した。

^1H NMR (CDCl_3 、270MHz) : 6.94(dd、 $J = 11.2$ 、7.9 Hz、1H)、6.68(dd、 $J = 7.9$ 、4.6 Hz

、1H)、4.90 - 4.82(m, 1H)、4.47 - 4.36(m, 1H)、4.30 - 4.17(m, 1H)、2.38(s, 3H) 2.15 - 2.00(m, 2H) 1.85 - 1.75(m, 1H) ppm。

【 0 3 2 8 】

工程 2 : 4 - [(8 - フルオロ - 5 - メチル - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

表題化合物を、6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸1,1 - ジメチルエチル(100mg、0.31mmol、実施例 9 の工程 2)及び8 - フルオロ - 5 - メチルクロマン - 4 - オール(0.23 g、1.2mmol、工程1 - 3)から実施例 9 の工程3 - 2と同じやり方で白色固体として収率32% (38mg)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 9.61(br. s, 1H)、7.45 - 7.22(m, 1H)、7.08 - 6.90(m, 2H)、6.75 - 6.60(m, 1H)、5.70 - 5.50(m, 1H)、4.43 - 4.05(m, 2H)、3.11(br. s, 6H)、2.55(s, 3H) 2.50 - 2.33(m, 1H)、2.28 - 2.05(m, 1H)、2.20(s, 3H) ppm。

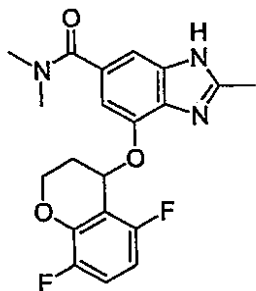
MS(ESI) m/z : 384($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、382($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【 0 3 2 9 】

実施例 14

4 - [(5,8 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

【 化 1 5 】



【 0 3 3 0 】

工程 1 : 5,8 - ジフルオロクロマン - 4 - オール

工程 1 - 1 : 3 - (2,5 - ジフルオロフェノキシ)プロパン酸

表題化合物を2,5 - ジフルオロフェノール(8.0 g、61mmol)から実施例13の工程1 - 1と同じやり方で白色固体として収率37% (4.6 g)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 、300MHz) : 7.10 - 6.95(m, 1H)、6.80 - 6.68(m, 1H)、6.67 - 6.55(m, 1H)、4.29(t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、2.91(t, $J = 6.3$ Hz, 2H) ppm。(-OHは観測されなかった)

【 0 3 3 1 】

工程 1 - 2 : 5,8 - ジフルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン

表題化合物を3 - (2,5 - ジフルオロフェノキシ)プロパン酸(4.6 g、23mmol、工程1 - 1)から実施例13の工程1 - 2と同じやり方で褐色油状物として収率91% (3.8 g)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.30 - 7.18(m, 1H)、6.72 - 6.60(m, 1H)、4.65(t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、2.87(t, $J = 6.3$ Hz, 2H) ppm。

【 0 3 3 2 】

工程 1 - 3 : 5,8 - ジフルオロクロマン - 4 - オール

表題化合物を5,8 - ジフルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 4H - クロメン - 4 - オン(3.8 g、21mmol、工程1 - 2)から実施例 1 の工程8 - 1と同じやり方で褐色油状物として収率91% (3.3 g)で製造した。

^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.05 - 6.93(m, 1H)、6.62 - 6.52(m, 1H)、5.10 - 5.02(m, 1H)、4.47 - 4.38(m, 1H)、4.35 - 4.23(m, 1H)、2.33 - 2.03(m, 3H) ppm。

【 0 3 3 3 】

工程 2 : 4 - [(5,8 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - N,N,2 - トリメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボキサミド

表題化合物を、6 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H -

10

20

30

40

50

ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸1,1 - ジメチルエチル(150mg、0.47mmol、実施例 9 の工程 2) 及び5,8 - ジフルオロクロマン - 4 - オール(0.26 g、1.4mmol、工程1 - 3)から実施例 9 の工程3 - 2と同じやり方で白色固体として収率48% (87mg)で製造した。

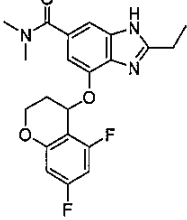
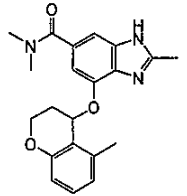
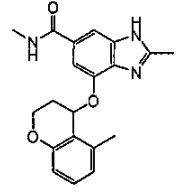
^1H NMR(CDCl_3 、270MHz) : 7.33 - 7.18(m、1H)、7.08 - 6.90(m、2H)、6.58 - 6.48(m、1H)、5.90 - 5.75(m、1H)、4.45 - 4.30(m、2H)、3.12(br. s、3H)、3.06(br. s、3H)、2.52(s、3H) 2.44 - 2.34(m、1H)、2.18 - 2.00(m、1H) ppm (- NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 388($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 、386($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【 0 3 3 4 】

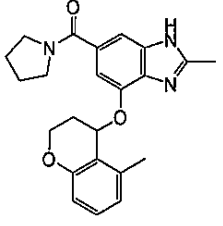
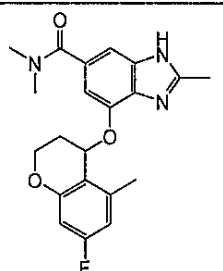
以下の実施例15～21を実施例 1 又は実施例 2 に記載される手順に従って製造した。

【表 2】

実施例 15	4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-エチル-N,N-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	<p>白色固体</p> <p>^1H NMR(CDCl_3, 270MHz) δ: 12.23-11.00(br. m, 1H)、7.49-6.70(br. m, 1H)、6.97(s, 1H)、6.50-6.15(m, 2H)、5.96-5.48(br. m, 1H)、4.28-4.05(m, 2H)、3.08(br s, 6H)、2.86-2.65(m, 2H)、2.44-2.13(m, 1H)、2.13-1.83(m, 1H) 1.38-1.15(m, 3H) ppm.</p> <p>MS(ESI) m/z: 402(M+H)$^+$、400(M-H)$^-$.</p>
実施例 16	N,N,2-トリメチル-4-[(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	<p>白色固体</p> <p>^1H NMR(CDCl_3, 270MHz) δ: 10.06-9.52(br. m, 1H)、7.37(s, 1H)、7.28-7.16(m, 1H)、7.05(s, 1H)、6.90-6.68(m, 2H)、5.97-5.53(br m, 1H)、4.33-4.06(m, 2H)、3.11(br. s, 6H)、2.60-2.48(br m, 3H)、2.47-2.35(m, 1H)、2.28-2.20(br. m, 3H)、2.25-2.05(m, 1H) ppm.</p> <p>MS(ESI) m/z: 366(M+H)$^+$、364(M-H)$^-$.</p>
実施例 17	(-)-N,N,2-トリメチル-4-[(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	旋光度: $[\alpha]_D^{21} = -49.2^\circ$ (c=0.51、メタノール)
実施例 18	(+)-N,N,2-トリメチル-4-[(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	旋光度: $[\alpha]_D^{21} = +53.0^\circ$ (c=0.51、メタノール)
実施例 19	N,2-ジメチル-4-[(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	<p>白色固体</p> <p>^1H NMR(CDCl_3, 300MHz) δ: 9.80-9.50(br. s, 1H)、7.65-7.45(m, 2H)、7.27-7.15(m, 1H)、6.88-6.73(m, 2H)、6.40-6.25(m, 1H)、5.80-5.60(m, 1H)、4.30-4.05(m, 2H)、3.05(d, J=5.1 Hz, 3H)、2.57(s, 3H)、2.48-2.35(m, 1H)、2.25-2.10(m, 1H)、2.21(s, 3H) ppm.</p> <p>MS(ESI) m/z: 352(M+H)$^+$、350(M-H)$^-$.</p>

【表 3】

表 (続き)

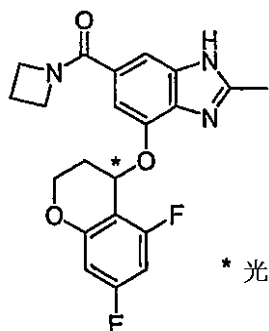
実施例 20	2-メチル-4-[(5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール
	白色固体 ^1H NMR (CDCl_3 , 270MHz) δ : 11.35-10.20 (br. m, 1H)、7.45 (br. s, 1H)、7.25-6.90 (m, 2H)、6.85-6.60 (m, 2H)、5.95-5.48 (br. m, 1H)、4.30-3.97 (m, 2H)、3.75-3.40 (m, 4H)、2.48 (s, 3H)、2.43-2.27 (m, 1H)、2.21 (s, 3H)、2.15-1.80 (m, 5H) ppm. MS (ESI) m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 390 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
実施例 21	4-[(7-フルオロ-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	白色固体 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 9.60 (br. s, 1H)、7.50-7.15 (m, 1H)、7.10-6.80 (m, 1H)、6.63-6.30 (m, 2H)、5.65-5.40 (m, 1H)、4.35-4.05 (m, 2H)、3.10 (br. s, 6H)、2.54 (s, 3H)、2.50-2.02 (m, 2H)、2.23 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 382 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

【0336】

実施例22

(-) - 6 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール

【化 16】



* 光学活性

【0337】

工程 1 : (-) - 4 - [(5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル)オキシ] - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボン酸

1 - (1,1 - ジメチルエチル) 6 - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 1,6 - ジカルボキシレート (1.33 g, 4.34mmol、実施例 4 の工程 3)、(+)-5,7 - ジフルオロ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - オール (1.82 g, 9.79mmol、実施例 2 の工程 8) 及びトリフェニルホスフィン (2.28 g, 8.69mmol) のトルエン (50mL) 中の攪拌混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (1.76 g, 8.70mmol) を室温に加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、真空濃縮した。残留物をメタノール (20mL) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、そしてこの混合物に 4M 水酸化リチウム水溶液 (18.0mL、

90.0mmol)を室温で加えた。1時間80℃で撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。残留物を水(200mL)に溶解し、2M塩酸水溶液(50mL)で酸性化し、そして酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみから酢酸エチル：メタノール(1wt%の酢酸含有) = 3：1までのグラジエント溶出)により精製して表題化合物を白色固体として得た(1.15g、73%、>99% ee)。

¹H NMR：スペクトルデータはラセミ化合物(実施例4の工程4)と同一であった。

旋光度：[α]_D²⁴ = -78.7° (c = 0.50、メタノール)。

【0338】

工程2：(-)-6-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

10

表題化合物を(-)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸(150mg、工程1)及びアゼチジン塩酸塩(117mg、1.25mmol)から実施例1の工程5と同じやり方で白色固体として製造した(132mg、79%)。

¹H NMR(CDCl₃, 270MHz) : 7.40(s, 1H)、7.20(s, 1H)、6.42-6.25(m, 2H)、5.87-5.62(m, 1H)、4.46-3.94(m, 6H)、2.51(s, 3H)、2.42-2.19(m, 3H)、2.19-1.78(m, 1H) ppm(-NHは観測されなかった)。

MS(ESI) m/z : 400(M+H)⁺、398(M-H)⁻。

旋光度：[α]_D²⁴ = -98.0° (c = 1.00、メタノール)。

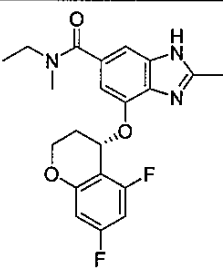
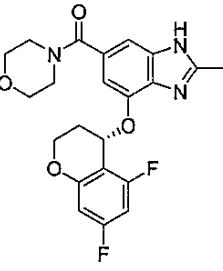
20

【0339】

以下の実施例23及び24を(-)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボン酸(実施例22の工程1)及び対応する種々のアミンから実施例1の工程5に記載される手順に従って製造した。

【0340】

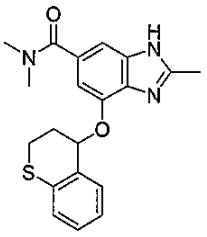
【表 4】

実施例 23	(-)4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N-エチル-N,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	<p>白色固体</p> <p>^1H NMR(CDCl_3, 270MHz) δ: 9.65(s, 1H)、7.37(s, 1H)、6.97(s, 1H)、6.57-6.19(m, 2H)、5.72-5.41(m, 1H)、4.36-4.20(m, 2H)、3.48(br. s, 2H)、3.05(br. s, 3H)、2.54(s, 3H)、2.35-2.30(m, 1H)、2.11-1.96(m, 1H)、1.27-1.10(m, 3H) ppm.</p> <p>MS(ESI) m/z: 402 (M+H)$^+$、400 (M-H)$^-$.</p> <p>旋光度: $[\alpha]_D^{24} = -101.6^\circ$ (c=1.00、メタノール)</p>
実施例 24	(-)4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-6-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール
	<p>白色固体</p> <p>^1H NMR(CDCl_3, 270MHz) δ: 9.33(s, 1H)、7.37(s, 1H)、7.03(s, 1H)、6.52-6.37(m, 2H)、5.65(s, 1H)、4.39-4.26(m, 2H)、3.91-3.49(m, 8H)、2.60(s, 3H)、2.47-2.33(m, 1H)、2.17-2.01(m, 1H) ppm.</p> <p>MS(ESI) m/z: 430 (M+H)$^+$、428 (M-H)$^-$.</p> <p>旋光度: $[\alpha]_D^{24} = -97.7^\circ$ (c=1.00、メタノール).</p>

【0341】

以下の実施例25を実施例1に記載される手順に従って製造した。

【表 5】

実施例 25	4-(3,4-ジヒドロ-2H-チオクロメン-4-イルオキシ)-N,N,2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド
	<p>白色固体</p> <p>^1H NMR(CDCl_3, 270MHz) δ: 7.35-7.10(m, 4H)、7.05-6.82(m, 2H)、5.85-5.50(broad m, 1H)、3.43-3.25(m, 1H)、3.20-2.95(m, 6H)、2.88-2.75(m, 1H)、2.70-2.57(m, 1H)、2.49(s, 3H)、2.23-2.02(m, 1H) ppm (-NHは観測されなかった)</p> <p>MS(ESI) m/z: 368 (M+H)$^+$、366 (M-H)$^-$.</p>

【0342】

本出願において引用される、発行された特許、特許出願、及び学術論文を含むがこれらに限定されない全ての刊行物は、それぞれそれらの全体が参照により本明細書に加入される。

【0343】

本発明は上記の開示された実施態様に関して記載されてきたが、当業者は、詳細にわた

10

20

30

40

50

る特定の実験が本発明の一例に過ぎないということを容易に理解する。種々の改変が本発明の精神から逸脱することなくなされ得ることが理解されるべきである。従って、本発明は以下の特許請求の範囲によってのみ限定される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)		A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)		A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)		A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)		C 0 7 D 409/12	

(72)発明者 小池 広記
愛知県大府市若草町 1 - 1 1 6 6

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特開 2 0 0 8 - 5 4 3 8 2 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 5 / 1 1 1 0 0 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 4 9 8 4 (W O , A 1)
国際公開第 9 7 / 0 4 7 6 0 3 (W O , A 1)
特開昭 6 3 - 1 2 2 6 7 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)