

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-537930

(P2008-537930A)

(43) 公表日 平成20年10月2日 (2008.10.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 215/18 (2006.01)</b>	C O 7 D 215/18 C S P	4 C O 3 1
<b>C O 7 D 277/64 (2006.01)</b>	C O 7 D 277/64	4 C O 5 0
<b>C O 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	4 C O 7 2
<b>C O 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/12	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-500782 (P2008-500782)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成18年3月3日 (2006.3.3)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年11月5日 (2007.11.5)		MERCK & COMPANY INC OPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/007717		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02006/098912	(71) 出願人	305042057
(87) 国際公開日	平成18年9月21日 (2006.9.21)		メルク フロスト カナダ リミテッド
(31) 優先権主張番号	60/659,898		カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ ・3・エル・1、カークランド、トランス ーカナダ・ハイウェイ・16711
(32) 優先日	平成17年3月9日 (2005.3.9)	(74) 代理人	100062007
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 川口 義雄
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジフェニル置換シクロアルカン、前記化合物を含む組成物及び使用方法

## (57) 【要約】

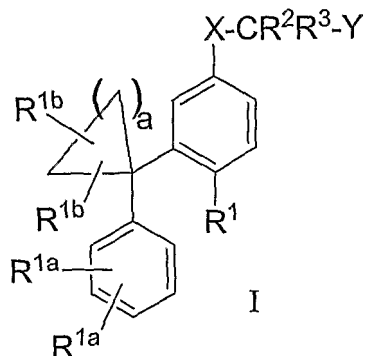
本発明は、5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質阻害剤である式 (I) を有する化合物を提供する。式 (I) を有する化合物は抗アテローム性動脈硬化剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤及び細胞保護剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 1 :

## 【化 1】



10

[ 式中、

a は 1、2、3 及び 4 から選択される整数であり；

各  $R^{1a}$  は独立して - H、- F、- Cl、- Br、-  $C_{1-6}$  アルキル、- CN、- OH、 $C_{1-6}$  アルキル - OH、-  $OC_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NH_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NHC_{1-6}$  アルキル、  
 -  $C_{1-6}$  アルキル -  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $NHC(O)C_{1-6}$  アルキル、-  $CO_2C_{1-6}$  アルキル、-  $C(O)NHC_{1-6}$  アルキル及び -  $C(O)N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  からなる群から選択され；

20

各  $R^{1b}$  は独立して - H、- F、-  $C_{1-6}$  アルキル、- OH、-  $OC_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $N(R^a)_2$  及び -  $C_{1-6}$  アルキル -  $N(R^a)_2$  からなる群から選択され、或いは 1 つの  $R^{1b}$  基はオキソを表し得、他方は前に定義されている通りであり；

 $R^1$  はa)  $Z^1$ 、

b) -  $CO_2R^a$ 、-  $C(O)NR^aR^b$ 、-  $N(R^a)_2$ 、-  $NR^bSO_pR^a$ 、-  $NR^bC(O)R^a$ 、-  $NR^bC(O)NR^aR^b$ 、-  $NR^bCO_2R^a$ 、-  $OC(O)NR^aR^b$ 、- OH 及び - CN、

30

c) -  $C_{1-6}$  アルキル、-  $C_{2-6}$  アルケニル、-  $C_{2-6}$  アルキニル、-  $OC_{1-6}$  アルキル、-  $OC_{2-6}$  アルケニル及び -  $OC_{2-6}$  アルキニル {これらの基は場合により  $R^4$  で置換されており、場合により  $R^5$  で置換されている(ここで、 $R^4$  は -  $CO_2R^a$ 、-  $C(O)NR^aR^b$ 、-  $N(R^a)_2$ 、-  $NR^bSO_pR^a$ 、-  $NR^bC(O)R^a$ 、-  $NR^bC(O)NR^aR^b$ 、-  $NR^bCO_2R^a$ 、-  $OC(O)NR^aR^b$ 、-  $C(O)SO_pNR^aR^b$ 、-  $C(O)NR^bNR^aR^b$ 、-  $S(O)_pNR^aR^b$ 、-  $SO_pNR^bC(O)R^a$ 、-  $S(O)_pR^a$ 、- F、-  $CF_3$ 、フェニル、Hetcy 及び  $Z^1$  からなる群から選択され、 $R^5$  は - F 及び - OH からなる群から選択される) }、  
 及び

40

d) - F、- Cl、-  $C_{1-6}$  アルキル、- CN、- OH、-  $OC_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NH_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル - CN、-  $NHC(O)C_{1-6}$  アルキル、-  $C(O)NHC_{1-6}$  アルキル  
 及び -  $C(O)N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されているフェニル

からなる群から選択され；

 $R^2$  は - H、及び場合により - OH 及び - F から選択される基で置換されている -  $C_1$ 

50

-  $_6$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は - H 及び -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

各 "p" は独立して 0、1 及び 2 から選択される整数を表し；

各  $R^a$  は独立して

a) - H、

b) -  $C_{1-4}$  アルキル、-  $C_{2-4}$  アルケニル及び -  $C_{2-4}$  アルキニル（これらは各々場合により - OH、-  $OC_{1-4}$  アルキル、- CN、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、- F 及び -  $CF_3$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されている）、

c) フェニル及びフェニル -  $C_{1-4}$  アルキル - （前記フェニル部分は - F、- Cl、-  $C_{1-4}$  アルキル、- CN、- OH、-  $OC_{1-4}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-4}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-4}$  アルコキシ、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-4}$  アルキル -  $NH_2$ 、-  $C_{1-4}$  アルキル -  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $C_{1-4}$  アルキル -  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-4}$  アルキル - CN、-  $NHC(O)C_{1-4}$  アルキル、-  $C(O)NHC_{1-4}$  アルキル及び -  $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されており、前記フェニル -  $C_{1-4}$  アルキル - のアルキル部分は場合により - OH、- CN、-  $OC_{1-4}$  アルキル、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  及び 1 ~ 3 個のフルオロで置換されている）、

d) H e t c y 及び H e t c y -  $C_{1-4}$  アルキル - （前記 H e t c y 部分は炭素上で - F、- OH、-  $CO_2H$ 、-  $C_{1-4}$  アルキル、-  $CO_2C_{1-4}$  アルキル、-  $OC_{1-4}$  アルキル、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、-  $NHC(O)C_{1-4}$  アルキル、オキソ、-  $C(O)NHC_{1-4}$  アルキル及び -  $C(O)N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されており、窒素が存在するときには窒素上で -  $C_{1-4}$  アルキル及び -  $C_{1-4}$  アシルから選択される基で場合により置換されており、前記 H e t c y -  $C_{1-4}$  アルキル - のアルキル部分は - OH、- CN、-  $OC_{1-4}$  アルキル、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  及び 1 ~ 3 個のフルオロからなる群から選択される基で場合により置換されている）、

e)  $Z^2$  及び  $Z^2$  -  $C_{1-4}$  アルキル - （前記  $Z^2$  -  $C_{1-4}$  アルキル - のアルキル部分は - OH、- CN、-  $OC_{1-4}$  アルキル、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-4}$  アルキル、-  $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  及び 1 ~ 3 個のフルオロからなる群から選択される基で場合により置換されている）

からなる群から選択され；

各  $R^b$  は独立して - H、及び  $NH_2$ 、- OH、- F、- CN 及び -  $CF_3$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されている -  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

X は - O - 及び -  $CHR^6$  - （ここで、 $R^6$  は - H、- OH、及び - OH 及び - F から選択される基で場合により置換されている -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され；

Y は

a) - N =、-  $NH$  -、-  $N(Me)$  -、- S - 及び - O - からなる群から選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、場合により 1 ~ 3 個のフルオロで置換されている 9 員の不飽和オルト縮合二環式環系、

b) 1 ~ 3 個の - N = を含有し、場合により 1 ~ 3 個のフルオロで置換されている 10 員の芳香族オルト縮合二環式環系、及び

c) -  $C_{1-4}$  アルキル、- F、-  $CF_2H$  及び  $CF_3$  から選択される基で置換されており、場合により -  $C_{1-4}$  アルキルである第 2 置換基を有しているピリジニルからなる群から選択され；

H e t c y はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニ

10

20

30

40

50

ル、テトラヒドロフラニル、並びに - ラクタミル、 - ラクタミル及び - ラクタミル  
 からなる群から選択され；

Z<sup>1</sup> は

a) 2 ~ 4 個の窒素原子を含有する 5 員の不飽和複素環式環 ( 前記環中の 1 個の窒素は -  
 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択され  
 る基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており  
 、前記環中の 1 個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフル  
 オロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合  
 により置換されている )、

b) 1 個の酸素または 1 個の硫黄及び 1 ~ 2 個の窒素から選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原  
 子を含有する 5 員の不飽和複素環式環 ( 前記環中の 1 個の窒素は C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び  
 - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の 1 個の炭素は  
 = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で  
 置換されている C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている )、

c) 1 ~ 2 個の窒素原子を含有する 6 員の不飽和複素環式環 ( 前記環中の 1 個の窒素は -  
 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択され  
 る基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており  
 、前記環中の 1 個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフル  
 オロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合  
 により置換されている )、

d) 1 個の硫黄及び 2 ~ 4 個の窒素から選択される 3 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する 8 員  
 の不飽和オルト縮合二環式環系 ( 前記環中の 1 個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アル  
 キル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アル  
 キルから選択される基で場合により置換されている )、及び

e) 3 ~ 4 個の窒素原子を含有する 9 員の不飽和オルト縮合二環式環系 ( 前記環中の 1 個  
 の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及  
 び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択さ  
 れる基で置換されている C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されてい  
 る )

からなる群から選択され；

Z<sup>2</sup> は

a) 2 ~ 4 個の窒素原子を含有する 5 員の不飽和複素環式環 ( 前記環中の 1 個の窒素は -  
 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択され  
 る基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており  
 、前記環中の 1 個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフル  
 オロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合  
 により置換されている )、

b) 1 個の酸素または 1 個の硫黄及び 1 ~ 2 個の窒素から選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原  
 子を含有する 5 員の不飽和複素環式環 ( 前記環中の 1 個の窒素は C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び  
 - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の 1 個の炭素は  
 = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>  
 - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で  
 置換されている C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている )、及び

c) 1 ~ 2 個の窒素原子を含有する 6 員の不飽和複素環式環（前記環中の 1 個の窒素は - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の 1 個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）

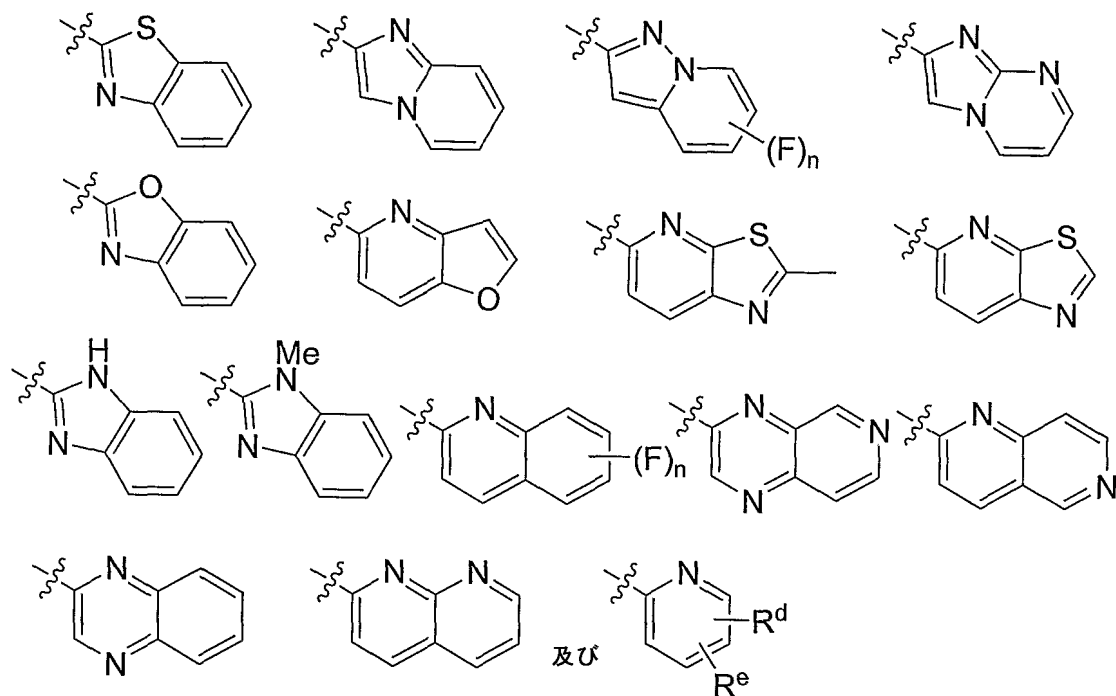
からなる群から選択される]

で表される化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物。

【請求項2】

Y が

【化 2】



(式中、 $R^d$  は -  $C_{1-4}$  アルキル、 - F、 -  $CF_2H$  及び -  $CF_3$  から選択され、 $R^e$  は - H 及び -  $C_{1-4}$  アルキルから選択され、 $n$  は 0、1、2 及び 3 から選択される整数である)

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項 3】**

$R^1$  が  $-COOH$ 、 $-COOC_{1-3}$  アルキル、 $-C(O)-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)-NR^aR^b$ 、 $-CH_2C(O)-NR^aR^b$  及び  $Z^1$  から選択される請求項 2 に記載の化合物。

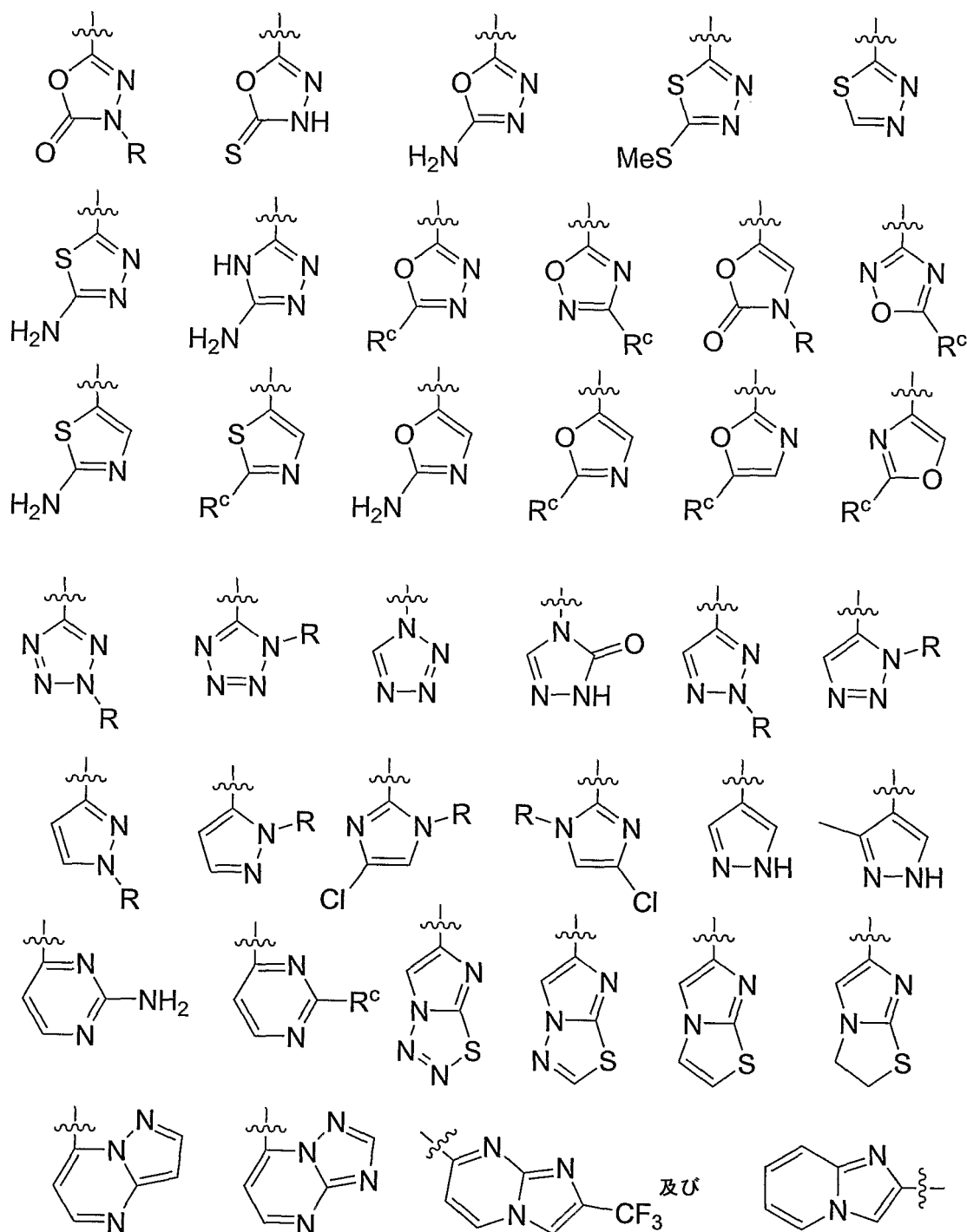
【請求項4】

X が - O - である請求項 3 に記載の化合物。

**【請求項 5】**

 $z^{-1}$  が

## 【化 3】



10

20

30

40

(式中、Rは - H、- C<sub>1</sub> - 4 アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択され、R<sup>c</sup>は - H、= O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub> - 4 アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - 4 アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択される) からなる群から選択される請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>a</sup> が - H 及び Z<sup>2</sup> から選択され、R<sup>b</sup> が - H、メチル、エチル、プロピル及び i - プロピルから選択される請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

Z<sup>2</sup> が、各々場合により置換されているピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チア

50

ゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びピラゾリルから選択される請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^4$  が  $-H$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OCONR^aR^b$  及び  $-CO_2R^a$  から選択される請求項 7 に記載の化合物。

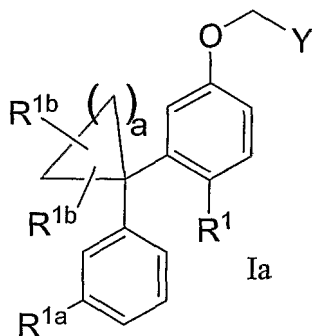
【請求項 9】

$a$  が 2、3 及び 4 から選択され、各  $R^{1a}$  が独立して  $-H$  及び  $-F$  から選択され、各  $R^{1b}$  が独立して  $-H$  及び  $-CH_3$  から選択され、 $R^2$  が  $-H$  であり、 $R^3$  が  $-H$  であり、Hetcy がピロリジニル及びピペリジニルから選択される請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

構造式 Ia：

【化 4】

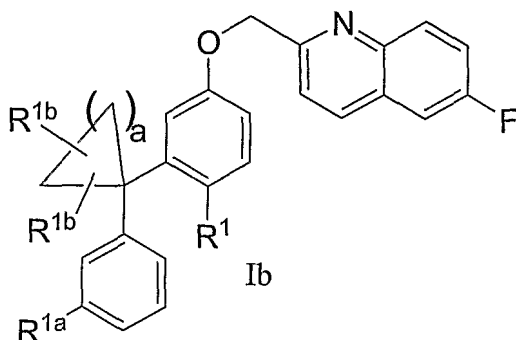


を有する請求項 1 に記載の化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物。

【請求項 11】

構造式 Ib：

【化 5】



を有する請求項 1 に記載の化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物。

【請求項 12】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

ロイコトリエン媒介病状の治療を要する患者に対して治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含むロイコトリエン媒介病状の治療方法。

【請求項 14】

炎症状態の治療を要する患者に対して治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む炎症状態の治療方法。

【請求項 15】

アテローム性動脈硬化症の治療を要する患者に対して治療有効量の請求項 1 に記載の化

10

20

30

40

50

合物を投与することを含むアテローム性動脈硬化症の治療方法。

【請求項 16】

アテローム硬化性プラークの進行を停止または遅らせるための請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

アテローム硬化性プラークを退縮させるための請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

アテローム硬化性プラークを有する患者におけるアテローム硬化性プラークの破裂を予防またはそのリスクを低減させるための請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

アテローム硬化性疾患イベントを有するリスクのある患者に対して予防有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含むアテローム硬化性疾患イベントの予防またはそのリスクの低減方法。

10

【請求項 20】

更に、患者に対して HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、CETP 阻害剤、PPAR アゴニスト、PPAR アゴニスト、PPAR 二重 / アゴニスト及びその組合せからなる群から選択される化合物を投与することを含む請求項 19 に記載のアテローム性動脈硬化症の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) を阻害する化合物、前記化合物を含む組成物、及び前記化合物を用いるアテローム性動脈硬化症並びに関連する疾患及び状態を治療及び予防するための治療方法を包含する。

【背景技術】

【0002】

ロイコトリエン生合成の阻害は多年にわたり医薬品研究の活発な領域である。ロイコトリエンは、5 - リポキシゲナーゼによるアラキドン酸の酸素化により誘導される強力な収縮性・炎症性メディエーターである。

【0003】

ロイコトリエン生合成阻害剤の 1 つのクラスは、5 - リポキシゲナーゼ (5 - LO) を阻害することにより作用することが知られているものである。通常、5 - LO 阻害剤はアレルギー性鼻炎、喘息及び (関節炎を含めた) 炎症状態の治療のために求められている。5 - LO 阻害剤の 1 例は、喘息の治療用に適用される市販薬 “ジレウトン” である。より最近では、5 - LO がアテローム生成過程にかなり寄与し得ると報告されている。M. Mehrabian ら, *Circulation Research*, 91 (2) : 120 - 126 (2002 年 7 月 26 日) 参照。

30

【0004】

5 - LO 阻害剤とは異なるロイコトリエン生合成阻害剤の新しいクラス (現在、FLAP 阻害剤としても公知) は D. K. Miller ら, *Nature*, 343 (6255) : 278 - 281 (1990 年 1 月 18 日) に記載されている。これらの化合物は細胞ロイコトリエンの形成を抑制するが、可溶性 5 - LO 活性に対して直接的作用を持たない。これらの化合物は、核内膜 18,000 ダルトンタンパク質 5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) を同定し、単離するために使用された。細胞において、アラキドン酸は細胞質ゾルホスホリパーゼ 2 の作用により膜リン脂質から放出される。このアラキドン酸は FLAP により核膜結合 5 - リポキシゲナーゼに移される。細胞中の FLAP の存在はロイコトリエンの合成のために必須である。加えて、A. Helgadóttir ら, *Nature Genetics*, 36 (3) : 233 - 239 (2004 年 3 月) に記載されている研究に基づいて、5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質をコード化する遺伝子がヒトにおける心筋梗塞及び卒中のリスクを与えられている。

40

50



## 【 0 0 0 5 】

H M G - C o A レダクターゼ阻害剤により達成される改善のようにアテローム性動脈硬化症及び結果として生ずるアテローム硬化性疾患イベントの治療及び予防における治療法はかなり進歩しているが、更なる治療法が明らかに要望されている。本発明は、アテローム性動脈硬化症及び関連状態を治療または予防するための化合物、組成物及び方法を提供することによる前記要望に向けられている。

## 【 発明の開示 】

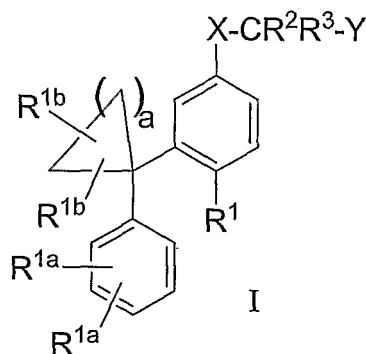
## 【 0 0 0 6 】

本発明は、F L A P 阻害剤である式 I を有する化合物、その製造方法及び哺乳動物（特に、ヒト）において前記化合物を使用するための方法及び医薬組成物に関する。本発明は、

10

## 【 0 0 0 7 】

## 【 化 6 】



20

を有する化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物を提供する。本発明はまた、アテローム発生を遅らすまたは停止させるための本明細書中に記載されている化合物の使用をも含む。従って、本発明の 1 つの目的は、アテローム性動脈硬化症の治療を要する患者に対して治療有効量の式 I を有する化合物を投与することを含む臨床的に明らかとなってからアテローム硬化性疾患の進行を停止または遅らすことを含むアテローム性動脈硬化症の治療方法を提供することである。別の目的は、アテローム性動脈硬化症の発症のリスクがあるかまたはアテローム硬化性疾患イベントを有している患者に対して予防有効量の式 I を有する化合物を投与することを含むアテローム性動脈硬化症及びアテローム硬化性疾患イベントの発症を予防またはそのリスクを低減させる方法を提供することである。

30

## 【 0 0 0 8 】

式 I を有する化合物は、抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤及び細胞保護剤としても有用である。式 I を有する化合物は、狭心症、大脳性痙攣、糸球体腎炎、肝炎、内毒素血症、ぶどう膜炎及び同種移植片拒絶の治療においても有用である。本発明は、上記した治療を要する患者に対して治療有効量の式 I を有する化合物を投与することを含む治療方法を提供する。

40

## 【 0 0 0 9 】

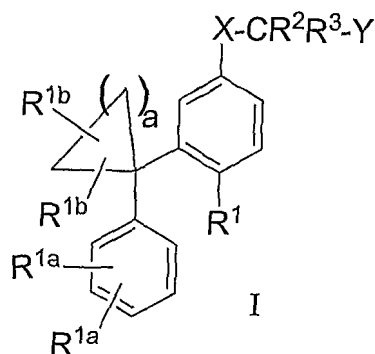
別の目的は、式 I を有する F L A P 阻害剤と他の抗アテローム性動脈硬化剤を含めた他の治療上有効物質の併用を提供することである。上記した目的及び他の目的は本明細書中の記載から明白であろう。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 1 0 】

本発明は、構造式 I :

## 【化 7】



10

[ 式中、

a は 1、2、3 及び 4 から選択される整数であり；

各  $R^{1a}$  は独立して - H、- F、- Cl、- Br、-  $C_{1-6}$  アルキル、- CN、- OH、 $C_{1-6}$  アルキル - OH、-  $OC_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NH_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $NHC(O)C_{1-6}$  アルキル、-  $CO_2C_{1-6}$  アルキル、-  $C(O)NHC_{1-6}$  アルキル及び -  $C(O)N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  からなる群から選択され；

20

各  $R^{1b}$  は独立して - H、- F、-  $C_{1-6}$  アルキル、- OH、-  $OC_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $N(R^a)_2$  及び -  $C_{1-6}$  アルキル -  $N(R^a)_2$  からなる群から選択され、或いは 1 つの  $R^{1b}$  基はオキソを表し得、他方は前に定義されている通りであり；

【 0 0 1 1 】

 $R^1$  はa)  $Z^1$ 、

b) -  $CO_2R^a$ 、-  $C(O)NR^aR^b$ 、-  $N(R^a)_2$ 、-  $NR^bSO_pR^a$ 、-  $NR^bC(O)R^a$ 、-  $NR^bC(O)NR^aR^b$ 、-  $NR^bCO_2R^a$ 、-  $OC(O)NR^aR^b$ 、- OH 及び - CN、

30

c) -  $C_{1-6}$  アルキル、-  $C_{2-6}$  アルケニル、-  $C_{2-6}$  アルキニル、-  $OC_{1-6}$  アルキル、-  $OC_{2-6}$  アルケニル及び -  $OC_{2-6}$  アルキニル { これらの基は場合により  $R^4$  で置換されており、場合により  $R^5$  で置換されている (ここで、 $R^4$  は -  $CO_2R^a$ 、-  $C(O)NR^aR^b$ 、-  $N(R^a)_2$ 、-  $NR^bSO_pR^a$ 、-  $NR^bC(O)R^a$ 、-  $NR^bC(O)NR^aR^b$ 、-  $NR^bCO_2R^a$ 、-  $OC(O)NR^aR^b$ 、-  $C(O)SO_pNR^aR^b$ 、-  $C(O)NR^bNR^aR^b$ 、-  $S(O)_pNR^aR^b$ 、-  $SO_pNR^bC(O)R^a$ 、-  $S(O)_pR^a$ 、- F、-  $CF_3$ 、フェニル、Hetcy 及び  $Z^1$  からなる群から選択され、 $R^5$  は - F 及び - OH からなる群から選択される ) }、及び

40

d) - F、- Cl、-  $C_{1-6}$  アルキル、- CN、- OH、-  $OC_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルキル、- フルオロ  $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $NH_2$ 、-  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NH_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $NHC_{1-6}$  アルキル、-  $C_{1-6}$  アルキル -  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、-  $C_{1-6}$  アルキル - CN、-  $NHC(O)C_{1-6}$  アルキル、-  $C(O)NHC_{1-6}$  アルキル及び -  $C(O)N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されているフェニル

からなる群から選択され；

$R^2$  は - H、及び場合により - OH 及び - F から選択される基で置換されている -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^3$  は - H 及び -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

50

各 “ p ” は独立して 0、1 及び 2 から選択される整数を表し；

各 R<sup>a</sup> は独立して

a) - H、

b) - C<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>2-4</sub> アルケニル及び - C<sub>2-4</sub> アルキニル（これらは各々場合により - OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- F 及び - CF<sub>3</sub> からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されている）、

c) フェニル及びフェニル - C<sub>1-4</sub> アルキル - （前記フェニル部分は - F、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- CN、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- フルオロ C<sub>1-4</sub> アルキル、- フルオロ C<sub>1-4</sub> アルコキシ、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- C<sub>1-4</sub> アルキル - NH<sub>2</sub>、- C<sub>1-4</sub> アルキル - NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- C<sub>1-4</sub> アルキル - N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- C<sub>1-4</sub> アルキル - CN、- NHC(O)C<sub>1-4</sub> アルキル、- C(O)NHC<sub>1-4</sub> アルキル及び - C(O)N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されており、前記フェニル - C<sub>1-4</sub> アルキル - のアルキル部分は場合により - OH、- CN、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> 及び 1 ~ 3 個のフルオロで置換されている）、

d) H e t c y 及び H e t c y - C<sub>1-4</sub> アルキル - （前記 H e t c y 部分は場合により炭素上で - F、- OH、- CO<sub>2</sub>H、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub> アルキル、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- NHC(O)C<sub>1-4</sub> アルキル、オキソ、- C(O)NHC<sub>1-4</sub> アルキル及び - C(O)N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されており、窒素が存在するときには窒素上で - C<sub>1-4</sub> アルキル及び - C<sub>1-4</sub> アシルから選択される基で場合により置換されており、前記 H e t c y - C<sub>1-4</sub> アルキル - のアルキル部分は - OH、- CN、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> 及び 1 ~ 3 個のフルオロからなる群から選択される基で場合により置換されている）、

e) Z<sup>2</sup> 及び Z<sup>2</sup> - C<sub>1-4</sub> アルキル - （前記 Z<sup>2</sup> - C<sub>1-4</sub> アルキル - のアルキル部分は - OH、- CN、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>1-4</sub> アルキル、- N(C<sub>1-4</sub> アルキル)<sub>2</sub> 及び 1 ~ 3 個のフルオロからなる群から選択される基で場合により置換されている）

からなる群から選択され；

各 R<sup>b</sup> は独立して - H、及び NH<sub>2</sub>、- OH、- F、- CN 及び - CF<sub>3</sub> からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で場合により置換されている - C<sub>1-3</sub> アルキルからなる群から選択され；

X は - O - 及び - CHR<sup>6</sup> - （ここで、R<sup>6</sup> は - H、- OH、及び - OH 及び - F から選択される基で場合により置換されている - C<sub>1-6</sub> アルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され；

【0012】

Y は

a) - N =、- NH -、- N(Me) -、- S - 及び - O - からなる群から選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原子を含有し、場合により 1 ~ 3 個のフルオロで置換されている 9 員の不飽和オルト縮合二環式環系、

b) 1 ~ 3 個の - N = を含有し、場合により 1 ~ 3 個のフルオロで置換されている 10 員の芳香族オルト縮合二環式環系、及び

c) - C<sub>1-4</sub> アルキル、- F、- CF<sub>2</sub>H 及び CF<sub>3</sub> から選択される基で置換されており、場合により - C<sub>1-4</sub> アルキルである第 2 置換基を有しているピリジニルからなる群から選択され；

H e t c y はアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、並びに - ラクタミル、- ラクタミル及び - ラクタミル

10

20

30

40

50

からなる群から選択され；

【0013】

Z<sup>1</sup>は

a) 2～4個の窒素原子を含有する5員の不飽和複素環式環（前記環中の1個の窒素は - C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）、

b) 1個の酸素または1個の硫黄及び1～2個の窒素から選択される2～3個のヘテロ原子を含有する5員の不飽和複素環式環（前記環中の1個の窒素は C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）、

c) 1～2個の窒素原子を含有する6員の不飽和複素環式環（前記環中の1個の窒素は - C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）、

d) 1個の硫黄及び2～4個の窒素から選択される3～5個のヘテロ原子を含有する8員の不飽和オルト縮合二環式環系（前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）、及び

e) 3～4個の窒素原子を含有する9員の不飽和オルト縮合二環式環系（前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）

からなる群から選択され；

【0014】

Z<sup>2</sup>は

a) 2～4個の窒素原子を含有する5員の不飽和複素環式環（前記環中の1個の窒素は - C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されている）、

b) 1個の酸素または1個の硫黄及び1～2個の窒素から選択される2～3個のヘテロ原子を含有する5員の不飽和複素環式環（前記環中の1個の窒素は C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される基で場合により置換されており、前記環中の1個の炭素は = O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1-4</sub> アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1-4</sub> アルキル、- CN及び1～3個のフルオロから選択される基で

10

20

30

40

50

置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されている)、及び  
c) 1 ~ 2 個の窒素原子を含有する 6 員の不飽和複素環式環 (前記環中の 1 個の窒素は -  
 $C_{1-4}$  アルキル、及び -  $NH_2$ 、-  $OH$ 、-  $CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択され  
る基で置換されている -  $C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されており  
、前記環中の 1 個の炭素は =  $O$ 、=  $S$ 、-  $SM_e$ 、-  $NH_2$ 、-  $CF_3$ 、-  $Cl$ 、-  $C_{1-4}$   
アルキル、及び -  $NH_2$ 、-  $OH$ 、-  $OC_{1-4}$  アルキル、-  $CN$  及び 1 ~ 3 個のフル  
オロから選択される基で置換されている -  $C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されている)

からなる群から選択される]

で表される化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物を提供する。

10

#### 【0015】

本発明は、別の方法で特定されていない限り以下に定義する用語を用いて本明細書中に  
詳細に記載されている。「アルキル」、及びアルコキシ、アルカノイル等のような接頭語  
“アルク (alk)” を有する他の基は、指定数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐状ま  
たは環状、或いはその組合せであり得る炭素鎖を意味する。「非環状アルキル」はアルキ  
ルの部分集合であり、直鎖状及び分岐状アルキルを意味し、シクロアルキルを含まない。  
炭素数が特定されていない場合には、直鎖状または分岐状アルキル基について 1 ~ 10 個  
の炭素原子が意図される。炭素環式環を形成するために少なくとも 3 個の炭素原子を有し  
ていなければならないシクロアルキルはアルキルの部分集合であり、アルキル基について  
の特定炭素数が 3 個以上の炭素原子を含む場合または炭素数が特定されていない場合の “  
アルキル” の意味に含まれると意図される。よって、用語「アルキル」は毎回独立して (   
a ) 非環状アルキル、( b ) シクロアルキル、及び ( c ) 非環状アルキルとシクロアルキ  
ルの組合せからなる基を表す。従って、「 $C_{1-3}$  アルキル」を挙げるとき、これには直  
鎖状及び分岐状 1 ~ 3 炭素鎖並びにシクロプロピルが含まれると理解される。同様に、「  
 $C_{1-4}$  アルキル」を挙げるとき、これには直鎖状及び分岐状 1 ~ 4 炭素鎖、並びにシク  
ロプロピル、-  $CH_2$  - シクロプロピル、- シクロプロピル -  $CH_3$  及びシクロブチルが  
含まれる。同様に、「 $C_{1-6}$  アルキル」を挙げるとき、これには直鎖状及び分岐状 1 ~  
6 炭素鎖及び  $C_{3-6}$  シクロアルキル、並びに全部で最高 6 個の炭素原子を含む非環状ア  
ルキルと  $C_{3-5}$  シクロアルキルの組合せが含まれる。アルキル基の例にはメチル、エチ  
ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*see* - 及び *tert* - ブチル、1, 1 - ジメチ  
ルブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル等、並びに  
シクロアルキル基のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル  
が含まれるが、これらに限定されない。シクロプロピル及びシクロブチルが好ましいシク  
ロアルキル基である。

20

30

#### 【0016】

「アルケニル」は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を含み且つ指定数の炭素原子  
、より具体的には 3 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状、或いはその組合せ  
であり得る炭素鎖を意味する。アルケニルの例にはビニル、アリル、イソプロペニル、ペ  
ンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1 - プロペニル、2 - ブテニル、2 - メチル - 2 -  
ブテニル等が含まれる。

40

#### 【0017】

「アルキニル」は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含み且つ指定数の炭素原子  
、より具体的には 3 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状、或いはその組合せ  
であり得る炭素鎖を意味する。アルキニルの例にはエチニル、プロパルギル、3 - メチル  
- 1 - ペンチニル、2 - ヘプチニル等が含まれる。

#### 【0018】

「アシル」は、カルボニル基を介して結合している上に定義されているアルキル基を指  
す。好ましい例はアセチル、すなわち  $CH_3C(O)-$  である。「アリール」(Ar) は  
6 ~ 12 個の炭素原子を含む単環式または二環式芳香族環を意味する。アリールの例には

50

フェニル、ナフチル、インデニル等が含まれる。「ハロゲン」(ハロ)はフルオロ、クロロ、プロモ及びヨードが含まれ、好ましくは - F 及び - Cl、より好ましくは - F である。

#### 【0019】

本明細書中で使用されているフレーズ「8員の不飽和オルト縮合二環式環系」は、5員環が5員環にオルト縮合されていることを意味し、ここで2つの環は共通して2つの隣接原子を有しており(隣接している原子はたった2個であり)、オルト縮合されている。本明細書中で使用されているフレーズ「9員の不飽和オルト縮合二環式環系」は、6員環及び5員環がオルト縮合されていることを意味する。本明細書中で使用されているフレーズ「10員の芳香族オルト縮合二環式環系」は、2つの6員環がオルト縮合されていることを意味する。前記二環式環系は炭素原子と指定されている数及び種類のヘテロ原子から構成され、本明細書中に定義されているように置換されていてもよい。用語「不飽和」は芳香族環及び非芳香族不飽和環の両方を含む。

10

#### 【0020】

「Hetcy」は、Hetcy環中の炭素または窒素を介して構造式Iを有する化合物に連結され得る。「Z<sup>1</sup>」及び「Z<sup>2</sup>」は各々、Z<sup>1</sup>またはZ<sup>2</sup>環または環系中の炭素または窒素を介して構造式Iを有する化合物に連結され得、炭素原子を介して連結されることが好ましい。「Y」は、Y環または環系中の炭素または窒素を介して構造式Iを有する化合物に連結され得、炭素原子を介して連結されることが好ましい。

20

#### 【0021】

用語「場合により置換されている」は、未置換であるか置換されていることを意味し、従って本明細書中に記載されている化合物類には特定の任意置換基を有する化合物及び任意置換基を含まない化合物が包含される。例えば、フレーズ「場合により - OH 及び - F から選択される基で置換されている - C<sub>1-3</sub> アルキル」には、未置換の - C<sub>1-3</sub> アルキル、フルオロ置換されている - C<sub>1-3</sub> アルキル、及びヒドロキシ置換されている - C<sub>1-3</sub> アルキルが包含される。

#### 【0022】

本発明化合物を「式I」、「式Ia」、「式Ib」、または本明細書中に記載されている他の一般的な構造式を有する化合物と言及する場合、これらの構造式の各々の範囲に含まれる化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物が可能ならば前記塩、エステル及び溶媒和物を包含すると意図される。用語「医薬的に許容され得る塩」は、無機または有機塩基及び無機または有機酸を含めた医薬的に許容され得る非毒性塩基または酸から作成される塩を指す。無機塩基から誘導される塩にはアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第一鉄、第二鉄、リチウム、マグネシウム、第一マンガン、第二マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩が含まれる。アンモニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩が特に好ましい。医薬的に許容され得る有機非毒性塩基から誘導される塩には第1級、第2級及び第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂(例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等)の塩が含まれる。本発明化合物が塩基性の場合、塩は無機及び有機酸を含めた医薬的に許容される非毒性酸から作成され得る。前記酸には酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、マロン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸

30

40

50

、トリフルオロ酢酸等、特にクエン酸、フマル酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸が含まれる。

【 0 0 2 3 】

場合により、利用可能なヒドロキシまたはカルボン酸基の医薬的に許容され得るエステルも形成され得る。医薬的に許容され得るエステルの例には - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、並びにフェニル - 、ジメチルアミノ - 及びアセチルアミノで置換されている - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

式 I を有する化合物は 1 個以上の不斉中心を含み得、よってラセミ化合物、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個別ジアステレオマーとして存在し得る。本発明は、すべての実施態様において前記したすべての異性体、並びに前記ラセミ化合物、混合物、エナンチオマー及びジアステレオマーの塩、エステル及び溶媒和物を含む。更に、本発明化合物の結晶形の幾つかは多形として存在し得、従って本発明の範囲に含まれると意図される。加えて、本発明化合物の幾つかは水または共通の有機溶媒と溶媒和物を形成し得る。前記溶媒和物及び水和物も本発明の範囲内に包含される。本明細書中に記載されている化合物の幾つかはオレフィン性二重結合を含む。本発明は E 及び Z 幾何異性体の両方を含む。本明細書中に記載されている化合物の幾つかは互変異性体（例えば、ケト - エノール互変異性体）として存在し得る。個別の互変異性体及びその混合物が式 I を有する化合物に含まれる。

【 0 0 2 5 】

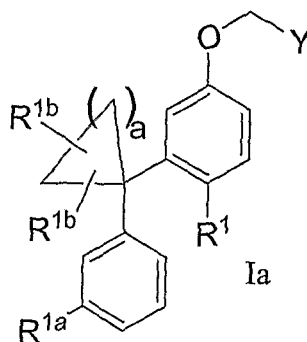
式 I を有する化合物は、適当な溶媒（例えば、ジクロロメタン / ヘキサンまたは酢酸エチル / ヘキサン）からの分別結晶または光学活性な固定相を用いるキラルクロマトグラフィーにより個々のジアステレオマーに分離され得る。絶対立体化学は、結晶生成物、または所要により公知の立体配置を有する立体生成性中心を含む試薬を用いて誘導化される結晶性中間体を X 線結晶学にかけることにより決定され得る。或いは、一般式 I を有する化合物の立体異性体は、公知の絶対配置を有する光学的に純粋な出発物質または試薬を用いて立体特異的合成により得られ得る。

【 0 0 2 6 】

本発明の 1 実施態様は、構造式 I a :

【 0 0 2 7 】

【化 8】



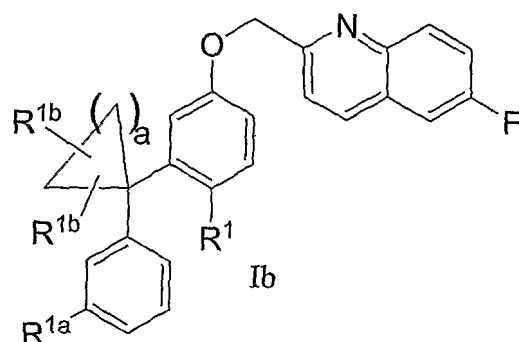
（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、a 及び Y は式 I に定義されている通りである）  
を有する式 I の範囲内の化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物である。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の実施態様は、構造式 I b :

【 0 0 2 9 】

## 【化 9】



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 及び $a$ は式Iに定義されている通りである)  
を有する式I及び式Iaの範囲内の化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩、エステル及び溶媒和物である。

## 【0030】

本発明の別の実施態様は、式I、Ia及びIb(式中、 $a$ は式Iにおいて上に定義されている通りである)を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $a$ は2、3及び4から選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、 $a$ は2である。

## 【0031】

本発明の別の実施態様は、式I、Ia及びIb(式中、 $R^{1a}$ は式Iにおいて上に定義されている通りである)を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、各 $R^{1a}$ は独立して-H及び-Fから選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、 $R^{1a}$ は-Hである。

20

## 【0032】

本発明の別の実施態様は、式I、Ia及びIb(式中、 $R^{1b}$ は式Iにおいて上に定義されている通りである)を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、各 $R^{1b}$ は独立して-H及び-CH<sub>3</sub>から選択される。

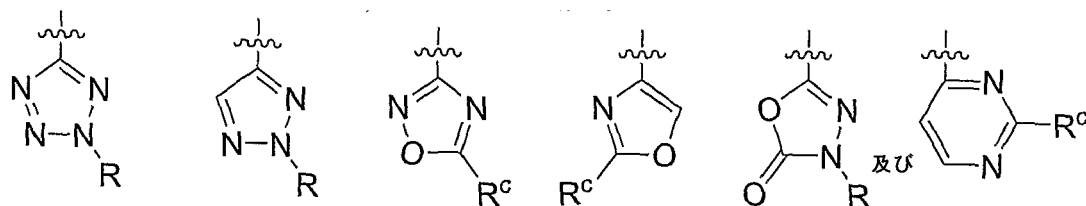
## 【0033】

本発明の別の実施態様は、式I、Ia及びIb(式中、 $R^1$ は式Iにおいて定義されている通りである)を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $R^1$ は-COOH、-COOC<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CH<sub>2</sub>C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>及びZ<sup>1</sup>から選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、 $R^1$ は-C(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OC(O)-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>(特に、-OC(O)-N(H)-ピリジン-3-イル)及びZ<sup>1</sup>から選択される。更なるサブクラスにおいて、 $R^1$ は

30

## 【0034】

## 【化10】



40

(式中、Rは-H、-C<sub>1-4</sub>アルキル、及び-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN及び1~3個のフルオロから選択される基で置換されている-C<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、特にRは-H、メチル、エチル及び-フルオロエチルから選択され；R<sup>c</sup>は-H、=O、=S、-SMe、-NH<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-Cl、-C<sub>1-4</sub>アルキル、及び-NH<sub>2</sub>、-OH、-OC<sub>1-4</sub>アルキル、-CN及び1~3個のフルオロから選択される基で置換されている-C<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、特にR<sup>c</sup>は-H、メチル、-NH<sub>2</sub>、=O、-ヒドロ

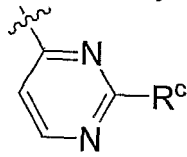
50



キシエチル、フルオロエチル及び 1 - メチル - 1 - ヒドロキシエチルから選択される ) から選択される。特に、 $R^1$  は

【 0 0 3 5 】

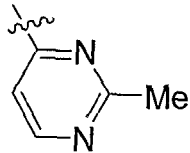
【 化 1 1 】



であり、より特には

【 0 0 3 6 】

【 化 1 2 】



である。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の実施態様において、 $R^2$  は式 I において上に定義されている通りである。この実施態様のクラスにおいて、 $R^2$  は - H である。

20

【 0 0 3 8 】

本発明の別の実施態様において、 $R^3$  は式 I において上に定義されている通りである。この実施態様のクラスにおいて、 $R^3$  は - H である。

【 0 0 3 9 】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b ( 式中、 $R^4$  は式 I において上に定義されている通りである ) を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $R^4$  は - H、- CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- OCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、- CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキル及び Z<sup>1</sup> から選択される。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b ( 式中、 $R^5$  は式 I において上に定義されている通りである ) を有する化合物である。

30

【 0 0 4 1 】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b ( 式中、“p” は 0、1 及び 2 から選択される整数であり、特に p は 2 である ) を有する化合物である。

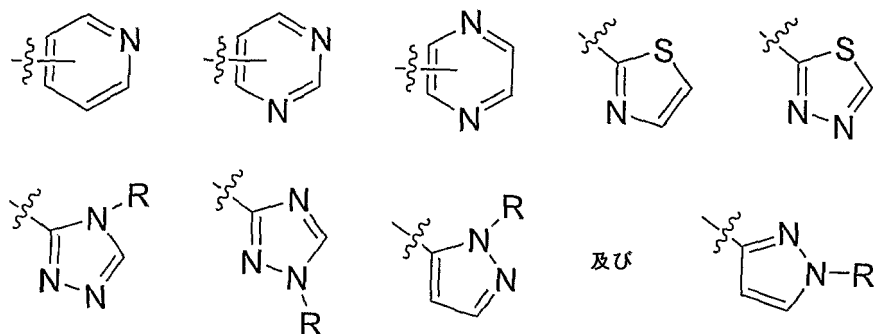
【 0 0 4 2 】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b ( 式中、 $R^a$  は式 I において上に定義されている通りである ) を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $R^a$  は - H 及び Z<sup>2</sup> から選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、 $R^a$  はピリジニル ( 特にピリジン - 3 - イル )、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びピラゾリルから選択される。この実施態様の更なるサブクラスにおいて、 $R^a$  は

40

【 0 0 4 3 】

## 【化 1 3】



10

(式中、Rは上に定義した通りである)  
から選択される。

## 【0044】

本発明の別の実施態様は、式I、Ia及びIb(式中、R<sup>b</sup>は式Iにおいて上に定義されている通りである)を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、R<sup>b</sup>は-H、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、R<sup>b</sup>は-H及びメチルである。

## 【0045】

本発明の別の実施態様において、Xは式Iにおいて上に定義されている通りである。この実施態様のクラスにおいて、Xは-O-である。

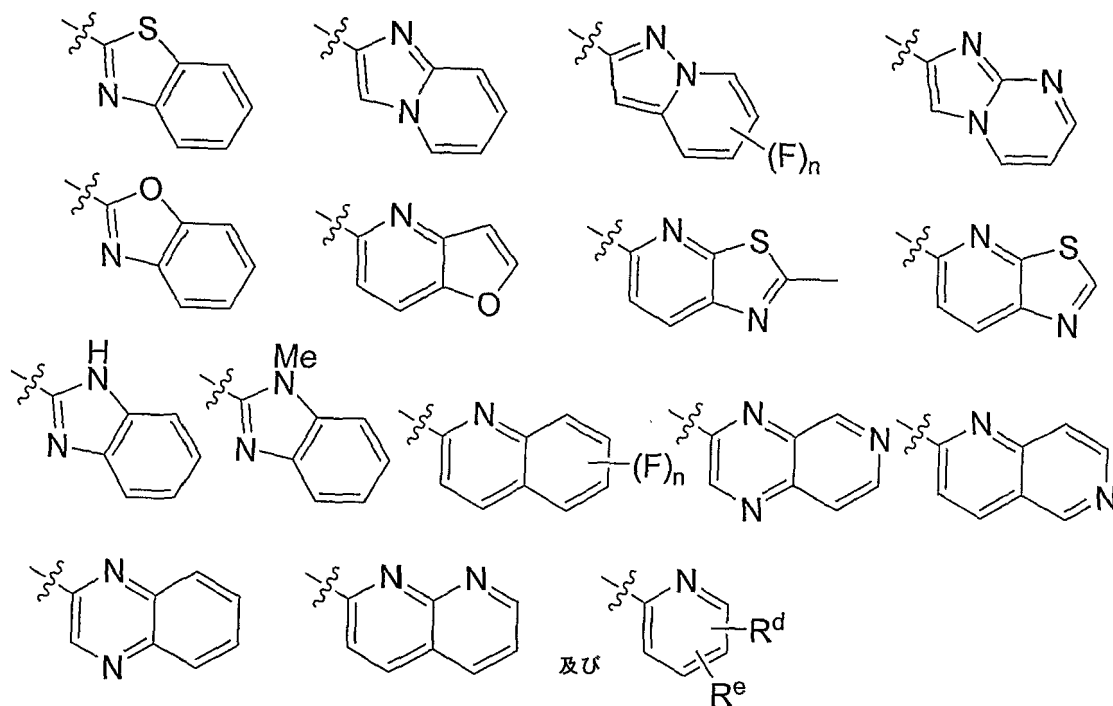
20

## 【0046】

本発明の別の実施態様は、式I及びIa(式中、Yは式Iにおいて上に定義されている通りである)を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、Yは

## 【0047】

## 【化 1 4】



30

40

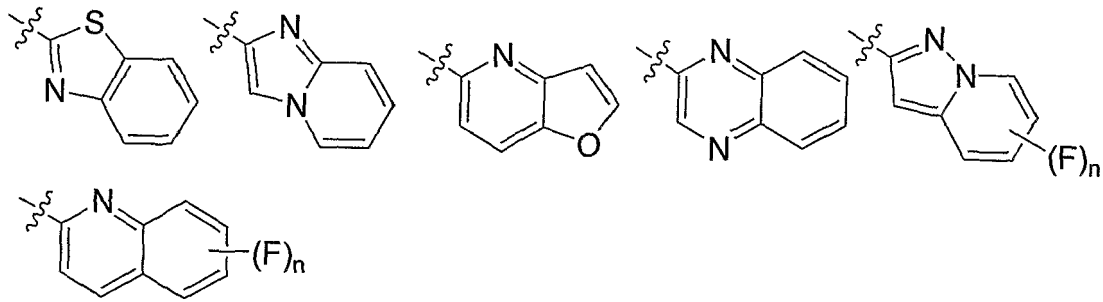
(式中、R<sup>d</sup>は-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-F、-CF<sub>2</sub>H及び-CF<sub>3</sub>から選択され; R<sup>e</sup>は-H及び-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルから選択され; nは0、1、2及び3から選択される整数である)

から選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、Yは

## 【0048】

50

## 【化 1 5】

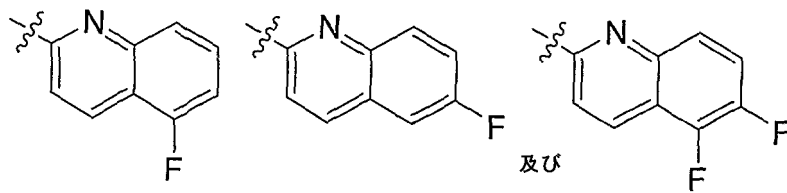


10

(式中、 $n$  は 1、2 及び 3 から選択される整数である)  
から選択され、特に

## 【0049】

## 【化 1 6】

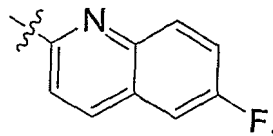


20

である。この実施態様の更なるサブクラスにおいて、 $Y$  は

## 【0050】

## 【化 1 7】



である。

## 【0051】

30

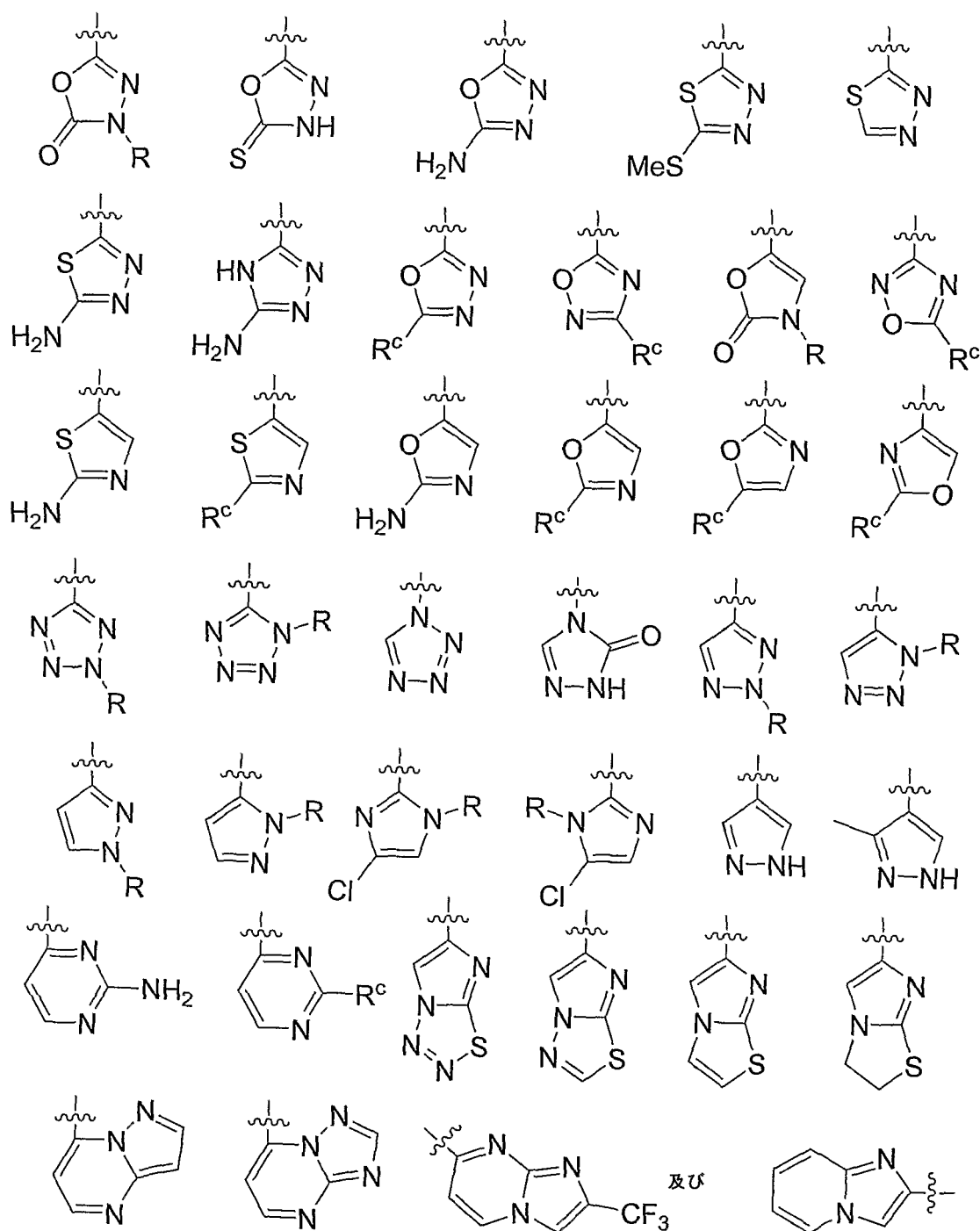
本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b (式中、Hetcy は式 I において定義されている通りである) を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、Hetcy は各々場合により式 I に定義されているように置換されているピロリジニル及びピペリジニルから選択される。

## 【0052】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b (式中、 $Z^1$  は式 I において定義されている通りである) を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $Z^1$  は

## 【0053】

## 【化 18】



10

20

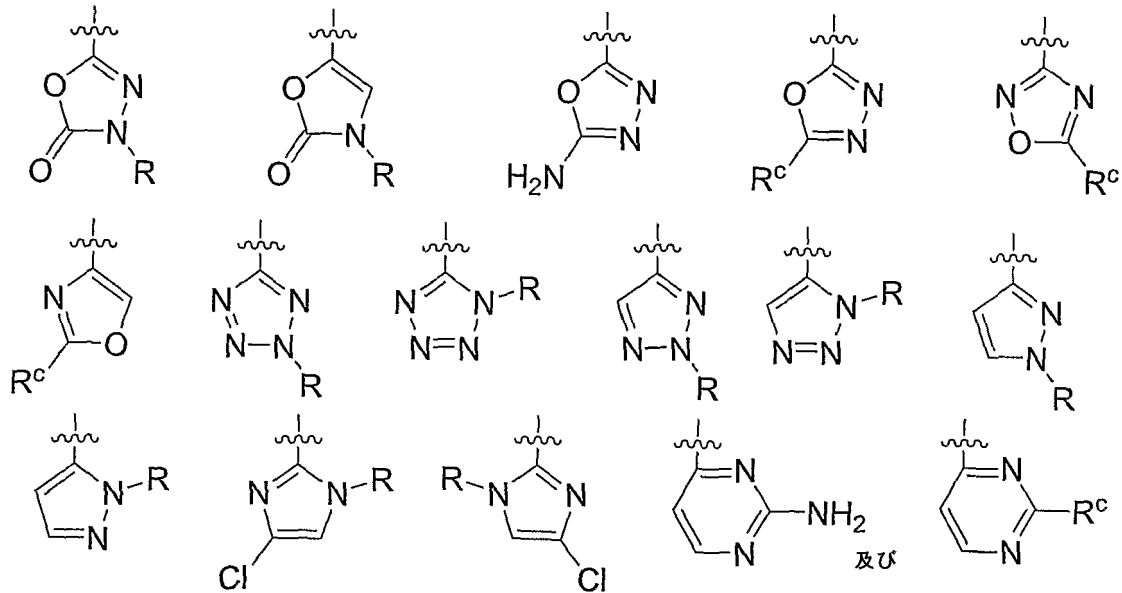
30

40

(式中、Rは - H、- C<sub>1</sub> - 4 アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択され、特に R は - H、メチル、エチル及び - フルオロエチルから選択され；R<sup>c</sup> は - H、= O、= S、- SMe、- NH<sub>2</sub>、- CF<sub>3</sub>、- Cl、- C<sub>1</sub> - 4 アルキル、及び - NH<sub>2</sub>、- OH、- OC<sub>1</sub> - 4 アルキル、- CN 及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている - C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択され、特に R<sup>c</sup> は - H、メチル、- NH<sub>2</sub>、= O、- ヒドロキシエチル、フルオロエチル及び 1 - メチル - 1 - ヒドロキシエチルから選択される) から選択される。この実施態様のクラスにおいて、Z<sup>1</sup> は

## 【0054】

## 【化 19】

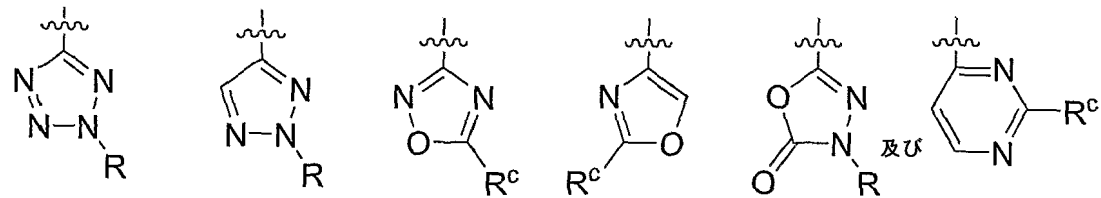


10

から選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、 $Z^1$  は

## 【0055】

## 【化 20】

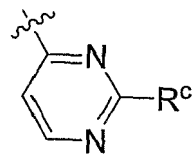


20

から選択される。特に、 $Z^1$  は

## 【0056】

## 【化 21】

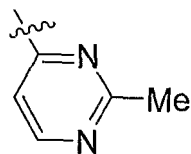


30

であり、更に特には

## 【0057】

## 【化 22】



40

である。

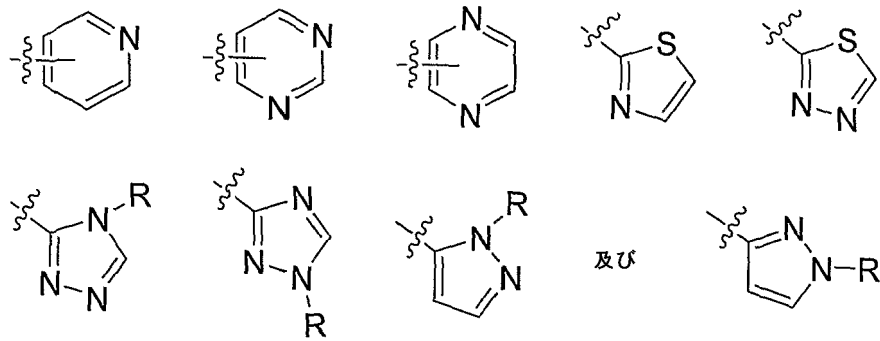
## 【0058】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b (式中、 $Z^2$  は式 I において上に定義されている通りである) を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $Z^2$  は各々式 I において定義されているように場合により置換されているピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びピラゾリルから選択される。この実施態様の更なるサブクラスにおいて、 $Z^2$  は

50

【 0 0 5 9 】

【 化 2 3 】



10

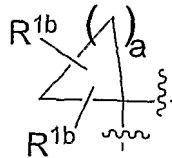
( 式中、R は上に定義されている通りである )  
から選択される。

【 0 0 6 0 】

本発明の別の実施態様は、式 I、I a 及び I b ( 式中、

【 0 0 6 1 】

【 化 2 4 】

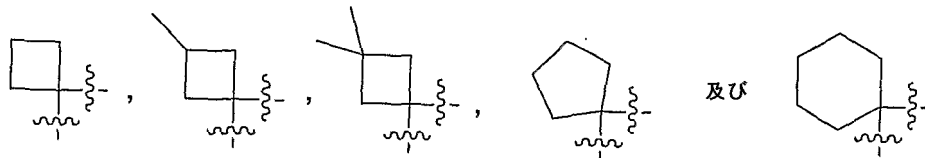


20

は

【 0 0 6 2 】

【 化 2 5 】

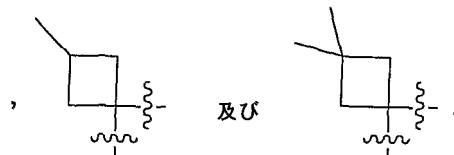


30

からなる群から選択され、更に特に

【 0 0 6 3 】

【 化 2 6 】



40

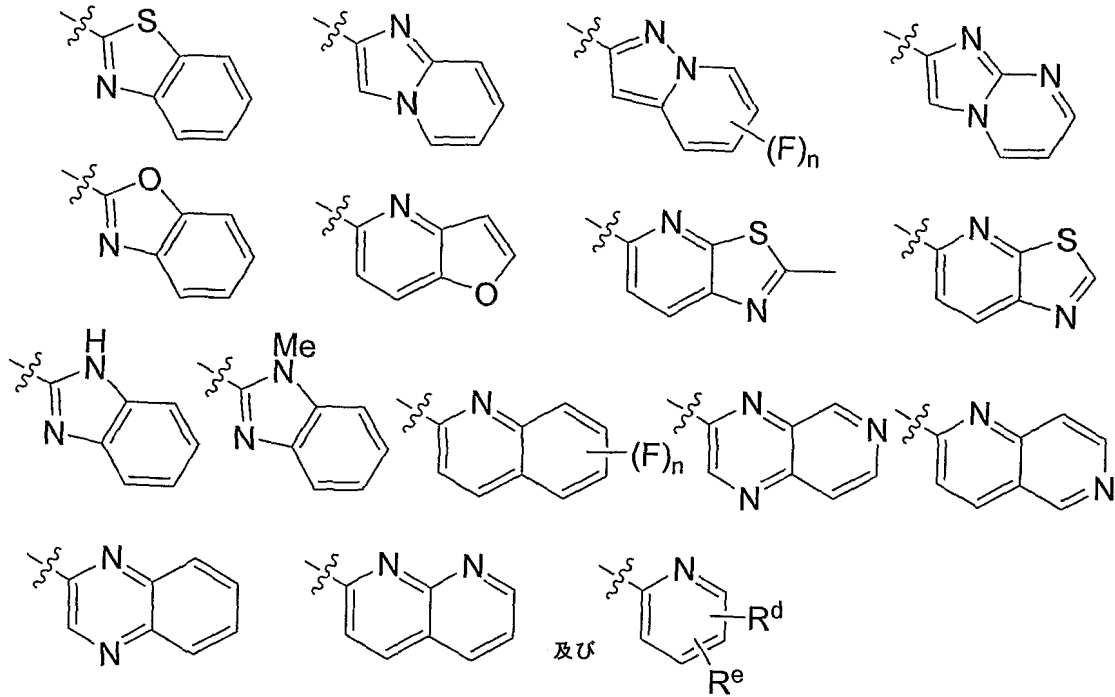
から選択される ) を有する化合物である。

【 0 0 6 4 】

本発明の特定実施態様は、式 I ( 式中、Y は

【 0 0 6 5 】

## 【化 2 7】



10

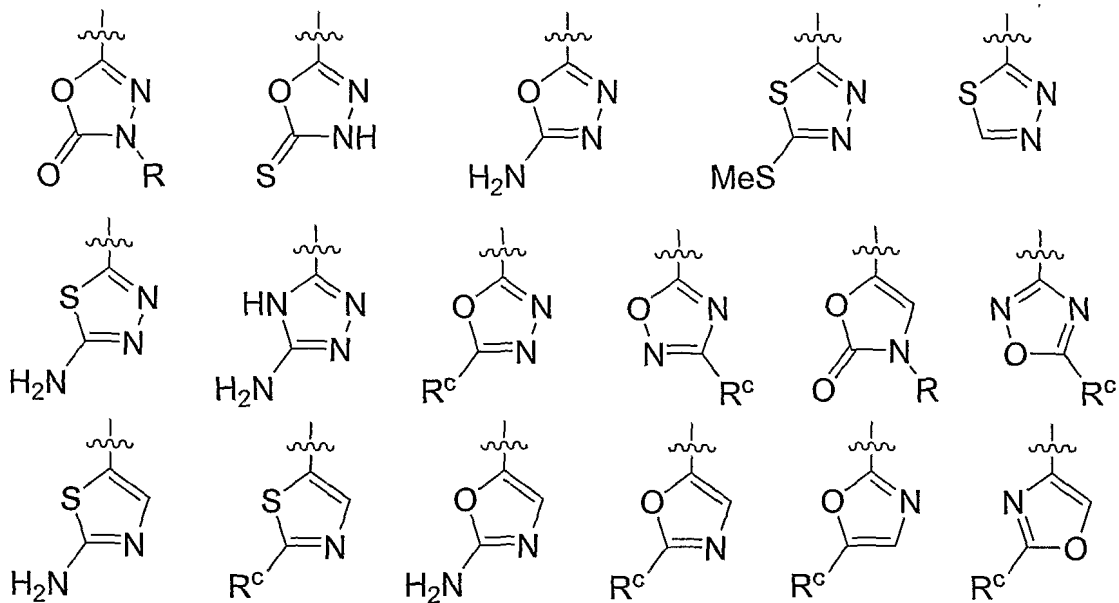
20

からなる群から選択され、 $R^d$  は -  $C_{1-4}$  アルキル、- F、-  $CF_2H$  または -  $CF_3$  であり、 $R^e$  は - H または -  $C_{1-4}$  アルキルである)

を有する化合物である。そのクラスにおいて、 $R^1$  は -  $COOH$ 、-  $COOC_{1-6}$  アルキル、-  $C(O) - NR^a R^b$ 、-  $OC(O) - NR^a R^b$ 、-  $CH_2C(O) - NR^a R^b$  及び  $Z^1$  から選択される。そのサブクラスにおいて、 $X$  は - O - である。その更なるサブクラスにおいて、 $Z^1$  は

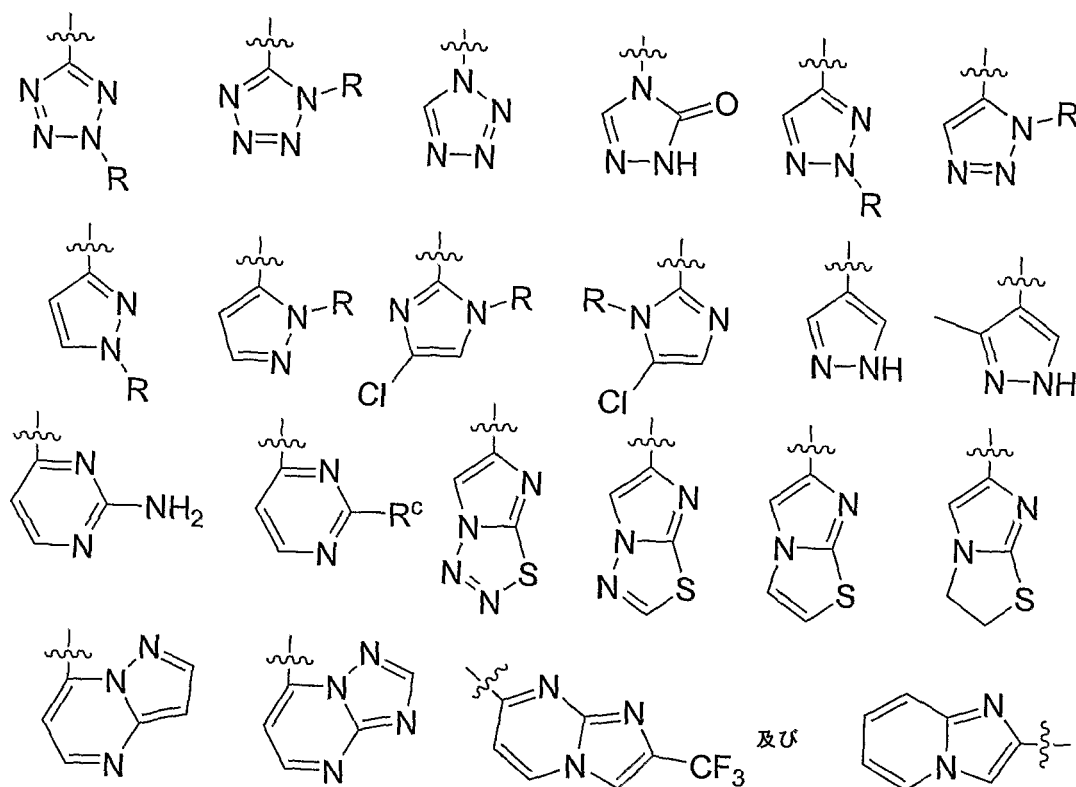
## 【0066】

## 【化 2 8】



30

40



からなる群から選択される。その更なるサブクラスにおいて、 $R^a$  は - H 及び  $Z^2$  から選択され、 $R^b$  は - H、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される。その更なるサブクラスにおいて、 $Z^2$  はピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル及びピラゾリルから選択される。その更なるサブクラスにおいて、 $R^4$  は - H、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OCONR^aR^b$ 、 $-CO_2C_{1-6}$  アルキル及び  $Z^1$  から選択される。その更なるサブクラスにおいて、 $a$  は 2、3 及び 4 から選択される。その更なるサブクラスにおいて、各  $R^{1a}$  は独立して - H 及び - F から選択される。その更なるサブクラスにおいて、各  $R^{1b}$  は独立して - H 及び -  $CH_3$  から選択される。その更なるサブクラスにおいて、 $R^2$  は - H であり、 $R^3$  は H である。その最終サブクラスにおいて、H e t c y はピロリジニル及びピペリジニルから選択される。

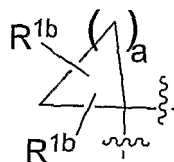
30

【0067】

より具体的な実施態様は、式 I a 及び式 I b (式中、 $R^{1a}$  は - H 及び - F から選択され、

【0068】

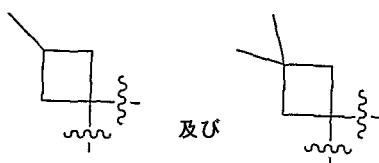
【化29】



は

【0069】

【化30】





からなる群から選択される)

を有する化合物である。この実施態様のクラスにおいて、 $R^1$  は  $-OC(O)NR^aR^b$  及び  $Z^1$  [ここで、 $Z^1$  は

(a) 2 ~ 4 個の窒素原子を含有する 5 員の不飽和複素環式環であり、前記環中の 1 個の窒素が  $-C_{1-4}$  アルキル、及び  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されていてもよく、前記環中の 1 個の炭素は  $=O$ 、 $=S$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル、及び  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$  アルキル、 $-CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されていてもよい；

(b) 1 個の酸素または 1 個の硫黄及び 1 ~ 2 個の窒素から選択される 2 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員の不飽和複素環式環であり、前記環中の 1 個の窒素が  $-C_{1-4}$  アルキル、及び  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されていてもよく、前記環中の 1 個の炭素は  $=O$ 、 $=S$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl$  及び、場合により  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$  アルキル、 $-CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されていてもよい；及び

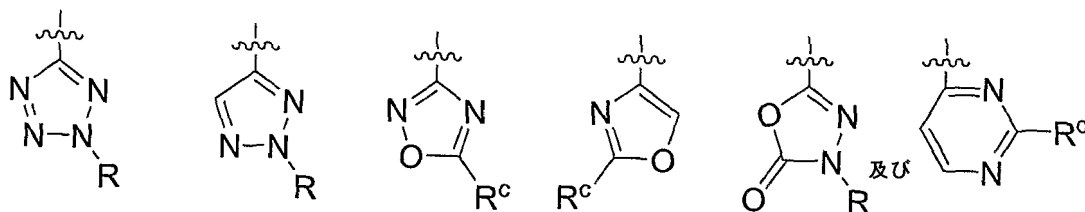
(c) 1 ~ 2 個の窒素原子を含有する 6 員の不飽和複素環式環であり、前記環中の 1 個の窒素が  $-C_{1-4}$  アルキル、及び  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されていてもよく、前記環中の 1 個の炭素は  $=O$ 、 $=S$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル、及び  $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$  アルキル、 $-CN$  及び 1 ~ 3 個のフルオロから選択される基で置換されている  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される基で場合により置換されていてもよい；

から選択される]

から選択される。この実施態様のサブクラスにおいて、 $R^1$  は

【0070】

【化31】



から選択される。

【0071】

本発明の範囲に含まれる化合物の例には、本明細書中の実施例に示されている化合物並びにその塩及び溶媒和物が含まれる。ラセミ混合物が示されているときには、特定のエナンチオマー並びに特定のエナンチオマーの塩及び溶媒和物が含まれる。

【0072】

式 I を有する化合物は、当該治療を要する患者に対して治療有効量の式 I を有する化合物を投与することを含むアテローム性動脈硬化症の治療にも使用され得る。本発明の更なる態様は、当該治療を要する患者に対して予防有効量の式 I を有する化合物を投与することを含むアテローム性動脈硬化症の発症を予防またはそのリスクを低減させる方法を含む。アテローム性動脈硬化症は太いまたは中くらいの大きさの動脈の壁の最内層にコレステロール及び脂質を含むアテローム性プラークが沈着していることを特徴とする。アテローム性動脈硬化症は、医学の関連分野の医者が認識し、理解している血管疾患及び状態を含む。血管再生術後の再狭窄を含めたアテローム性心血管疾患、冠動脈心臓疾患（冠動脈疾

10

20

30

40

50

患または虚血性心疾患としても公知)、多発硬化性認知症を含めた脳血管疾患、及び勃起不全を含めた末梢血管疾患のすべてがアテローム硬化性動脈硬化症の臨床症状であり、従って用語「アテローム性動脈硬化症」及び「アテローム硬化性疾患」にはこれらが含まれる。

#### 【0073】

F L A P 阻害剤は、潜在的に存在するかもしれない冠動脈心疾患イベント、脳血管イベント及び/または間欠性跛行の発生または再発を予防またはそのリスクを低減させるために投与され得る。冠動脈心疾患イベントはC H D 死、心筋梗塞(すなわち、心臓発作)及び冠動脈血管再生処置を含むと意図される。脳血管イベントは虚血性または出血性発作(脳血管事故としても公知)及び一過性虚血性発作を含むと意図される。間欠性跛行は末梢血管疾患の臨床症状である。本明細書中で使用されている用語「アテローム硬化性疾患イベント」は冠動脈心疾患イベント、脳血管イベント及び間欠性跛行を含むと意図される。既に1つ以上の致命的でないアテローム硬化性疾患イベントを経験しているヒトは前記イベントの再発の可能性があるヒトであると意図される。

10

#### 【0074】

従って、本発明はアテローム硬化性疾患イベントの最初または後続の発生を予防またはそのリスクを減らすための方法をも提供し、その方法は前記イベントのリスクのある患者に対して予防有効量のF L A P 阻害剤を投与することを含む。前記患者は、投与時に既にアテローム硬化性疾患を有していることもあり、またはアテローム硬化性疾患を発症するリスクを有していることもある。

20

#### 【0075】

本発明の方法は、新しいアテローム硬化性病巣またはプラークの形成を予防または遅らすため、現存する病巣またはプラークの進行を予防または遅らすため、及び現存する病巣またはプラークを退縮させるために特に役立つ。従って、本発明の1態様はアテローム硬化性プラークの進行の停止または減速を含めたアテローム性動脈硬化症の進行を停止または遅らす方法を含み、その方法は前記治療を要する患者に対して治療有効量のF L A P 阻害剤を投与することを含む。この方法には、本治療の開始時に現存するアテローム硬化性プラーク(すなわち、“現存するアテローム硬化性プラーク”)の進行の停止または減速、並びにアテローム性動脈硬化症患者における新しいアテローム硬化性プラークの形成の停止または減速も含まれる。

30

#### 【0076】

本発明の別の態様は本治療の開始時に現存するアテローム硬化性プラークの退縮を含めたアテローム性動脈硬化症を退行させるための方法を含み、その方法は前記治療を要する患者に対して治療有効量のF L A P 阻害剤を投与することを含む。本発明の別の態様はアテローム硬化性プラークの破裂を予防またはそのリスクを低減させる方法を含み、その方法は前記治療を要する患者に対して予防有効量のF L A P 阻害剤を投与することを含む。

#### 【0077】

式Iを有する化合物がロイコトリエンの生合成を抑制する能力により、前記化合物はヒト被験者においてロイコトリエンにより誘発される症状を予防または退行させるために有用である。哺乳動物においてロイコトリエンの生合成を抑制することは、化合物及びその医薬組成物が哺乳動物、特にヒトにおいて1)肺疾患、例えば喘息、慢性気管支炎や関連する閉塞性気道疾患のような疾患; 2)アレルギー及びアレルギー反応、例えばアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎等; 3)炎症、例えば関節炎または炎症性腸疾患; 4)疼痛; 5)皮膚疾患、例えばアトピー性湿疹等; 6)心血管疾患、例えば狭心症、アテローム硬化性プラークの形成、心筋虚血、高血圧、血小板凝集等; 7)免疫学的または化学的(シクロスポリン)病因に起因する虚血により生ずる腎不全; 8)偏頭痛または群発性頭痛; 9)眼疾患、例えばブドウ膜炎; 10)化学的、免疫学的または感染性刺激により生ずる肝炎; 11)外傷またはショック状態、例えば火傷、内毒素血症等; 12)同種移植片拒絶; 13)サイトカイン(例えば、インターロイキンI I 及び腫瘍壊死因子)の治療投与に伴う副作用の予防; 14)慢性肺疾患、例えばのう胞性線維症、気管

40

50

支炎及び他の小 - 及び大気道疾患； 15) 胆嚢炎； 16) 多発性硬化症； 及び 17) 筋芽細胞性白血病細胞の増殖を治療、予防または改善させるために有用であることを示している。

#### 【0078】

よって、本発明化合物は、哺乳動物（特に、ヒト）の病状、例えばびらん性胃炎、びらん性食道炎、下痢、脳痙攣、早産、自然流産、月経困難、虚血、有害物質誘発性の肝臓、脾臓、腎臓または心筋組織の傷害または壊死、肝毒性物質（例えば、 $CCl_4$  及び D - ガラクトサミン）に起因する肝実質傷害、虚血性腎不全、疾患誘発性肝傷害、胆汁酸塩誘発性脾臓または胃傷害、外傷またはストレス誘発性細胞傷害及びグリセロール誘発性腎不全を治療または予防するためにも使用され得る。本発明化合物はまた、腫瘍転移の抑制剤として作用し、細胞保護作用を発揮する。

10

#### 【0079】

本発明の FLAP 阻害剤は、また糸球体腎炎を予防、改善及び治療するために（A. Guasch, C. F. Zayas, K. F. Badr, “MK - 591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis”, *Kidney Int.*, 56: 261 - 267 (1999) 参照）、及び糖尿病性合併症から生ずる腎傷害を予防、改善及び治療するために（J. M. Valdivielso, A. Montero, K. F. Badr, K. A. Munger, “Inhibition of FLAP decreases proteinuria in diabetic rats”, *J. Nephrol.*, 16(1): 85 - 940 (2003) 参照）投与され得る。

20

#### 【0080】

加えて、本発明化合物は慢性閉塞性肺疾患（COPD）を治療するためにも使用され得る。S. Kilfeather, *Chest*, 121: 197 (2002) に記載されているように、COPD 患者の気道好中球は炎症の要因であると考えられ、気道リモデリングに関係している。好中球の存在が一部 LT B<sub>4</sub> により媒介され、本発明化合物の治療が COPD 患者の好中球性炎症を抑えるために使用され得るであろう。

#### 【0081】

化合物の細胞保護活性は動物及びヒトにおいて強い刺激物質の有害作用（例えば、アスピリンまたはインドメタシンの潰瘍誘発作用）に対する胃腸粘膜の高い耐性を注目することにより観察され得る。胃腸管に対する非ステロイド性抗炎症剤の影響を減らすことに加えて、細胞保護化合物は強酸、強塩基、エタノール、高張性塩類溶液等を経口投与することにより誘発される胃病変を予防することができることが動物研究から分かる。細胞保護能力を調べるために 2 つのアッセイが使用され得る。これらのアッセイは、（A）エタノール誘発性病変アッセイ及び（B）インドメタシン誘発性潰瘍アッセイであり、欧州特許出願公開第 140, 684 号明細書に記載されている。

30

#### 【0082】

特に、本発明化合物は、シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤及び低用量アスピリンの同時投与に起因する胃のびらんを抑えるために有用である。シクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は、従来の非選択的非ステロイド系抗炎症剤に比して胃腸合併症の可能性が少ない有効な抗炎症剤として広く使用されている。しかしながら、心臓保護のために低用量アスピリンとシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤の併用はこのクラスの化合物の胃腸安全性を低下させる恐れがある。5 - リポキシゲナーゼ阻害剤としての活性を利用して、本発明化合物はこの点で胃を保護すると予想される。Fioreucciら, *FASEB J.*, 17: 1171 - 1173 (2003) を参照されたい。本発明化合物と一緒に使用されるシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤にはエトリコキシブ（ARCOX 1 A（商標））、セレコキシブ（CELEBREX（商標））及びバルデコキシブ（BEXTRA（商標））が含まれるが、これらに限定されない。本発明化合物及びシクロオキシゲナーゼ - 2 選択的阻害剤は低用量アスピリン治療を受けている患者に対して単位剤形でま

40

50

たは別々に投与され得る。或いは、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤は低用量アスピリンを含む単位剤形の形態で投与され得、この場合本発明化合物は別に投与され得る。これら3つの活性成分を単位剤形中に存在させることも意図される。慣用量のシクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害剤及び(心臓保護のための)アスピリンが利用され得る。例えば、81mgのアスピリンが1日1回投与され得る。

【0083】

一般的に、FLAP阻害剤は“FLAP結合アッセイ”で1μM以下、好ましくは500nM以下のIC<sub>50</sub>を有する化合物と同定され得る。

【0084】

用語「患者」には、病状を予防または治療するために本発明の活性物質を使用する哺乳動物、特にヒトが含まれる。薬物の患者に対する投与には、自己投与及び患者に対して他人による投与が含まれる。患者は、既存の疾患または病状の治療を要していたり、アテローム性動脈硬化症の発症を予防またはそのリスクを低減させるための予防的治療を望むことがある。

【0085】

用語「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床家が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬物または医薬の量を意味すると意図される。用語「予防有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床家が組織、系、動物またはヒトにおいて予防しようとしている生物学的または医学的イベントの出現を予防またはそのリスクを低減させる医薬の量を意味すると意図される。

【0086】

本発明の方法におけるFLAP阻害剤の有効量は約0.001~約100mg/kg体重/日、好ましくは0.01~約10mg/kg、最も好ましくは0.1~1mg/kgの範囲であり、この量が1回または複数回に分けて投与される。1日量を1回投与することが好ましいが、必須ではない。他方、場合により上記範囲外の用量を使用することが必要なことがある。例えば、1日用量は25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg及び250mgから選択され得るが、これらに限定されない。しかしながら、特定患者に対する具体的用量レベルは年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与時間、投与ルート、排泄率、薬物の組合せ及び患者の状態の重症度を含めた各種要因に依存する。当業者は、状態の進行を予防、対抗または停止させるのに必要な治療有効量または予防有効量を決定する目的で上記要因を十分に考慮する。FLAP阻害剤は患者に関連する病状を治療または予防するのに適切な時間(例えば、数ヶ月、数年または患者の一生の間)1日基準で慢性的に投与されると予想される。

【0087】

広い実施態様において、適当な追加活性物質を1つの剤形中に式Iを有する化合物と一緒に使用してもよく、別々の剤形で患者に投与してもよく、こうすると活性成分が同時または逐次投与され得る。前記活性物質には抗アテローム硬化性物質が含まれるが、これに限定されない。1つ以上の追加活性物質が式Iを有する化合物と一緒に投与され得る。これらの追加活性物質は脂質修飾作用及び/または他の医薬活性を有する物質であり得る。使用され得る追加活性物質の例にはHMG-CoAレダクターゼ阻害剤[前記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤にはラクトン化またはジヒドロキシ開酸形態のスタチン、並びにその医薬的に許容され得る塩及びエステルが含まれ、これらにはロバスタチン(米国特許第4,342,767号明細書参照)、シムバスタチン(米国特許第4,444,784号明細書参照)、ジヒドロキシ開酸シムバスタチン(特に、そのアンモニウムまたはカルシウム塩)、プラバスタチン(特に、そのナトリウム塩)(米国特許第4,346,227号明細書参照)、フルバスタチン(特に、そのナトリウム塩)(米国特許第5,354,772号明細書参照)、アトルバスタチン(特に、そのカルシウム塩)(米国特許第5,273,995号明細書参照)、NK-104とも称されるピタバスタチン(国際特許出願公開第97/23200号パンフレット参照)、及びZD-4522としても公知のロスバスタチン(CRESTOR(登録商標);米国特許第5,260,440号明細書

10

20

30

40

50

及び Drugs of the Future, 24(5): 511-513 (1999) 参照) が含まれるが、これらに限定されない] ; 5 - リボキシゲナーゼ阻害剤 ; コレステロールエステル輸送タンパク質 (CE TP) 阻害剤、例えば JTT - 705 及び CP529, 414 としても公知のトルセトラピブ ; HMG - CoA シンターゼ阻害剤 ; スクアレンエポキシダーゼ阻害剤 ; スクアレンシンテターゼ阻害剤 (スクアレンシンターゼ阻害剤としても公知)、アシル - 補酵素 A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤、例えば ACAT - 1 または ACAT - 2 の選択的阻害剤及び ACAT - 1 及び - 2 の二重阻害剤 ; ミクロソームトリグリセリドトランスファータンパク質 (MTP) 阻害剤 ; ナイアシン ; 胆汁酸シクエストラント ; LDL (低密度リポタンパク質) 受容体インデューサー ; 血小板凝集阻害剤、例えば糖タンパク質 IIb / IIIa フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト及びアスピリン ; ヒトペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR $\gamma$ ) アゴニスト、例えば通常グリタゾンと称されている化合物 (例えば、ピオグリタゾン及びロシグリタゾン)、チアゾリジンジオンとして公知の構造クラス内に含まれる化合物及びチアゾリジンジオン構造クラスの範囲外の PPAR $\alpha$  アゴニスト ; PPAR $\alpha$  アゴニスト、例えばクロフィブレート、微粉フェノフィブレートを含めたフェノフィブレート及びゲムフィブロジル ; PPAR二重 / アゴニスト ; ビタミン B<sub>6</sub> (ピリドキシンとしても公知) 及びその医薬的に許容され得る塩 (例 : HCl 塩) ; ビタミン B<sub>12</sub> (シアノコバラミンとしても公知) ; 葉酸、またはその医薬的に許容され得る塩またはエステル (例 : ナトリウム塩及びメチルグルカミン塩) ; 抗酸化ビタミン、例えばビタミン C 及び E、 $\alpha$  - カロテン ;  $\alpha$  - ブロッカー ; アンジオテンシン II アンタゴニスト、例えばロサルタン ; アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えばエナラプリル及びカプトプリル ; カルシウムチャネルブロッカー、例えばニフェジピン及びジルチアザム ; エンドセリアンアンタゴニスト ; ABCA1 遺伝子発現を強化する物質 ; FXR 及び LXR リガンド、例えば阻害剤及びアゴニスト ; ビスホスホネート化合物、例えばアレンドロネートナトリウム ; 及びシクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、例えばセレコキシブが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

#### 【0088】

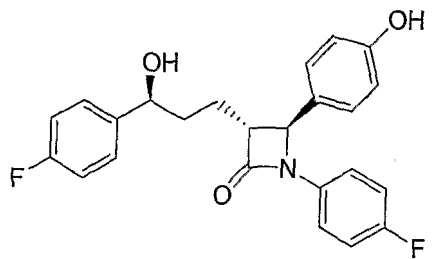
本発明化合物と一緒に使用され得る更に別のタイプの物質はコレステロール吸収阻害剤である。コレステロール吸収阻害剤はコレステロールの腸内腔から小腸壁の腸細胞への移動を阻止する。この阻止が血清コレステロールレベルを低下させる際の主要作用モードである。これらの化合物は、主にアシル補酵素 A - コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害、トリグリセリド合成の阻害、MTP 阻害、胆汁酸隔離及び転写モジュレーションのような作用メカニズムにより血清コレステロールレベルを低下させる化合物、例えば核ホルモンのアゴニストまたはアンタゴニストとは区別される。コレステロール吸収阻害剤は米国特許第 5, 846, 966 号明細書、同第 5, 631, 365 号明細書、同第 5, 767, 115 号明細書、同第 6, 133, 001 号明細書、同第 5, 886, 171 号明細書、同第 5, 856, 473 号明細書、同第 5, 756, 470 号明細書、同第 5, 739, 321 号明細書、同第 5, 919, 672 号明細書、国際特許出願公開第 00/63703 号パンフレット、同第 00/60107 号パンフレット、同第 00/38725 号パンフレット書、同第 00/34240 号パンフレット、同第 00/20623 号パンフレット、同第 97/45406 号パンフレット、同第 97/16424 号パンフレット、同第 97/16455 号パンフレット、同第 95/08532 号パンフレットに記載されている。

#### 【0089】

コレステロール吸収阻害剤の例は、米国特許第 5, 767, 115 号明細書及び同第 5, 846, 966 号明細書に記載されており、以下に示すような

#### 【0090】

## 【化 3 2】



## 【0091】

10

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 (R) - [3 (S) - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル] - 4 (S) - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アゼチジノンであるエゼチミベであり、SCH - 58235としても公知である。

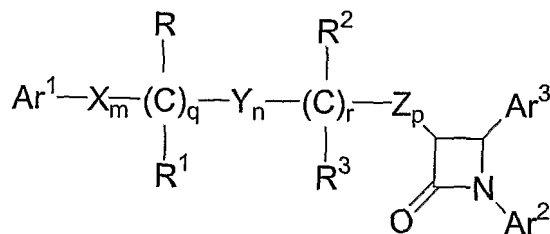
## 【0092】

コレステロール吸収阻害剤の別の例のヒドロキシ置換アゼチジノンは、米国特許第5,767,115号明細書の第39欄、第54～61行目及び第40欄、第1～51行目に具体的に記載されており、第2欄、第20～63行目に定義されている式：

## 【0093】

## 【化 3 3】

20



で表される。上記したコレステロール吸収阻害剤及び他のコレステロール吸収阻害剤は、ハムスターに管理コレステロール餌を与え、試験化合物を数日間投与する米国特許第5,767,115号明細書の第19欄、第47～65行目に記載されている高脂血症ハムスターを用いる脂質低下化合物のアッセイに従って同定され得る。血漿脂質分析を実施し、データを対照に対する脂質の低下%として報告する。

30

## 【0094】

コレステロール吸収阻害剤の治療有効量には約0.01～約30mg/kg体重/日、好ましくは約0.1～約15mg/kgの用量が含まれる。従って、平均体重70kgの場合の用量レベルは約0.7～約2100mgの薬物/日、例えば10、20、40、100または200mg/日であり、この用量を1日1回用量として、1日2～6回の分割用量で、または持続放出形態で投与することが好ましい。この投与レジメンは、コレステロール吸収阻害剤を本発明化合物と一緒に投与したとき最適の治療効果が得られるように調節され得る。

## 【0095】

40

本発明の治療方法において、FLAP阻害剤は、慣用の非毒性の医薬的に許容され得る担体、佐剤及びビヒクルを含有する単位剤形の形態で適当な投与ルートにより、例えば経口、非経口または直腸内に投与され得る。本明細書中で使用されている用語「非経口」には皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技術が含まれる。経口製剤が好ましい。

## 【0096】

活性成分を含有する本発明の経口用医薬組成物は錠剤、トローチ剤、口内錠、水性または油性懸濁液剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬または軟カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤のような形態をとり得る。経口用に意図されている組成物は医薬組成物を製造するために当業界で公知の方法に従って製造され得、医薬的に上品で口

50

に合う製剤を提供するために前記組成物に甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される１つ以上の物質を配合してもよい。錠剤は活性成分を錠剤の製造に適している非毒性の医薬的に許容され得る賦形剤と混合して含有している。前記賦形剤の例は、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化・崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。

#### 【 0 0 9 7 】

経口の即時放出性及び徐放性剤形並びに腸溶性コーティングを被せた経口剤形が使用され得る。錠剤にコーティングが被せられていなくても、胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせて長時間にわたり作用を持続させるために公知の技術を用いてコーティングを被せてもよい。例えば徐放性材料（例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル）が使用され得る。徐放性デバイスの１例が米国特許第 5, 3 6 6, 7 3 8 号明細書に記載されている。このデバイスを米国特許第 4, 2 5 6, 1 0 8 号明細書、同第 4, 1 6 6, 4 5 2 号明細書及び同第 4, 2 6 5, 8 7 4 号明細書に記載されている技術によりコーティングして、制御放出用浸透圧性治療錠剤を形成してもよい。

#### 【 0 0 9 8 】

経口用製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されてなる硬ゼラチンカプセル剤；または活性成分が水または混和性溶媒（例えば、プロピレングリコール、P E G 及びエタノール）または油性媒体（例えば、落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油）と混合されてなる軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

#### 【 0 0 9 9 】

水性懸濁液剤は、活性物質を水性懸濁液を製造するのに適した賦形剤と混合して含有している。前記賦形剤は懸濁剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム）である。分散または湿潤剤は天然に存在するリン脂質（例えば、レシチン）、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、またはエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。水性懸濁液は１つ以上の保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn - プロピル）、１つ以上の着色剤、１つ以上の着香剤及び１つ以上の甘味剤（例えば、スクロース、サッカリンまたはアスパルテーム）をも含有し得る。

#### 【 0 1 0 0 】

油性懸濁液剤は、活性成分を植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油またはゴマ油）または鉱油（例えば、流動パラフィン）中に懸濁させることにより製剤化され得る。この油性懸濁液剤は増粘剤（例えば、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコール）も含有し得る。上品な経口製剤を提供するために上記したような甘味剤及び着香剤を添加してもよい。抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）を添加することにより上記組成物を保存することができる。

#### 【 0 1 0 1 】

水を添加することにより水性懸濁液を調製するのに適した分散性散剤及び顆粒剤は、分散／湿潤剤、懸濁剤及び１つ以上の保存剤と混合して活性成分を含む。適当な分散／湿潤剤及び懸濁剤の例は既に上記されている。追加の賦形剤、例えば甘味剤、着香剤及び着色剤を存在させてもよい。

#### 【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は水中油型エマルジョンの形態もととり得る。油相は植物油（例えば、オリーブ油またはラッカセイ油）及び／または鉱油（例えば、流動パラフィン）であり得る。適当な乳化剤は天然に存在するリン脂質（例えば、大豆レシチン）、脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。エマルジョンは甘味剤及び着香剤をも含み得る。

#### 【0103】

シロップ剤及びエリキシル剤は甘味剤（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロース）を用いて製剤化され得る。前記製剤は粘滑剤、保存剤、着香剤及び着色剤をも含み得る。医薬組成物は滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態をととり得る。この懸濁液は、上に挙げた適当な分散／湿潤剤及び懸濁剤を用いて当業界で公知の方法に従って製剤化され得る。滅菌注射剤は滅菌注射用の非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の溶液または懸濁液（例えば、1, 3 - ブタンジオール溶液）でもあり得る。使用され得るビヒクル及び溶媒として水、リンガー液及び等張性塩化ナトリウム溶液が使用され得る。補助溶媒（例えば、エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）を使用してもよい。加えて、滅菌の固定油が通常溶媒または懸濁媒体として使用されている。この目的で、合成モノ - またはジグリセリドを含めた無刺激性固定油が使用され得る。加えて、注射剤の製造に脂肪酸（例えば、オレイン酸）が使用される。

10

20

#### 【0104】

本発明の治療方法において有用な化合物は薬物を直腸内投与するための座剤の形態でも投与され得る。前記組成物は、薬物を常温では固体であるが直腸温で液体であり、よって直腸で溶融して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤と混合することにより製造され得る。前記物質はカカオ脂及びポリエチレングリコールである。

#### 【0105】

本発明は、式 I を有する化合物を医薬的に許容され得る担体と組み合わせることを含む医薬組成物の製造方法も包含する。式 I を有する化合物を医薬的に許容され得る担体と組み合わせることにより作成される医薬組成物をも包含する。

#### 【0106】

治療有効量の式 I を有する化合物が本明細書に記載されている用量で本明細書中に記載されている病状を治療または予防するのに有用な薬剤を製造するために使用され得る。例えば、式 I を有する化合物は、喘息、アレルギー及びアレルギー状態、炎症、COPD またはびらん性胃炎の治療に有用な薬剤を製造するために使用され得る。加えて、薬剤は、アテローム硬化性疾患の発症を予防またはそのリスクを低減させるために、一旦臨床的に発現したらアテローム硬化性疾患の進行を停止または遅らすために、アテローム硬化性疾患イベントの最初またはその後の発現を予防またはそのリスクを低減させるために有用であり得る。式 I を有する化合物を含む薬剤は本明細書中に記載されているような 1 つ以上の追加活性物質と一緒に製造してもよい。

30

#### 【0107】

本発明の構造式 I を有する化合物は適当な物質を用いて以下のスキーム及び実施例の手順に従って製造され得、以下の具体例に更に例示されている。更に、本明細書中に記載されている手順を用いることにより、当業者は特許請求されている本発明の追加化合物を容易に製造することができる。しかしながら、実施例に例示されている化合物が発明と見なされる属を形成するものと解釈されるべきでない。実施例は、更に本発明化合物の製造についての詳細を説明している。当業者は、上記化合物を製造するために下記製造手順の条件及びプロセスに公知の変更を加え得ることを容易に理解するであろう。本発明化合物は通常既に上記されているような医薬的に許容され得る塩の形態で単離される。単離された塩に対応する遊離アミン塩基は、適当な塩基（例えば、水性炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）を用いて中和し、遊離したアミン遊

40

50



離塩基を有機溶媒に抽出した後蒸発させることにより作成され得る。このようにした単離されたアミン遊離塩基は更に、有機溶媒中に溶解し、適当な酸を添加し、その後蒸発、沈澱または結晶化することにより別の医薬的に許容され得る塩に変換され得る。別段の記載がない限り、温度は である。マススペクトル (MS) は電子スプレー・イオン質量分析により測定した。

#### 【0108】

フレーズ「標準ペプチドカップリング反応条件」は、カルボン酸を不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタンまたは DMF) 中補助求核試薬 (例えば、HOAT または HOSU) の存在下で酸活性化剤 (例えば、HATU、EDC 及び PyBOP) を用いてアミンとカップリングさせることを意味する。所望の反応を促進し、望ましくない反応を最小限とするためにアミン及びカルボン酸官能基に対して保護基を使用することは文献に詳しく記載されている。保護基を付加及び除去するのに必要な条件は一般教書、例えば T. Greene 及び P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ニューヨーク州ニューヨークに所在の John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 発行に記載されている。CBZ 及び BOC が有機合成において一般的に使用されているアミノ保護基であり、それを除去する条件は当業者に公知である。例えば、CBZ はプロトン性溶媒 (例えば、メタノールまたはエタノール) 中貴金属またはその酸化物 (例えば、活性炭担持パラジウム) の存在下で接触水素化することにより除去され得る。接触水素化が他の潜在的に反応性の官能基が存在するために禁忌である場合には、CBZ 基は酢酸中に臭化水素を含む溶液で処理するかまたは TF 20  
A と硫化ジメチルの混合物で処理することによっても除去され得る。BOC 保護基は、溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、メタノールまたは酢酸エチル) 中で強酸 (例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩化水素ガス) を用いて除去される。

#### 【0109】

本明細書中で使用した幾つかの略語は以下の通りである：

Ac はアセチルである；

aq. は水性である；

Ar はアリールである；

9-BBN は 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナンである；

BOC (Boc) は tert-ブチルオキシカルボニルである；

Bn はベンジルである；

Bu はブチルである；

セライトはセライト (登録商標) 珪藻土である；

CBZ (Cbz) はベンジルオキシカルボニルである；

DCM はジクロロメタンである；

DEAD はアゾジカルボン酸ジエチルである；

デス・マーチン・ベルヨージナンは 1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾヨードオキソール - 3 - (1H) - オンである；

DIAD はアゾジカルボン酸ジイソプロピルである；

DIBAL - 4 は水素化ジイソブチルアルミニウムである；

DIEA はジイソプロピルエチルアミンである；

DMAPI は 4 - ジメチルアミノピリジンである；

DMF は N, N - ジメチルホルムアミドである；

dppf は 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンである；

EDC は 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・HCl である；

equiv. は当量である；

ES は電子スプレーイオン質量分析である；

Et はエチルである；

EtOAc は酢酸エチルである；

10

20

30

40

50

E t O H はエタノールである；  
 H A T U は O - ( 7 - アザベンゾトリアゾル - 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である；  
 H C l は塩酸である；  
 H A R はヘテロアリアルである；  
 H O A t は 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールである；  
 H O B t は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物である；  
 H P L C は高速液体クロマトグラフィーである；  
 i はイソである；  
 L D A はリチウムジイソプロピルアミドである； 10  
 L G は離脱基である；  
 m はメタである；  
 M e はメチルである；  
 M e O H はメタノールである；  
 m . p . は融点である；  
 M S はマススペクトルである；  
 M s はメタンスルホン酸である；  
 N M M は N - メチルモルホリンである；  
 N M O は N - メチルモルホリン - N - オキシドである；  
 N M P は N - メチルピロリジンである； 20  
 N M R は核磁気共鳴である；  
 n O e は核オーバーハウザー効果である；  
 o はオルトである；  
 O A c はアセトキシである；  
 p はパラである；  
 P C C はピリジニウムクロクロメートである；  
 P h はフェニルである；  
 P r はプロピルである；  
 p - T S A はパラ - トルエンスルホン酸である；  
 P y B O P はヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾル - 1 - イルオキシトリピロリジンホスホニウムである； 30  
 R <sup>o</sup>、R <sup>p</sup>、R <sup>r</sup>、R <sup>s</sup>、R <sup>t</sup>、R <sup>u</sup>、R <sup>v</sup>、R <sup>w</sup>、R <sup>x</sup>、R <sup>y</sup> 及び R <sup>z</sup> は本発明の式 I の定義を満足するような非特定置換基である；  
 s a t . は飽和である；  
 S F C は超臨界流体クロマトグラフィーである；  
 t は t e r t である；  
<sup>t</sup> B u は t e r t - ブチルである；  
 T f はトリフルオロメタンスルホン酸である；  
 T F A はトリフルオロ酢酸である；  
 T H F はテトラヒドロフランである； 40  
 T L C は薄層クロマトグラフィーである；  
 T P A P は過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムである。

反応スキーム A ~ Q は、構造式 I を有する本発明化合物の合成において使用される方法を説明する。別の方法で指定されていない限り、略号はすべて上に定義されている通りである。

#### 【 0 1 1 0 】

反応スキーム A は、タイプ 8 ( a 1 ) の化合物の好ましい合成方法を説明する。この方法では、タイプ 1 のヒドロキノン誘導体を通常フリーデル - クラフツアシル化反応と称される求電子性芳香族置換方法においてタイプ 2 のアシルハライドで処理する。この反応は、通常ルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素等）の存在下で実施さ

れるが、グラファイトを用いて触媒させることもできる。一般的には、反応を不活性有機溶媒（例えば、ベンゼンまたはトルエン）中室温～溶媒の沸点の温度で実施する。次いで、生じたケトン3をタイプ4の第2ケトンとのピナコールカップリングにかけると、タイプ5の非対称ジオールが生ずる。ピナコールカップリングは多数の活性金属（例えば、ナトリウム、マグネシウムまたはアルミニウム）、より最近では低原子価チタンを用いて促進され得る。低原子価チタン（LVT）は特に反応性であり、四塩化チタンまたは三塩化チタンを還元剤（例えば、ナトリウム、マグネシウム、亜鉛、亜鉛-銅対、アルミニウム等）を用いて還元することにより作成され得る。カルボニル成分の広範囲な自己カップリングを避けるために、典型的には反応を過剰量のカップリングパートナーの1つを用いて実施する。反応をLVTを用いて実施する場合、一般的にはエーテル性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、THF等）を室温～溶媒の沸点の温度で6～48時間用いる。生成物のジオール5を公知のピナコール-ピナコロン転位によりケテン6に脱水する。この転換を実施するための一般的な条件には強いブレンステッド酸（例えば、硫酸等）の使用が含まれる。或いは、この転換を実施するために弱いブレンステッド酸（例えば、酢酸）と触媒量のヨウ素を使用してもよい。6のカルボニル官能基の除去はWolff-Kishner還元のような化学文献から公知の各種方法を用いて生じられ得る。この方法では、ヒドラジン水和物を溶媒（例えば、ジエチレングリコール）中塩基の存在下で、典型的には水酸化カリウムの存在下で200℃までの高温で6と反応させる。7の脱メチル化は、不活性有機溶媒（例えば、DCMまたは1,2-ジクロロエタン）中試薬（例えば、三臭化ホウ素、プロモジメチルボラン等）を用いて生じられ、この反応の生成物はタイプ8のジヒドロキシフェニル誘導体であり、これは後続のスキームに記載されているように本発明化合物に加工され得る。

10

20

30

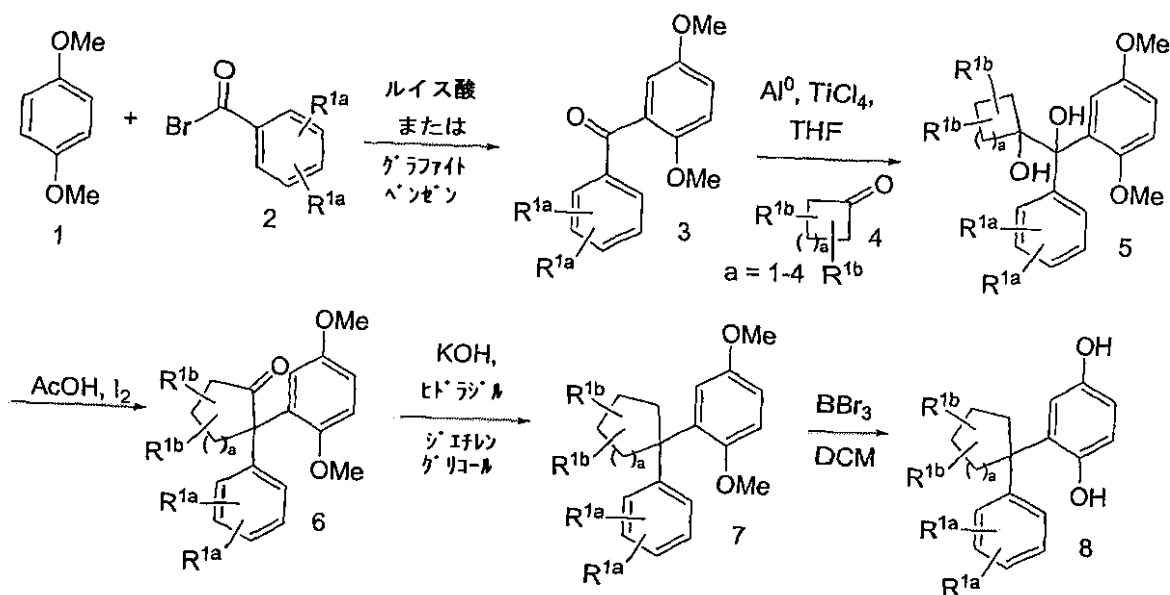
40

50

【0111】

【化34】

スキームA



【0112】

反応スキームBは、構造式15を有する化合物を生成するための代替方法を説明する。この方法では、タイプ9のアセトフェノンをアリール基を移動し得るタイプ10の有機金属試薬で処理する。この変換のために好ましい有機金属試薬には有機マグネシウム（グリニャール）または有機リチウム化合物が含まれる。スキーム13に示すようにグリニャール試薬を使用する場合、一般的には反応を適当なエーテル性溶媒（例えば、ジエチルエーテルまたはTHF、またはその混合物）中-78℃～溶媒の沸点の温度で実施する。有機

リチウム試薬の場合には、反応を各種溶媒（例えば、ジエチルエーテルまたはヘキサン）中 - 78 ~ 室温の温度で実施し得る。グリニャール試薬及び有機リチウム試薬は多くの場合市販されているが、有機合成において公知の方法に従って合成してもよい。生じたアルコール 9 a は、適当なプロトン性酸（例えば、*p*-TSA 等）の存在下でタイプ 1 1 のオレフィンに脱水され得る。この反応は、通常有機溶媒（例えば、MeOH、ベンゼン等）中室温 ~ 溶媒の沸点の温度で 1 ~ 12 時間実施される。次いで、オレフィン 1 1 はケテンまたはケテン均等物が関与する [2 + 2] シクロ付加方法においてタイプ 1 2 のシクロブタノンに変換され得る。ケテンが非常に有毒なガスであるので、通常現場で生成したケテン均等物を使用することがより便利である。ケテンを生成するための便利な方法には、アシルクロリドの脱ヒドロハロゲン化または  $\alpha$ -ハロアシルクロリドの脱ハロゲン化が含まれる。従って、トリクロロアセチルクロリドを亜鉛末を用いて音波処理するとジクロロケテンが生じ、これを 1 1 との [2 + 2] シクロ付加反応に関与させるとシクロ付加生成物 1 2 が得られる。この反応は、通常エーテル性溶媒（例えば、ジエチルエーテルまたは THF）中室温で 12 ~ 24 時間実施される。1 2 の脱ハロゲン化は、亜鉛末及び温和なプロトン酸（例えば、酢酸）の存在下 50 ~ 100 の温度で 6 ~ 2 時間実施され得る。生じたケトン 1 3 は 1 1 とケテンのシクロ付加生成物であるが、このケテンはその後スキーム A の検討において記載されている手順に従って 1 5 に変換され、更には後続のスキームに記載されているように本発明化合物に加工され得る。

10

20

30

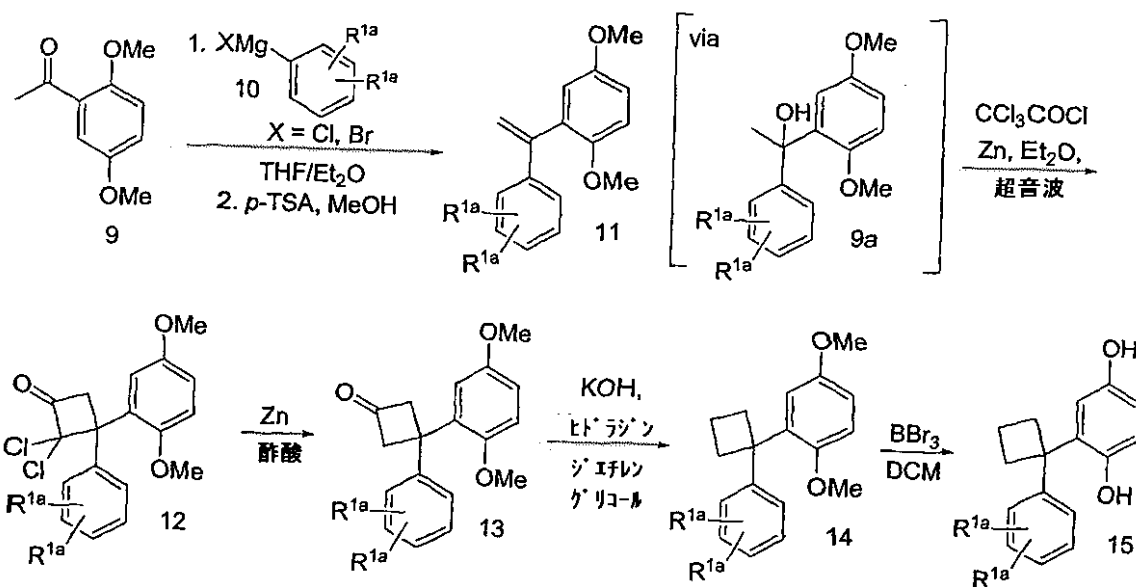
40

50

【0113】

【化35】

## スキームB



【0114】

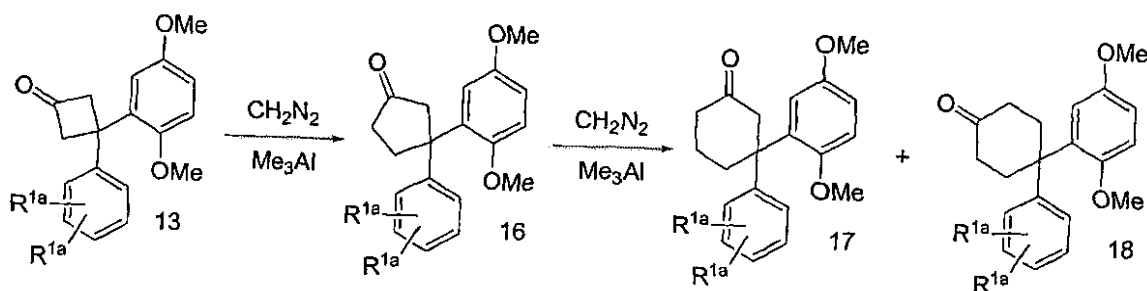
反応スキームCは、タイプ 1 3 の化合物を構造式 1 6、1 7 及び 1 8 を有する化合物へ変換するための好ましい戦略を説明する。この方法では、シクロブタノン 1 3 を単環ホモログ化するとタイプ 1 6 のシクロペンタノンが得られ、これをその後第2環ホモログ化するとタイプ 1 7 及びタイプ 1 8 の位置異性体シクロヘキサノンの混合物が得られる。環拡大を生起するための好ましい条件には、ケトン誘導体を有機アルミニウム試薬（例えば、トリメチルアルミニウム、メチルアルミニウムビス(2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキシド) (MAD) の存在下でジアゾメタンで処理するヤマモト (K. Maruoka, A. B. Concepcion 及び H. Yamamoto, Synthesis, 1283-1290 (1994)) の方法が含まれる。この反応は、通常不活性有機溶媒（例えば、DCM）中低温で、好ましくは -78 で 1 ~ 3 時間実施される。1 6 を上記 Wolff-Kishner 方法に従って還元すると 7 (a = 1) が得られ、1

7 及び / または 18 を同様に還元すると 7 ( a = 2 ) が得られる。

【 0 1 1 5 】

【 化 3 6 】

スキーム C



10

【 0 1 1 6 】

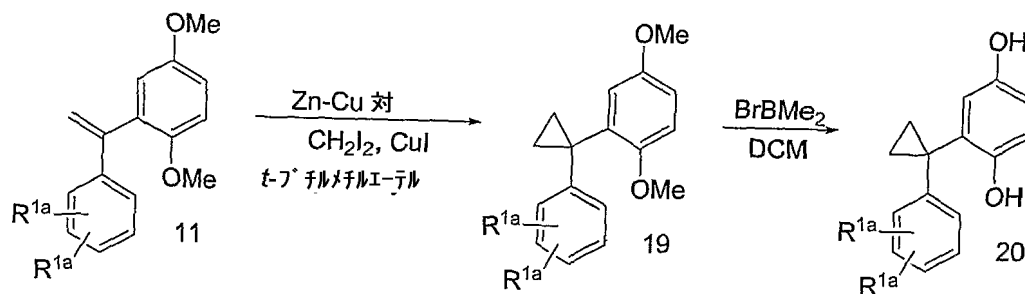
反応スキーム D は、構造式 20 を有する化合物の好ましい合成方法を説明する。この方法では、タイプ 11 のオレフィンをカルベンまたは適当なカルベノイドの存在下でタイプ 19 のシクロプロパンに変換し得る。カルベノイド種を生成するための便利な方法は、ジハロゲン化前駆体（例えば、ジヨードメタン、クロロヨードメタン等）を亜鉛 / 銅対またはジアルキ亜鉛試薬で処理することを含む。生じた亜鉛カルベノイドを 11 に付加すると、シクロプロパン 19 が形成される。一般的には、反応はエーテル性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル等）中室温 ~ 溶媒の沸点の温度で 12 ~ 24 時間実施される。19 の脱メチル化はスキーム A の検討に記載されている条件に従って実施され、生じたジヒドロキシフェニル誘導体 20 を後続のスキームに示すように本発明化合物に加工してもよい。

20

【 0 1 1 7 】

【 化 3 7 】

スキーム D



30

【 0 1 1 8 】

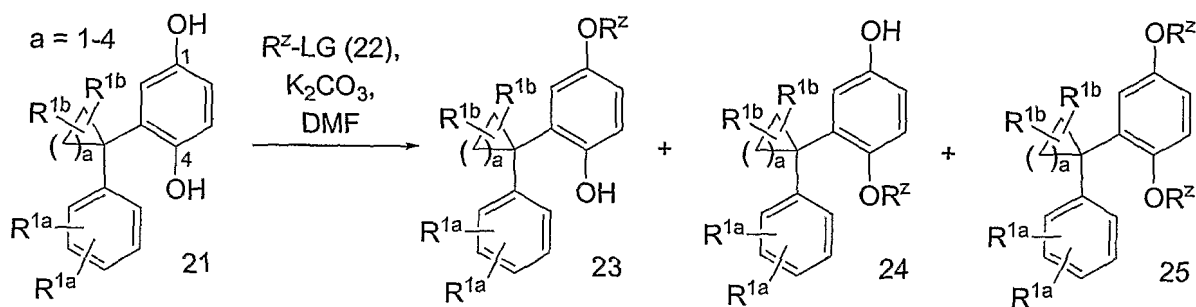
反応スキーム E は、まず 21 のより反応性のヒドロキシ基（1 位）を操作することが望ましい構造式 23 を有する化合物の合成を説明する。例えば、21 を直接タイプ 22 のアルキル化剤を用いてアルキル化し得る。この反応は、典型的には極性非プロトン性溶媒（例えば、DMF）中適当な塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム）の存在下で実施され、ここで 22 の置換基 LG は良好な離脱基（例えば、ハライド、メシレートまたはトリフェート）である。この反応からの主要生成物は構造式 23 を有するモノアルキル化生成物及び構造式 25 を有するビスアルキル化生成物であり、これらはフラッシュクロマトグラフィーにより容易に分離され得る。場合により、少量の位置異性体モノアルキル化生成物 24 が観察される。

40

【 0 1 1 9 】

## 【化 3 8】

## スキーム E



10

## 【 0 1 2 0】

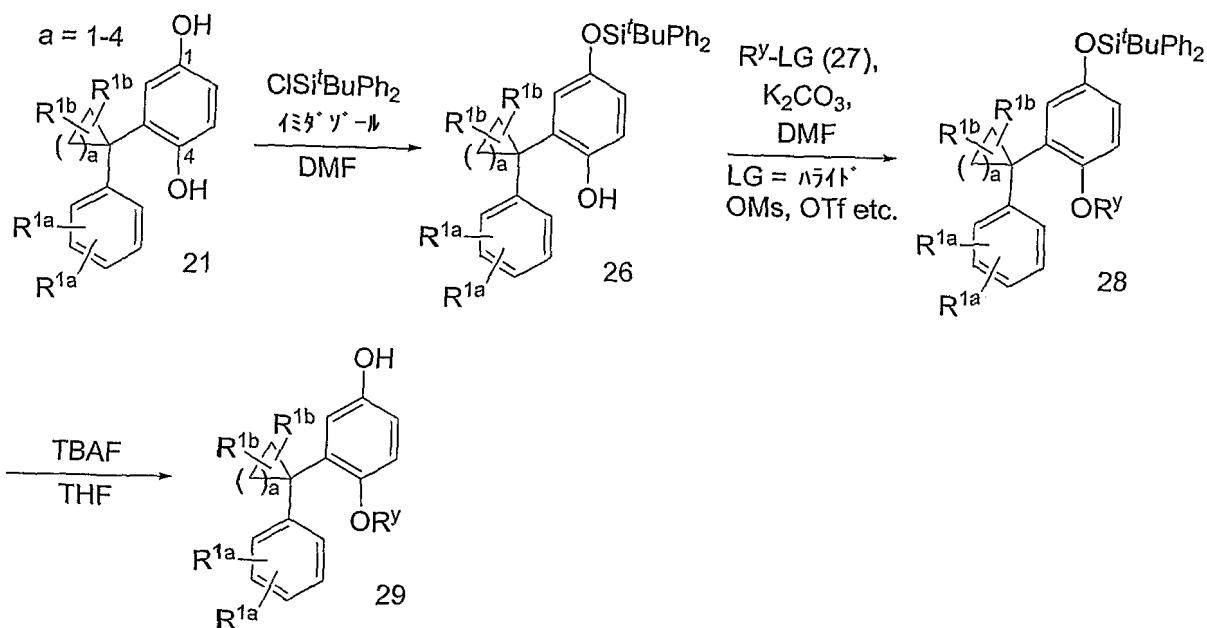
反応スキーム F は、まず 2 1 の余り反応性でないヒドロキシ基（4 位）を操作することが望ましいタイプ 2 9 の化合物を合成するための保護基戦略を説明する。例えば、2 1 中のより反応性のヒドロキシ基（1 位）を有機合成において公知の各種基を用いて、例えばシリコンベースの保護基アプローチにより選択的に保護し得る。この方法では、2 1 を溶媒（例えば、DMF）中イミダゾールの存在下で適当なシリル化剤（例えば、クロロ - tert - ブチルジフェニルシラン）で処理する。この反応は、典型的には 0 ~ 室温の温度で 12 ~ 24 時間実施される。生成物はタイプ 2 6 のシリルエーテルであり、これをスキーム E の検討において記載されている条件を用いて直接アルキル化すると、タイプ 2 8 の生成物が得られ得る。ケイ素保護基は適切な脱シリル化方法（例えば、THF 中での TBAF を用いる処理またはピリジン中でのフッ化水素を用いる処理）により除去され得、この反応の生成物はタイプ 2 9 のフェノールである。

20

## 【 0 1 2 1】

## 【化 3 9】

## スキーム F



30

40

## 【 0 1 2 2】

反応スキーム G は、2 3 を加工するための好ましい方法の幾つかを説明する。例えば、2 3 を非プロトン性溶媒（例えば、トルエン）中適当な塩基（例えば、ピリジンまたはトリエチルアミン）の存在下でトリフレート化剤（例えば、無水トリフルオロメタン酸等）

50

で処理し得る。一般的には、反応を - 78 ~ 室温の温度で 1 ~ 24 時間実施する。この反応の生成物は構造式 30 を有するトリフレートであり、これは有機合成の当業者に公知の各種合成方法により加工され得る。前記方法の 3 つをスキーム H、I 及び J に概説する。

【 0 1 2 3 】

或いは、23 を不活性溶媒（例えば、トルエン）中適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下でタイプ 31 のイソシアネートで処理し得る（スキーム F）。典型的には、イソシアネート試薬 31 は商業的に購入しても、合成してもよく、この反応の生成物はタイプ 32 のカルバメートである。場合により 31 を現場で生成することが好ましいこと  
10  
があり、これは典型的には適当な前駆体（例えば、アシルアジド）から得られる。別の方法では、23 を適当なカルボニル均等物（例えば、ホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾール）で処理してもよい。短時間、典型的には 0.1 ~ 1 時間後、第 1 級または第 2 級アミンを添加し、この反応の生成物は構造式 32 を有するカルバメートである。この反応シーケンスは適当な不活性有機溶媒（例えば、DCM）中で 0 ~ 室温の温度で 1 ~ 24 時間実施される。

【 0 1 2 4 】

更に別の例では、23 を直接スキーム D の検討に記載されている条件を用いてアルキル化して、タイプ 34 の誘導体を得ることができる。

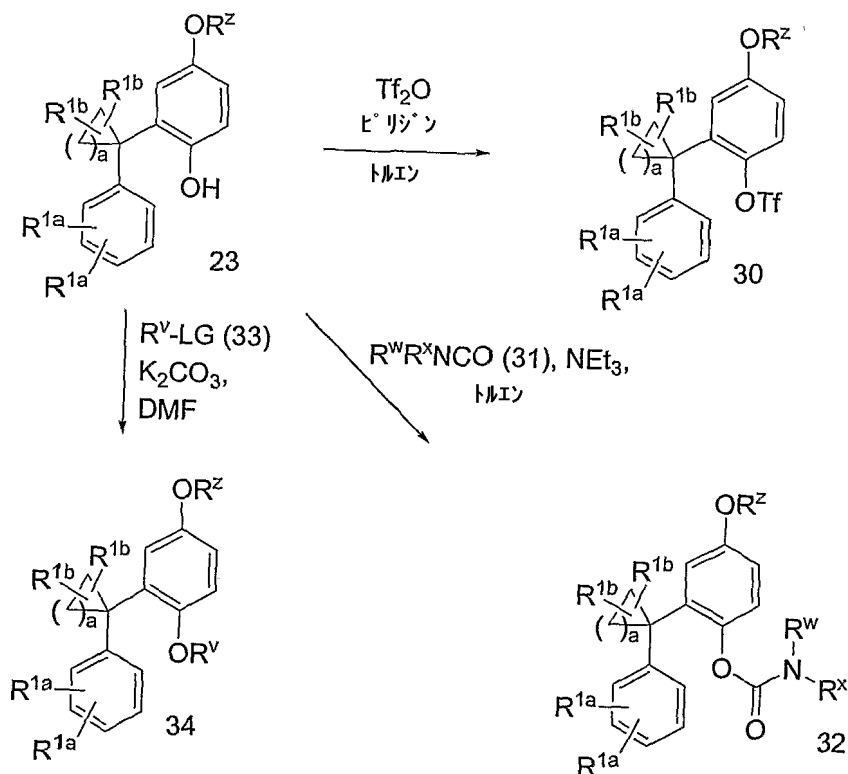
【 0 1 2 5 】

【 化 4 0 】

10

20

スキーム G



30

40

【 0 1 2 6 】

反応スキーム H は、構造式 35、36 及び 37 を有する化合物の好ましい合成方法を説明する。この方法では、30 を不活性有機溶媒（例えば、DMF または NMP）中適当なパラジウム触媒（例えば [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]ジクロロパラジウム（II））の存在下でアリルトリブチルスタンナンまたはビニルトリブチルスタンナンのいずれかで処理する。この反応は、通常高温、典型的には 50 ~ 120  
50  
の温度で 2 ~ 24 時間実施される。場合により、反応を促進させるために添加剤（例えば

、塩化リチウム)を使用しなければならないことがある。反応をマイクロ波を照射しながら実施するならば、多くの場合反応時間を大幅に短縮することができる。反応生成物は構造式 35 を有するアルケンであり、これは有機合成において公知の各種方法を用いて合成的に加工され得る。例えば、35 を酸化開裂させるとタイプ 36 のアルデヒドが得られ、これを更に構造式 37 を有するカルボン酸誘導体に酸化し得る。酸化開裂反応の好ましい方法は反応スキーム H に示す 2 ステップ方法である。アルケン 35 をまず溶媒系 (例えば、アセトン - 水) 中化学量論量の再酸化剤 (例えば、NMO) の存在下で触媒量の四酸化オスミウムを用いてビシナルジオールに酸化する。形成された中間体のビシナルジオールは通常単離されないが、適当な混合溶媒系 (例えば、THF - 水) 中で過ヨウ素酸ナトリウムを用いて開裂すると、36 が得られる。酸化開裂シーケンスの両ステップは通常 0 ~ 室温の温度で数分 ~ 数時間で完了する。或いは、35 の酸化開裂はオゾンを用いて、または当業者に公知の他の方法を用いて実施され得る。次いで、アルデヒド 36 は更に緩衝亜塩素酸塩酸化系を用いて 37 に酸化し得る。この方法では、36 を亜塩素酸塩スカベンジャー (例えば、2 - メチル - 2 - ブテン) の存在下で亜塩素酸ナトリウム及び一塩基性リン酸ナトリウムで処理する。この反応は、典型的には溶媒系 (例えば、n - ブタノール - 水) 中 0 ~ 室温の温度で 1 ~ 6 時間実施される。場合により、35 を過ヨウ素酸ナトリウム / 三塩化ルテニウム試薬系を用いて直接 37 に変換してもよい。36 も 37 も有機合成において公知の各種方法で加工されると、本発明の別の化合物が得られ得る。

10

20

30

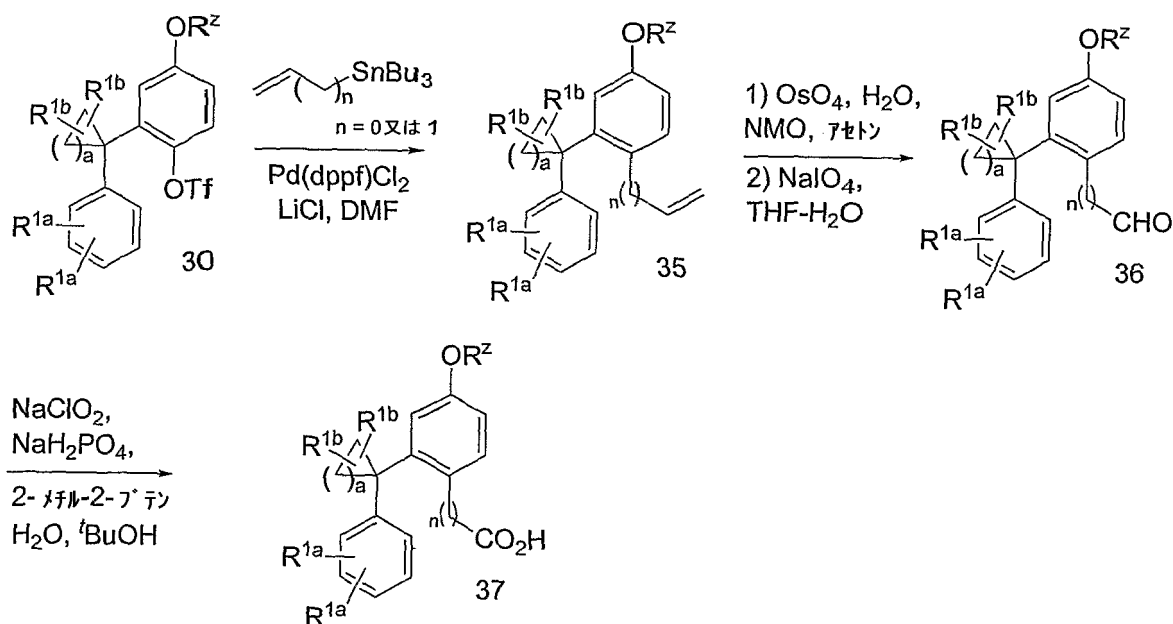
40

50

【 0 1 2 7 】

【 化 4 1 】

## スキーム H



【 0 1 2 8 】

反応スキーム I は、構造式 37 (n = 0) を有する化合物を合成する代替方法を説明する。この方法では、30 を不活性有機溶媒 (例えば、DMF) 中、適当なパラジウム触媒 (例えば、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)) の存在下で MeOH で処理する。この反応は、通常一酸化炭素の雰囲気下高温、典型的には 50 ~ 100 で 6 ~ 24 時間実施される。場合により、反応を促進または加速させるために高圧一酸化炭素または添加剤 (例えば、塩化リチウム) を使用することが好ましいことがある。場合により、反応をマイクロ波照射の影響下で実施することが好ましいことがある。反応生成物は構造式 38 を有するエステルであり、これは有機合成の当業者に公知の各種加水分解方法を用いて 37 (n = 0) に変換され得る。タイプ 30 の化合物は有機パラジウムをベースとする方法を用いて構造式 39 を有する化合物にも変換

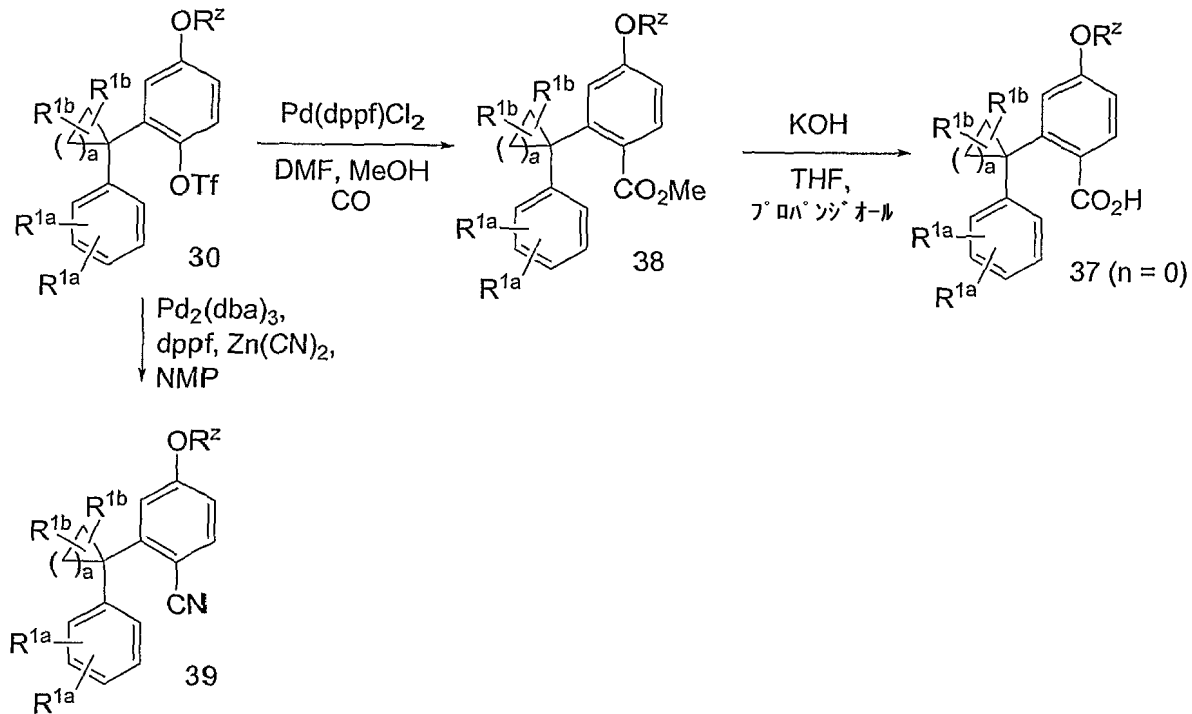


され得る。例えば、30を適当なパラジウム触媒/リガンド試薬系の存在下でシアン化物源（例えば、シアン化亜鉛、シアン化カリウム等）で処理し得る。一般的には、この反応は不活性有機溶媒、好ましくは双極性非プロトン性溶媒（例えば、DMF、NMP等）中高温、典型的には50～140℃で6～24時間実施される。反応生成物はタイプ39のニトリル誘導体であり、これらは33や32のように本発明の他の化合物に加工され得る。

【0129】

【化42】

スキームI



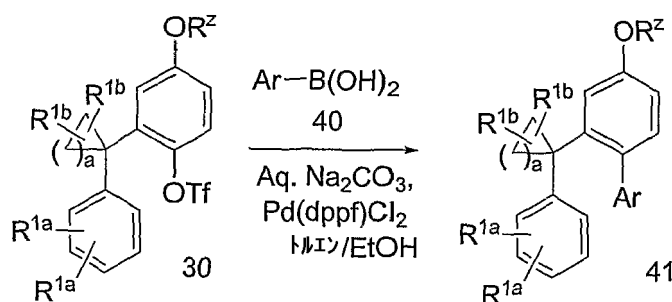
【0130】

反応スキームJは、構造式41を有する化合物を合成する好ましい方法を説明する。一般的にスズキ反応と称されるこの方法では、30を適当なパラジウム触媒（例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)）及び水性炭酸ナトリウムの存在下でタイプ40のアリール-またはヘテロアリール-ボロン酸で処理する。この反応は通常不活性有機溶媒の適当な組合せ（例えば、トルエン-EtOH）中約80℃で6～24時間実施され、生成物は構造式41を有する（ヘテロ）ピアリールである。

【0131】

【化43】

スキームJ



10

20

30

40

50

## 【0132】

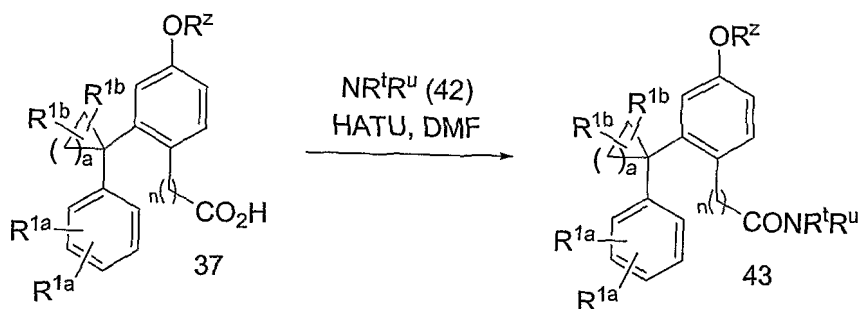
反応スキーム K は、最も一般的には 37 をタイプ 43 のアミドを得るためにタイプ 42 のアミンで処理する合成方法を説明する。反応スキーム J に示すアミド結合カップリング反応は適当な不活性溶媒（例えば、DMF、DCM 等）中で実施され、アミドカップリング反応のために適当な各種試薬（例えば、HATU、EDC または P x B O P）を用いて実施され得る。反応スキーム J に示すアミド結合カップリング反応のための好ましい条件は有機合成の当業者に公知である。前記改変には塩基性試薬（例えば、トリエチルアミン、D I P E A または N M M）の使用または添加剤（例えば、H O A t または H O B t）の添加が含まれるが、これらに限定されない。或いは、42 を活性化エステルまたは酸クロリド誘導体で処理してもよく、この場合も 43 が得られる。反応スキーム J に示すアミド結合カップリングは通常 0 ~ 室温の温度で、ときには高温で実施され、カップリング反応は典型的には 1 ~ 24 時間実施される。

10

## 【0133】

## 【化 44】

スキーム K



20

## 【0134】

反応スキーム L は、タイプ 45 の化合物を合成するための好ましい方法を説明する。この方法では、37 をクルチウス反応にかけて構造式 44 を有する N - B o c 保護アミンを得る。この反応は、37 を溶媒（例えば、トルエン）中第 3 級アミン（例えば、トリエチルアミンまたは D I P E A）の存在下でジフェニルホスホリルアジドと反応させることにより実施される。初期生成物は一般的にはアシルアジドであると認められ、これはアシルカルベンのウォルフ転位に類似の熱プロセスでイソシアネートに転位される。転移は、典型的には溶媒の還流温度（例えば、110）で実施され、転移は通常 1 ~ 5 時間で完了する。形成する中間体のイソシアネートは通常単離されず、適当なアルコール（例えば、tert - ブチルアルコール）と現場で反応にかけると、カルバメート 44 が得られる。N - B o c 基は適当な脱保護方法（例えば、Et O A c 中塩酸で処理または D C M 中 T F A で処理）により除去され得る。脱保護は典型的には 0 ~ 室温の温度で実施され、この反応は通常 0 . 5 ~ 3 時間で完了する。生成物の構造式 45 を有するアミンを反応スキーム M においてカップリングパートナーとして使用しても、または有機合成において公知の各種方法を用いて合成的に修飾すると本発明化合物が得られる。

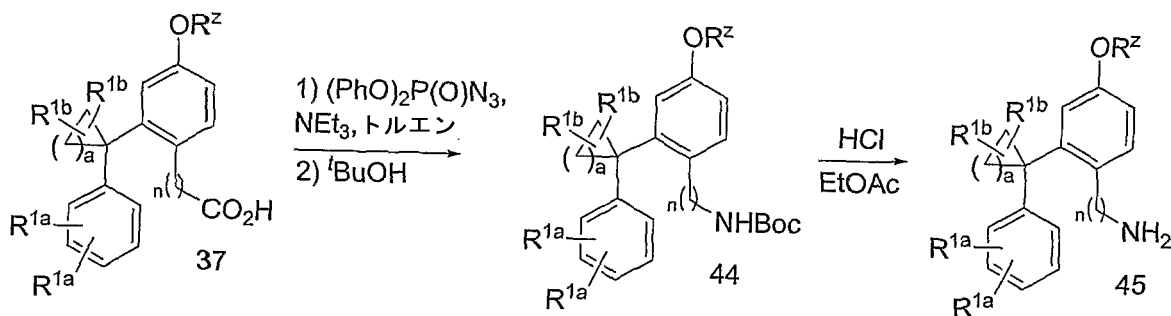
30

40

## 【0135】

【化 4 5】

## スキーム L



10

【0136】

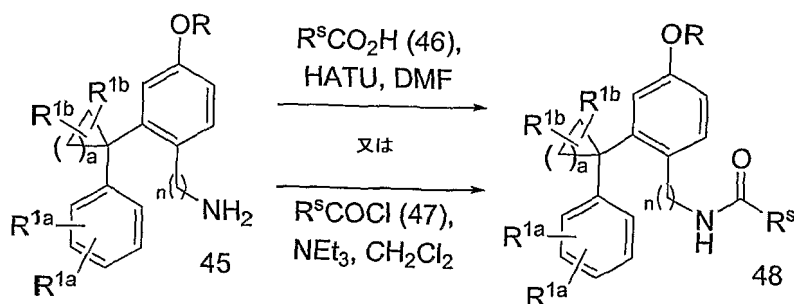
反応スキーム M は、タイプ 4 8 の化合物を合成するための好ましい方法を説明する。例えば、4 5 を反応スキーム K に示す一般的なアミド結合カップリングプロトコルについて記載した試薬及び条件を用いてタイプ 4 6 のカルボン酸とのアミド結合カップリング反応にかけると、構造式 4 8 を有するアミドが得られ得る。或いは、4 5 をタイプ 4 7 の活性化エステルまたは酸クロリド誘導体で処理してもよく、この場合も 4 8 が得られる。前記転換を実施するための典型的な条件には 4 5 を第 3 級アミン塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で酸クロリド 4 7 で処理することが含まれる。一般的には、反応は不活性有機溶媒（例えば、DMF または DCM）中 0 ~ 溶媒の還流温度の温度で、多くの場合は室温で 1 ~ 24 時間実施される。

20

【0137】

【化 4 6】

## スキーム M



30

【0138】

反応スキーム N に示すように、4 5 はミツノブ反応のフクヤマ改変 (T. Fukuyama, C. K. Jow, M. Cheung, Tetrahedron Lett., 36: 6373-74 (1995)) を用いても加工され得る。例えば、4 5 を不活性有機溶媒（例えば、DCM）中アリールスルホニルクロリド（例えば、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドまたは 2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド）及び第 3 級アミン塩基（例えば、2, 4, 6-コリジンまたは 2, 6-ルチジン）と反応させてもよい。或いは、反応は、4 5 及びアリールスルホニルクロリドを水性アルカリ溶液中で反応させるスキーム M に示すような典型的な Schotten-Baumann 条件下でも実施され得る。この反応の生成物はタイプ 4 9 のスルホンアミドであり、これは更にトリフェニルホスフィン及び活性化剤（例えば、DEAD、DIAD 等）の存在下でタイプ 5 0 のアルコールと反応させることにより修飾され得る。この反応は適当な不活性有機溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、THF またはその混合物）中、典型的には室温で実施され、反応は通常 0.5 ~ 3 時間で完了する。この反応の

40

50

生成物はタイプ 5 1 のスルホンアミドであり、これは溶媒（例えば、DCM）中求核アミン（例えば、n-プロピルアミン）の存在下、またはDCM中メルカプト酢酸及びトリエチルアミンの組合せを用いて脱スルホニル化され得る。いずれの場合も、反応は典型的には室温で5分～1時間実施される。2-または4-ニトロベンゼンスルホニル誘導体を使用する場合、スルホンアミドの開裂は溶媒（例えば、DMF）中でチオフェノール及び炭酸カリウムの組合せを用いて、またはDMF中でメルカプト酢酸及び水酸化リチウムを用いて実施される。いずれの場合も、反応は室温で1～3時間実施される。タイプ 5 2 の第2級アミン生成物を更に有機合成において公知の各種方法を用いて修飾すると、本発明の他の化合物が得られる。例えば、5 2 をタイプ 5 3 のアルデヒドまたはケトンとの還元アミノ化反応にかけると、タイプ 5 5 の化合物が得られる。還元アミノ化を実施するための典型的な条件にはアルデヒド/ケトン 5 3 及びアミン 5 2 からイミン 5 4 を予備形成した後中間体イミンを炭素-窒素二重結合を還元し得る試薬（例えば、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウム等）を用いて還元することを含む。中間体イミン 5 4 の形成は溶液中で自然に起こり得、またはルイス酸タイプ試薬（例えば、チタン（IV）イソプロポキシド、硫酸マグネシウム等）を用いて促進され得る。イミンの形成は通常0～溶媒の還流温度の温度で、多くの場合室温で実施される。イミン形成ステップは通常数時間～1日の間で完了するまで進行させ、その後一般式 5 3 を有する化合物中のケト基を単に還元することにより形成されるアルコール副生成物の形成を最小限とする還元ステップを実施する。場合により、中間体イミン 5 4 を単離、精製してもよいが、通常還元ステップに直接使用することが好ましい。イミン 5 4 の還元は、典型的にはアルコールベースの溶媒（例えば、MeOHまたはEtOH）中0～室温の温度で実施され、還元は通常数時間以内で完了する。

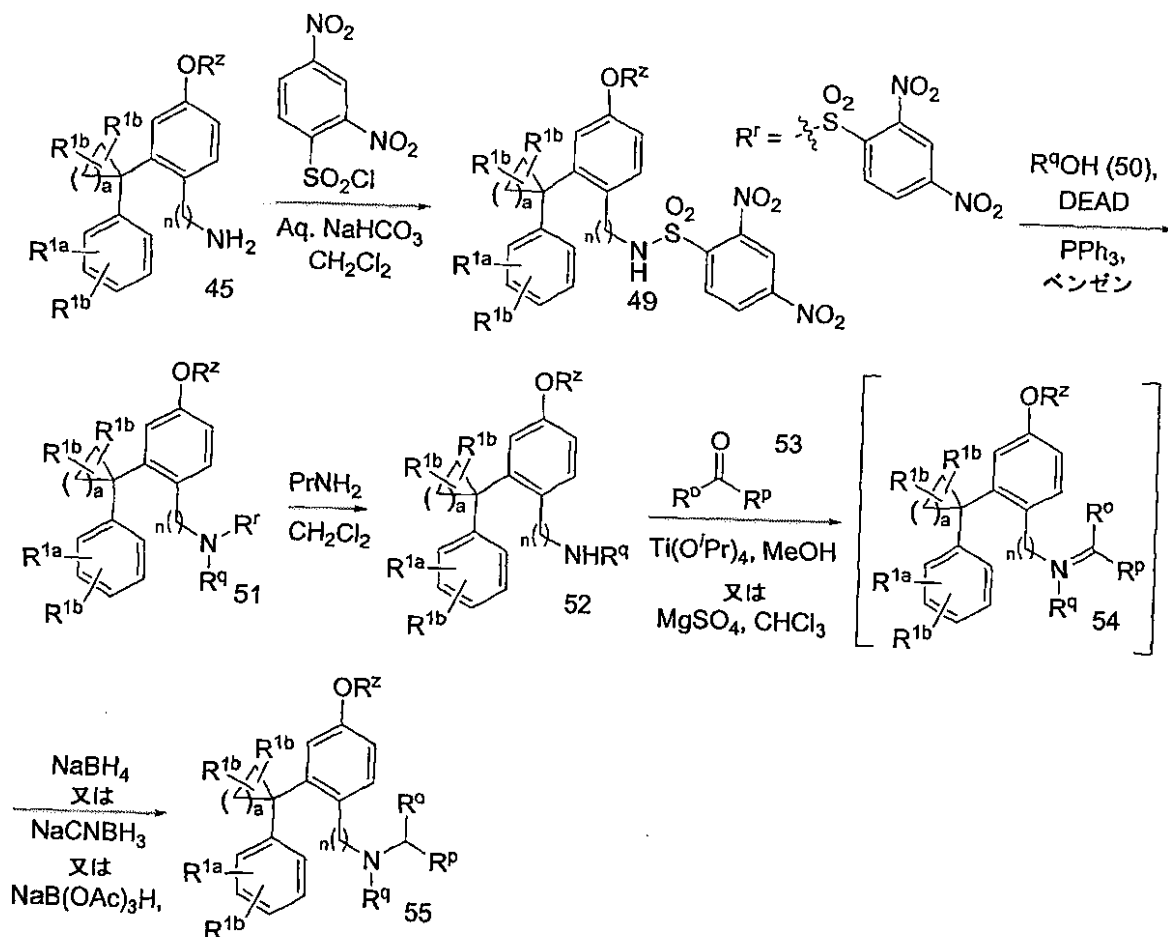
10

20

【0139】

## 【化 4 7】

## スキーム N



10

20

## 【0140】

反応スキーム O は、本発明の基 X (X - CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> - Y) が炭素原子である構造式 6 0 及び 6 1 を有する化合物を合成する好ましい方法を説明する。この方法では、5 6 をまずスキーム G に記載されている条件またはその改変を用いてトリフレート 5 7 に変換する。5 7 の適当なパラジウム触媒の存在下でのタイプ 5 8 の末端アルキンとのクロスカップリングはソノガシラ反応と称されている。後者の方法において、銅 (I) 塩 (例えば、ヨウ化銅 (I)) も補助触媒として使用され、反応は典型的には過剰量のアミン塩基 (例えば、トリエチルアミン、ジエチルアミン等) の存在下で実施される。この反応は不活性有機溶媒 (例えば、DMF) 中周囲温度 ~ 約 100 の温度で 6 ~ 24 時間実施される。この反応の生成物はタイプ 5 9 のアルキンであり、これはその後タイプ 6 0 のアルケン誘導体またはタイプ 6 1 の飽和アルカン誘導体に変化させ得る。6 0 を所望する場合、5 9 の部分還元を実施するための好ましい条件は大気圧または高圧の水素下でのリンドラー触媒試薬系の使用を含む。この反応は通常不活性有機溶媒 (例えば、EtOH、EtOAc またはその組合せ) 中室温で 3 ~ 15 時間実施される。6 1 を所望する場合、5 9 の還元は大気圧または高圧の水素下で各種のパラジウム - 炭素触媒の 1 つを用いて実施される。

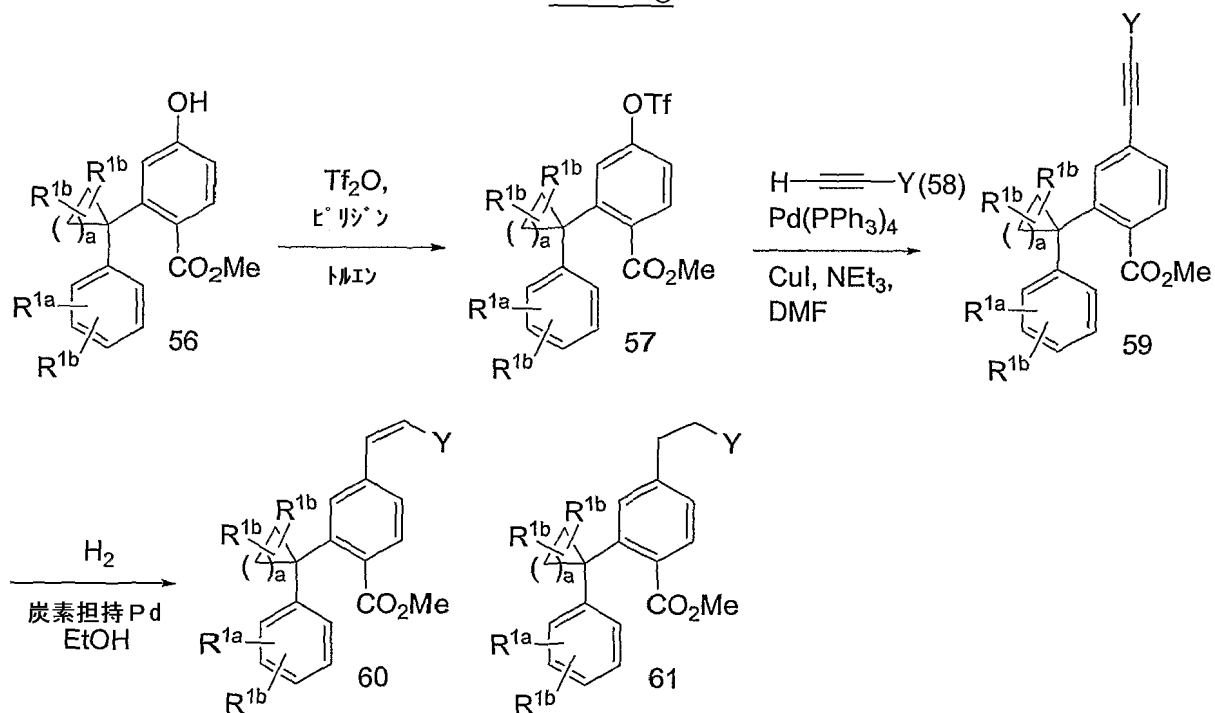
30

40

## 【0141】

## 【化 4 8】

## スキーム O



## 【0142】

スキーム P は、構造式 6 2 を有する化合物を有機合成の当業者に公知の方法を用いて構造式 6 3 を有する各種複素環式誘導体に加工作れ得ることを説明する。前記変換の具体例は実施例の欄に記載されている。前記変換を実施するための主要文献には

1) J. A. Joule, K. Mills 及び G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, 第 3 版, Chapman & Hall (1995 年) 発行及びここに引用されている文献;

2) A. R. Katritzky 及び C. W. Rees 編, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*, 第 8 巻, オックスフォードに所在の Pergamon Press (1994 年) 発行及びここに引用されている文献;

3) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I: Review of the Literature 1982 - 1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, 第 2 版, 第 11 巻, ニューヨークに所在の Pergamon Press (1996 年) 発行及びここに引用されている文献;

が含まれる。

## 【0143】

10

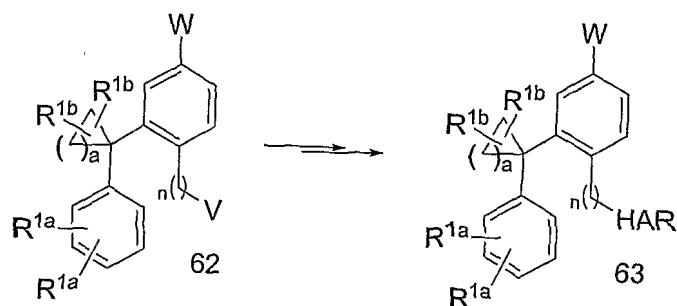
20

30

40

【化 4 9】

## スキーム P

V = CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me, CN etcW = -XCR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>Y 又は XCR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>Yに変換され得る基

10

【0144】

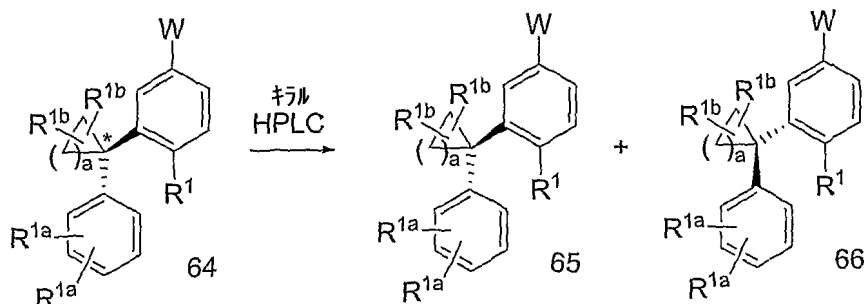
スキーム Q は、星印を付けた炭素がキラルの中心である構造式 6 4 を有する化合物を分割するための好ましい方法を説明する。通常、後者、すなわち製造途中の中間体をキラル固定相液体クロマトグラフィー技術または有機合成において公知の他の適当な方法により分割すると、エナンチオマー的に純粋な化合物、例えば 6 5 及び 6 6 が得られ得る。

【0145】

20

【化 5 0】

## スキーム Q



30

【0146】

W は、XCR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>Y または XCR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>Y に変換され得る基である。

【0147】

本発明を説明するために下記実施例を提示するが、これらの実施例は本発明の範囲を決して限定するものと解釈されない。

【0148】

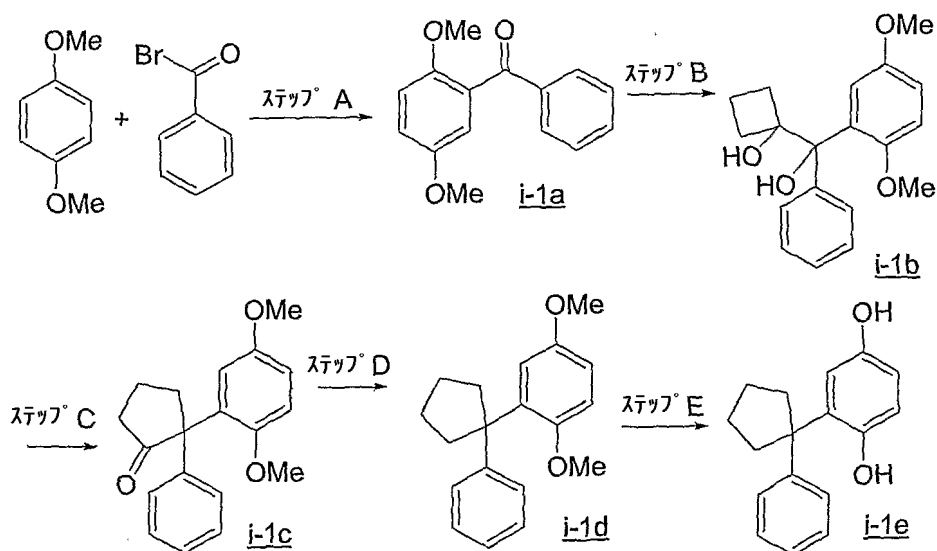
中間体の製造

【0149】

40

## 【化 5 1】

スキーム i-1



10

## 【0150】

2 - (1 - フェニルシクロペンチル) ベンゼン - 1, 4 - ジオール (i - 1 e)

20

ステップ A : (2, 5 - ジメトキシフェニル) (フェニル) メタノン (i - 1 a) の製造

1, 4 - ジメトキシベンゼン (2.0 g, 14.5 ミリモル) をベンゼン (36 mL) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに臭化ベンゾイル (2.6 mL, 21.8 ミリモル) 及びグラファイト (1.0 g) を添加し、生じた混合物を 8 時間還流加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物をセライト (登録商標) の短プラグを介して濾過した。濾液を飽和水性炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離: 溶離液として 0 ~ 25 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 i - 1 a をモノデスメチル生成物の (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) (フェニル) メタノン及び (5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) (フェニル) メタノンと共に得た。これらをまとめて次ステップに使用した。

30

## 【0151】

ステップ B : 化合物 1 - [(2, 5 - ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) フェニルメチル] シクロブタノール (i - 1 b) の製造

THF (100 mL) 中の i - 1 a、(2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) (フェニル) メタノン及び (5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) (フェニル) メタノンの混合物 (1.93 g) 及びシクロブタノン (1.19 mL, 15.9 ミリモル) に室温でアルミニウム粉末 (1.28 g, 47.8 ミリモル) を添加した。約 0 まで冷却した後、四塩化チタン (3.42 mL, 31.9 ミリモル) を注射器を介して添加し、生じた混合物を 90 分間還流加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を更に 2 日間攪拌した。反応混合物をエーテルを用いて沈降させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗な残渣をエーテル中に再懸濁し、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離: 溶離液として 0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 i - 1 b を得た。

40

## 【0152】

ステップ C : 2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - フェニルシクロペンタノン (i - 1 c) の製造

i - 1 b (315 mg, 1.0 ミリモル) を酢酸 (15 mL) 中に含む溶液に室温でヨ

50



ウ素（数個の結晶）を添加し、生じた溶液を1時間還流加熱した。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で蒸発させ、残渣をEtOAc中に懸濁し、飽和水性炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶離：溶離液として0～25% EtOAc/ヘキサン）により精製して、標記化合物 i - 1 c を得た。

【0153】

ステップD：1, 4 - ジメトキシ - 2 - (1 - フェニルシクロペンチル) ベンゼン (i - 1 d) の製造

i - 1 c (173 mg, 0.58ミリモル) をジエチレングリコール (8.0 mL) 中に含む溶液にヒドラジン1水和物 (624  $\mu\text{L}$ , 12.8ミリモル) を添加し、生じた溶液を160 に加熱し、揮発物を除去させた。45分後、反応混合物を室温まで冷却し、水酸化カリウム (1.08 g, 19.1ミリモル) を添加し、生じた溶液を175～195 に18時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶離：溶離液として0～25% EtOAc/ヘキサン）により精製して、標記化合物 i - 1 d をモノデスメチル誘導体の4 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルシクロペンチル) フェノール及び4 - メトキシ - 3 - (1 - フェニルシクロペンチル) フェノールと共に得た。これらをまとめて次ステップに使用した。

【0154】

ステップE：2 - (1 - フェニルシクロペンチル) ベンゼン - 1, 4 - ジオール (i - 1 e) の製造

i - 1 d、4 - メトキシ - 2 - (1 - フェニルシクロペンチル) フェノール及び4 - メトキシ - 3 - (1 - フェニルシクロペンチル) フェノール (94.0 mg) をDCM (3.33 mL) 中に含む溶液に三臭化ホウ素 (333  $\mu\text{L}$  のDCM中1M 溶液) を添加し、生じた溶液を室温で2日間撹拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）し、濾過し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー（勾配溶離：溶離液として0～30% EtOAc/ヘキサン）により精製して、標記化合物 i - 1 e を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.76 - 1.82 (m, 4H), 2.23 - 2.35 (m, 4H), 6.66 (d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.03 (t,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.32 - 7.32 (m, 4H)。

【0155】

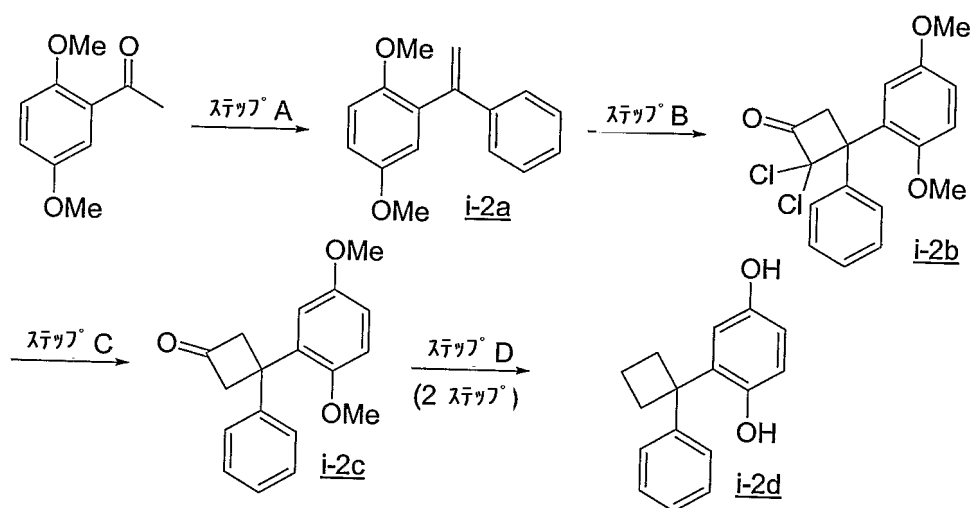
10

20

30

## 【化 5 2】

スキーム i-2



10

## 【 0 1 5 6 】

2 - ( 1 - フェニルシクロブチル ) ベンゼン - 1 , 4 - ジオール ( i - 2 d ) の製造

20

ステップ A : 1 , 4 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - フェニルビニル ) ベンゼン ( i - 2 a ) の製造

臭化フェニルマグネシウム ( 9 . 4 m L の T H F 中 1 M 溶液 , 9 . 4 ミリモル ) をエーテル ( 3 0 m L ) 中に含む溶液に 0 で 2 , 5 - ジメトキシアセトフェノン ( 1 . 1 3 g , 6 . 2 7 ミリモル ) を滴下し、生じた溶液を 0 で 7 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な物質を M e O H ( 3 0 m L ) 中に懸濁し、p - T S A ( 3 0 0 m g ) で処理し、1 . 5 時間還流加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 2 a を得た。

30

## 【 0 1 5 7 】

ステップ B : 2 , 2 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 3 - フェニルシクロブタノン ( i - 2 b ) の製造

i - 2 a ( 8 7 9 m g , 3 . 6 6 ミリモル ) 及び亜鉛末 ( 2 3 9 m g , 3 . 6 6 ミリモル ) をジエチルエーテル ( 1 2 m L ) 中に含む溶液に音波処理しながらトリクロロアセチルクロリド ( 4 0 8 μ L , 3 . 6 6 ミリモル ) をゆっくり添加した。1 8 時間後、追加当量の亜鉛末 ( 2 3 9 m g , 3 . 6 6 ミリモル ) を添加し、次いでトリクロロアセチルクロリド ( 4 0 8 μ L , 3 . 6 6 ミリモル ) をゆっくり添加した。添加完了後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 2 5 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 2 b を得た。

40

## 【 0 1 5 8 】

ステップ C : 3 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 3 - フェニルシクロブタノン ( i - 2 c ) の製造

i - 2 b ( 7 1 . 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) を酢酸 ( 1 . 0 m L ) 中に含む溶液に室温で亜鉛末 ( 7 9 . 0 m g , 1 . 2 1 ミリモル ) を添加し、生じた混合物を 7 0 で 8 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、揮発物を真空中で蒸発させ、残渣を飽和水性炭酸水素ナトリウムと E t O A c に分配した。有機相を懸濁させ、水性相を E t O A c で 1 回

50

抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離: 溶離液として 0 ~ 30 %  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) により精製して、標記化合物 i - 2 c を得た。

【0159】

ステップ D : 2 - (1 - フェニルシクロブチル) ベンゼン - 1, 4 - ジオール (i - 2 d) の製造

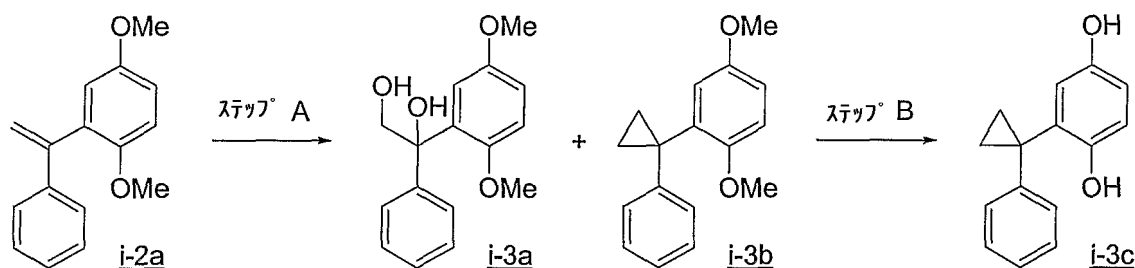
中間体 i - 2 d は、ステップ D 及び E (スキーム i - 1) に記載されているように製造することができる。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.12 (m, 1H), 2.67 - 2.77 (m, 4H), 6.60 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 6.95 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.21 (tt, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 2H)。

10

【0160】

【化53】

スキーム i-3



20

【0161】

2 - (1 - フェニルシクロプロピル) ベンゼン - 1, 4 - ジオール (i - 3 c) の製造  
ステップ A : 1, 4 - ジメトキシ - 2 - (1 - フェニルシクロプロピル) ベンゼン (i - 3 b) の製造

30

亜鉛 / 銅対 (699 mg) 及びヨウ化銅 (48 mg, 0.25 ミリモル) を *t*-ブチルメチルエーテル (30 mL) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここにジヨードメタン (190  $\mu\text{L}$ , 2.36 ミリモル) を添加した。次いで、i - 2 a (500 mg, 2.08 ミリモル) を *t*-ブチルメチルエーテル (5.5 mL) 中に含む溶液をカニューレを介して添加し、生じた混合物を 18 時間還流加熱した。室温まで冷却した後、第 2 量の亜鉛 / 銅対 (622 mg)、ヨウ化銅 (42 mg, 0.22 ミリモル) 及びジヨードメタン (200  $\mu\text{L}$ , ) を添加し、生じた混合物を更に 18 時間再度還流加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をセライト (登録商標) の短プラグを介して濾過し、 $\text{EtOAc}$  で十分に濯いだ。濾液を飽和水性炭酸水素ナトリウムで 2 回洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (無勾配溶離: 溶離液として 60 : 10 : 1 ヘキサン /  $\text{DCM}$  /  $\text{EtOAc}$ ) により精製して、i - 2 a と標記化合物 i - 3 b の分離不能混合物を得た。

40

【0162】

i - 2 a / i - 3 b 混合物をアセトン (10 mL) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに *N*-メチルモルホリン - *N*-オキシド (303 mg, 2.59 ミリモル) 及び四酸化オスミウム (750  $\mu\text{L}$  の水中 4 重量% 溶液, 0.118 ミリモル) を添加した。生じた溶液を周囲温度で約 15 時間熟成した後、10% (w/v) 水性亜硫酸水素ナトリウムでクエンチした。約 20 分間激しく攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (段階溶離: 溶

50

離液として60 : 10 : 1 ヘキサン / DCM / EtOAc、次いで2 : 1 ヘキサン / EtOAc) により精製として、溶離順で標記化合物 i - 3 b 及び i - 3 a を得た

ステップ B : 2 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) ベンゼン - 1 , 4 - ジオール ( i - 3 c ) の製造

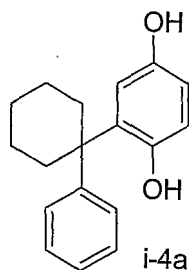
i - 3 b ( 598 mg , 2.35 ミリモル ) を DCM ( 4.0 mL ) 中に含む溶液を 0 で攪拌し、ここにプロモジメチルボラン ( 599  $\mu$ L , 6.12 ミリモル ) を添加した。生じた溶液を室温まで加温し、15 時間熟成した。追加のプロモジメチルボラン ( 150 及び 450  $\mu$ L ) をそれぞれ 6 時間及び 12 時間後に添加した。0 まで冷却した後、反応物を飽和水性炭酸水素ナトリウムでクエンチし、EtOAc と水に分配した、分離した有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウムで 2 回洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 無勾配溶離 : 溶離液として 25 % EtOAc / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 3 c を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.33 ( dd ,  $J = 6.4$  , 4.4 Hz , 2 H ) , 1.43 ( dd ,  $J = 6.6$  , 4.3 Hz , 2 H ) , 5.08 ( s , 1 H ) , 5.12 ( s , 1 H ) , 6.73 ( dd ,  $J = 8.7$  , 3.0 Hz , 1 H ) , 6.80 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , 1 H ) , 6.86 ( d ,  $J = 3.0$  Hz , 1 H ) , 7.05 ( dd ,  $J = 9.9$  , 0.5 Hz , 2 H ) , 7.18 ( br t ,  $J = 7.3$  Hz , 1 H ) , 7.27 ( m , 2 H ) 。

【 0 1 6 3 】

2 - ( 1 - フェニルシクロヘキシル ) ベンゼン - 1 , 4 - ジオール ( i - 4 a ) の製造

【 0 1 6 4 】

【 化 5 4 】



【 0 1 6 5 】

中間体 i - 4 a は、中間体 i - 1 a ( スキーム i - 1 ) の製造について上記した合成手順においてシクロブタノンの代わりにシクロペンタノンを用いて製造することができる。

$^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.52 ( m , 1 H ) , 1.58 ( m , 1 H ) , 1.65 ( m , 4 H ) , 2.21 - 2.26 ( m , 2 H ) , 2.36 - 2.41 ( m , 2 H ) , 6.61 ( d ,  $J = 8.5$  Hz , 1 H ) , 6.64 ( dd ,  $J = 8.5$  , 2.7 Hz , 1 H ) , 7.12 ( d ,  $J = 2.8$  Hz , 1 H ) , 7.25 ( tt ,  $J = 7.2$  , 1.3 Hz , 1 H ) , 7.35 ( m , 2 H ) , 7.41 ( m , 2 H ) 。

【 0 1 6 6 】

中間体 i - 1 e、i - 2 d、i - 3 c 及び i - 4 a について上記したのと同様の手順に従って以下の別の中間体を製造することができる。

【 0 1 6 7 】

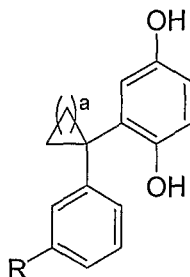
10

20

30

40

【化 5 5】



【 0 1 6 8】

10

【表 1】

実施例 #i-5	a	R
a	1	F
b	2	F

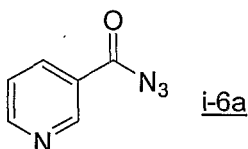
実施例 #i-5	a	R
c	3	F
d	4	F

ニコチノイルアジド ( i - 6 a ) の製造

【 0 1 6 9】

【化 5 6】

20



【 0 1 7 0】

ニコチン酸 ( 1 . 2 3 g , 1 0 ミリモル ) を D M F ( 1 5 m L ) 中に含む懸濁液にジフェニホスホリルアジド ( 2 . 6 m L , 1 2 ミリモル ) 及びトリエチルアミン ( 1 . 6 7 m L , 1 2 ミリモル ) を順次添加した。混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌した後、水 ( 5 0 m L ) に注いだ。混合物を E t O A c で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を水で 3 回洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 無勾配溶離 : 溶離液として 3 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 6 a を得た。

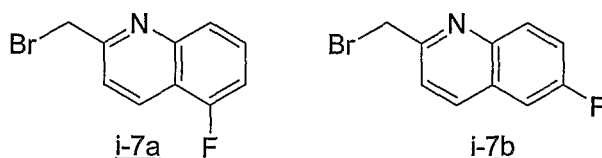
30

【 0 1 7 1】

2 - ( プロモメチル ) - 5 - フルオロキノリン ( i - 7 a ) 及び 2 - ( プロモメチル ) - 6 - フルオロキノリン ( i - 7 b )

【 0 1 7 2】

【化 5 7】



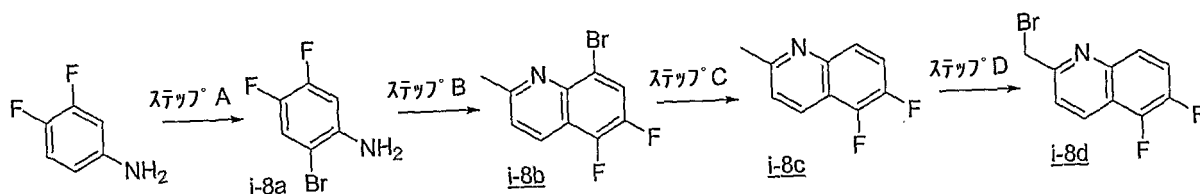
40

を B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 8 : 9 6 5 - 9 7 0 ( 1 9 9 8 ) に記載されている手順に従って製造した。

【 0 1 7 3】

## 【化 5 8】

スキーム i-8



## 【0174】

10

## 2 - ( ブロモメチル ) - 5 , 6 - ジフルオロキノリン ( i - 8 d ) の製造

ステップ A : ( 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル ) アミン ( i - 8 a ) の製造  
3 , 4 - ジフルオロアニリン ( 2 . 5 8 g , 2 0 . 0 ミリモル ) を D C M ( 1 0 0 m L ) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに炭酸カリウム ( 2 . 7 6 g , 2 0 . 0 ミリモル ) を添加し、生じた混合物を - 1 5 まで冷却した。臭素 ( 3 . 2 0 g , 2 0 . 0 ミリモル ) を D C M ( 1 0 m L ) 中に含む溶液を注射器を介して滴下した。1 5 分後、反応混合物を氷水に注ぎ、D C M で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 1 0 ~ 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 8 a を得た。m / z ( E S ) 2 1 0 ( M H ) <sup>+</sup>。

20

## 【0175】

## ステップ B : 8 - ブロモ - 5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチルキノリン ( i - 8 b ) の製造

i - 8 a ( 7 3 3 m g , 4 . 4 6 ミリモル ) を 6 N 塩酸 ( 2 5 m L ) 中に含む懸濁液を攪拌し、反応混合物が均質になるまで 1 0 0 で加熱した。トルエン ( 6 . 0 m L ) を添加し、クロトンアルデヒド ( 7 4 0 m g , 8 . 9 2 ミリモル ) を滴下した。3 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、分離した水性層を約 0 まで冷却し、5 N 水性水酸化ナトリウムを用いて注意深く中和した。次いで、水性相を E t O A c で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 5 ~ 1 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 8 b を得た。m / z ( E S ) 2 6 0 ( M H ) <sup>+</sup>。

30

## 【0176】

## ステップ C : 5 , 6 - ジフルオロ - 2 - メチルキノリン ( i - 8 c ) の製造

i - 8 b ( 5 2 0 m g , 2 . 0 0 ミリモル ) 、 2 N 水性水酸化ナトリウム ( 1 . 2 5 m L , 2 . 5 0 ミリモル ) 及び活性炭担持水酸化パラジウム ( 2 0 % , 1 0 0 m g ) の混合物を E t O A c / M e O H ( 2 5 m L , 9 : 1 ) 中、大気圧 ( バルーン ) 下で 1 時間水素化した。反応混合物をセライト ( 登録商標 ) を介して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 5 ~ 2 5 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 8 c を得た。m / z ( E S ) 1 8 0 ( M H ) <sup>+</sup>。

40

## 【0177】

## ステップ D : 2 - ( ブロモメチル ) - 5 , 6 - ジフルオロキノリン ( i - 8 d ) の製造

i - 8 c ( 3 0 0 m g , 1 . 6 8 ミリモル ) を四塩化炭素 ( 2 0 m L ) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに N - ブロモスクシンイミド ( 3 9 9 m g , 2 . 2 0 ミリモル ) 及び過酸化ベンゾイル ( 5 0 . 0 m g ) を順次添加した。生じた混合物を 7 6 に加熱し、3 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 5 ~ 1 5 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 8 d を得た。m / z ( E S ) 2 6 0 ( M H ) <sup>+</sup>。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 4 . 7 1 ( s

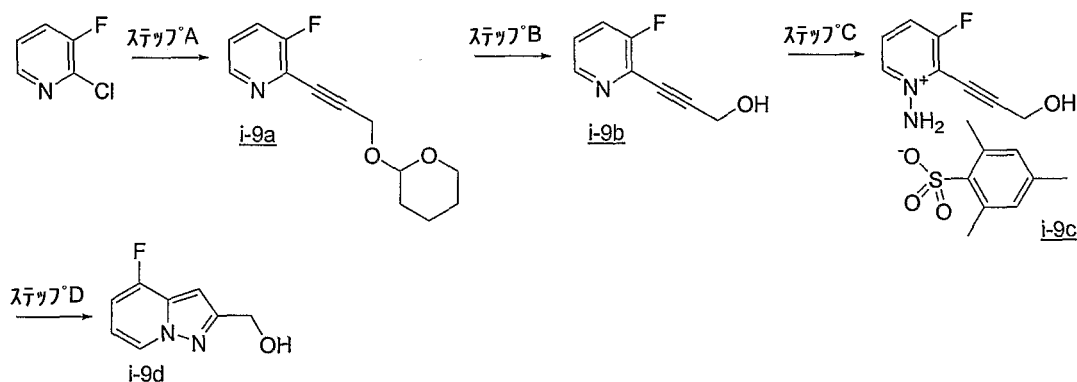
50

, 2 H), 7.60 (dd, J = 18.1 Hz, 9.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 8.45 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)

【0178】

【化59】

スキームi-9



10

【0179】

(4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール(i-9a)の製造

20

ステップA: 3-フルオロ-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロパ-1-イン-1-イル]ピリジン(i-9a)の製造

2-クロロ-3-フルオロピリジン(6.32g, 48.1ミリモル)をジオキサン(100mL)中に含む溶液を室温で攪拌し、ここにKylerら, J. Org. Chem., 52:4296-4298(1987)に従って製造したトリブチル[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロパ-1-イン-1-イル]スタンナン(13.8g, 32.0ミリモル)及びビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)クロリド(4.92g, 6.98ミリモル)を順次添加した。生じた混合物を窒素の適度な流れを用いて10分間脱ガスした後、100℃に約6時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和水性KFでクエンチし、EtOAcで希釈した。約15分間激しく攪拌した後、沈澱した固体を濾過により除去した。濾液から有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(勾配溶離: 10~60% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物i-9aを得た。m/z(ES) 236(MH)<sup>+</sup>。

30

【0180】

ステップB: 3-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-オール(i-9b)の製造

i-9a(2.20g, 9.35ミリモル)を酢酸/水(95mL/15mL)中に含む溶液を攪拌し、40℃で8時間加熱した。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去し、残渣をEtOAcと飽和水性炭酸水素ナトリウムに分配した。有機相を分離し、水性相をEtOAcで3回再抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー(勾配溶離: 10~80% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物i-9bを得た。m/z(ES) 134(MH)<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O。

40

【0181】

ステップC: 1-アミノ-3-フルオロ-2-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリジニウム2,4,6-トリメチルベンゼンスルホネート(i-9c)の製造

i-9b(536mg, 3.55ミリモル)をDCM(15mL)中に含む溶液を0℃で攪拌し、ここにTamuraら, Synthesis, 1-17(1977)に従って

50

製造した 2 - [ (アミノオキシ) スルホニル ] - 1, 3, 5 - トリメチルベンゼン ( 1 . 15 g , 5 . 30 ミリモル ) を D C M ( 15 m L ) 中に含む溶液を注射器を介して滴下した。2 時間後、反応混合物を室温まで加温し、10 分間熟成した後、エーテル ( 30 m L ) で希釈した。沈澱した結晶を濾過により集め、真空中で乾燥して、標記化合物 i - 9 c を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 500 MHz , C D <sub>3</sub> O D ) : 2 . 01 ( s , 3 H ) , 2 . 60 ( s , 6 H ) , 4 . 62 ( s , 2 H ) , 6 . 82 ( s , 2 H ) , 7 . 91 ( m , 1 H ) , 8 . 19 ( m , 1 H ) , 8 . 64 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) 。

【 0182 】

ステップ D : ( 4 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) メタノール ( i - 9 d ) の製造

i - 9 c ( 450 mg , 1 . 23 ミリモル ) を D M F ( 10 m L ) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに炭酸カリウム ( 340 mg , 2 . 46 ミリモル ) を添加した。18 時間後、反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 20 ~ 60 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 i - 9 d を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 500 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) : 4 . 92 ( s , 2 H ) , 6 . 06 ( m , 1 H ) , 6 . 61 ( s , 1 H ) , 6 . 80 ( d d , J = 8 . 2 H z , 8 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 64 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) 。 m / z ( E S ) 149 ( M H ) <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O 。

【 0183 】

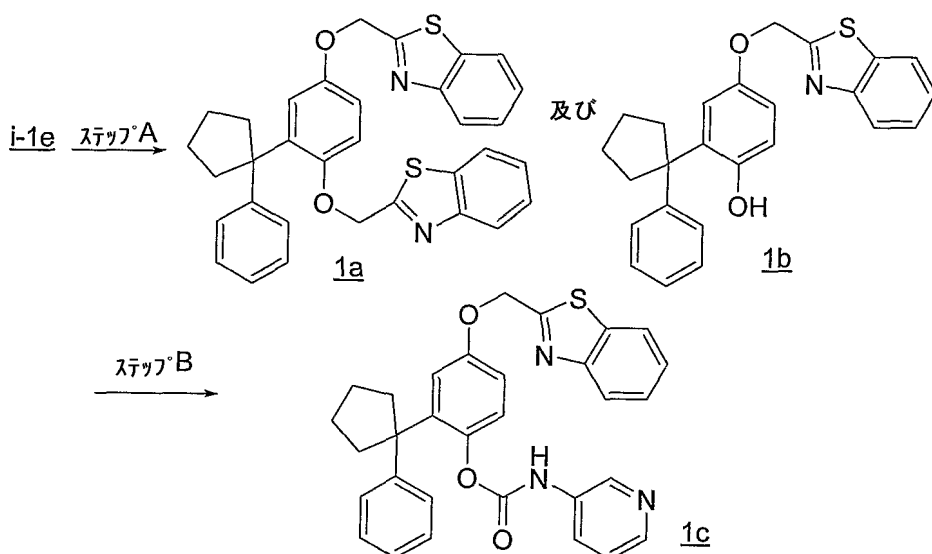
( 5 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) メタノール、( 6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) メタノール及び ( 7 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) メタノールは、それぞれ 2 - プロモ - 4 - フルオロピリジン、2 - プロモ - 5 - フルオロピリジン及び 2 - プロモ - 6 - フルオロピリジンから出発して中間体 i - 9 d について上記したのと同様の手順に従って製造した。

【 実施例 1 】

【 0184 】

【 化 60 】

スキーム 1



【 0185 】

ステップ A : 2, 2' - [ [ 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) - 1, 4 - フェニレン ] ビス ( オキシメチレン ) ] ビス - 1, 3 - ベンゾチアゾール ( 1 a ) 及び 4 - ( 1, 3 - ベンゾチアゾル - 2 - イルメトキシ ) - 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェノール ( 1 b ) の製造

10

20

30

40

50



i - 1 e ( 6 5 . 0 m g , 0 . 2 6 ミリモル ) を D M F ( 0 . 7 5 m L ) 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここに B . L . M y l a r i , P . J . S c o t t , W . J . Z e m b r o w s k i , S y n t h . C o m m u n . , 1 9 : 2 9 2 1 - 2 9 2 4 ( 1 9 8 9 ) に従って製造した 2 - ( クロロメチル ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール ( 5 7 . 0 m g , 0 . 3 1 ミリモル ) 、ヨウ化カリウム ( 5 1 . 0 g , 0 . 3 1 ミリモル ) 及び炭酸カリウム ( 7 1 . 0 m g , 0 . 5 2 ミリモル ) を添加した。18 時間後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムに注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 3 0 % E t O A c / ヘキサン ; 調節剤として 4 % トリエチルアミン ) により精製して、標記化合物 1 a 及び 1 b を得た。

10

【 0 1 8 6 】

ステップ B : 4 - ( 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェニルピリジン - 3 - イルカルバメート ( 1 c ) の製造

アジ化ニコノイル ( i - 6 a ) ( 1 0 . 0 m g , 0 . 0 7 ミリモル ) をトルエン ( 0 . 5 m L ) 中で 3 0 分間還流加熱した。次いで、1 b ( 1 7 . 8 m g , 0 . 4 4 ミリモル ) をトルエン中を含む溶液及び D I P E A を順次添加し、生じた混合物を 6 時間還流加熱した。反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 8 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 1 c を得た。m / z ( E S ) 5 2 2 ( M H ) <sup>+</sup>。

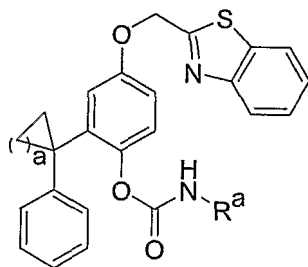
20

【 0 1 8 7 】

実施例 1 c について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物を製造した。

【 0 1 8 8 】

【 化 6 1 】



30

【 0 1 8 9 】

【 表 2 】

実施例 #1	a	R <sup>a</sup>	(MH) <sup>+</sup>
d	1	シクロプロピル	457
e	1	3-ピリジル	494
f	2	シクロプロピル	471
g	2	3-ピリジル	508
h	3	3-ピリジル	522
i	4	3-ピリジル	536

40

【 0 1 9 0 】

上記した実施例において、ベンゾチアゾール基をキノリン、5 - フルオロキノリン、6

50

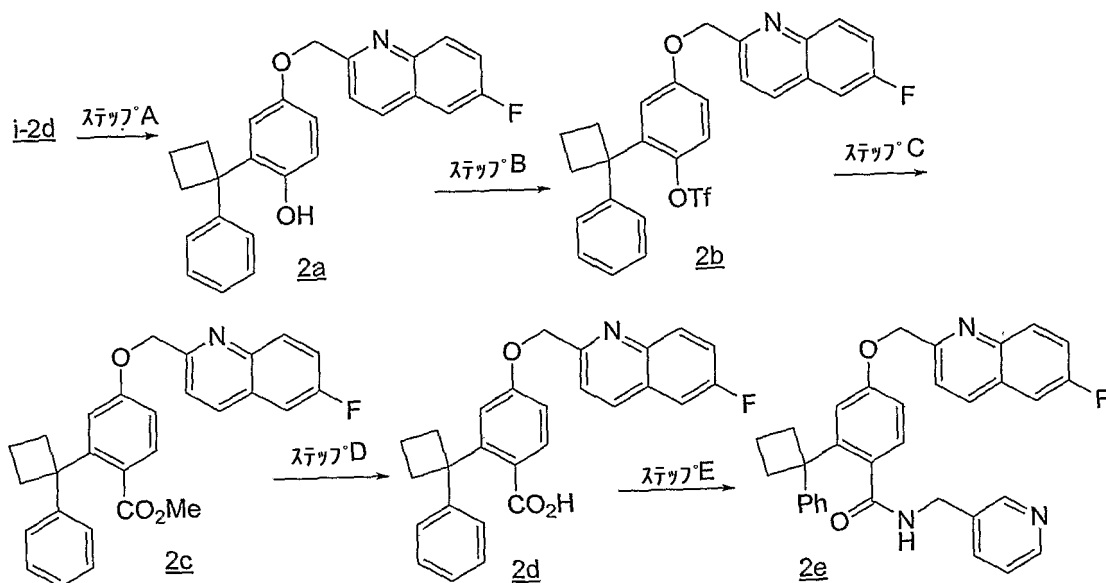
- フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

【実施例2】

【0191】

【化62】

スキーム2



10

20

【0192】

ステップA: 4-[(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ]-2-(1-フェニルシクロブチル)フェノール(2a)の製造

化合物2aは、中間体i-2d及び2-(プロモメチル)-6-フルオロキノリンからスキーム1のステップAに概説されている手順に従って製造できる。

【0193】

ステップB: 4-[(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ]-2-(1-フェニルシクロブチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(2b)の製造

2a(1.0当量)をピリジン/トルエン(1:1)中に含む溶液を0℃で攪拌し、ここに無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.3当量)を滴下する。生じた混合物を室温まで加温した後、反応が完了したと見なされるまで熟成する。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物2bを得る。

30

【0194】

ステップC: 4-[(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ]-2-(1-フェニルシクロブチル)安息香酸メチル(2c)の製造

2b(1当量)、酢酸パラジウム(II)(0.2当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.8当量)及びトリエチルアミン(2.4当量)をMeOH/DMF(1:1)中に含む混合物を攪拌し、ここに一酸化炭素を約10分間バージした後、80℃に加熱する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)の短カラムを介して濾過し、EtOAcで十分に溶離させる。濾液を水に注ぎ、有機相を分離する。水性相をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物2cを得る。

40

【0195】

ステップD: 4-[(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ]-2-(1-フェ

50

# ニルシクロブチル)安息香酸(2d)の製造

2c(1.0当量)をTHF:1,2-プロパンジオール(1:1)中に含む溶液を攪拌し、ここに水性水酸化カリウム(23当量の8M溶液)を添加し、生じた混合物を約110に加熱する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を室温まで冷却し、1N塩酸を用いてpH約6.0に酸性化し、EtOAcで3回抽出する。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮する。粗な残渣をYMC Pack Pro C18相を用いる分取逆相HPLC(勾配溶離:溶離液として5~95%アセトニトリル/水,調節剤として0.1%TFA)により精製する。精製したフラクションを凍結乾燥して、標記化合物2dを得る。

【0196】

## ステップE:4-[(6-フルオロキノリン-2-イル)メトキシ]-2-(1-フェニルシクロブチル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド(2e)の製造

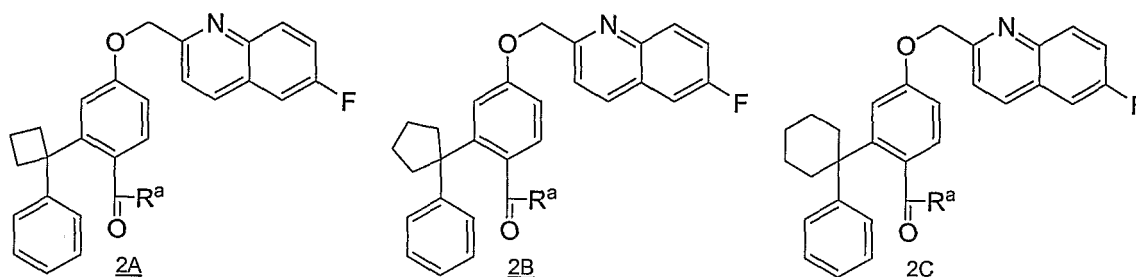
2d(1.0当量)、3-(アミノメチル)ピリジン(1.0当量)及びHATU(1.5当量)をDMF中に含む溶液を室温で攪拌し、ここにDIPEA(3.0当量)を添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物2eを得る。

【0197】

実施例2eについて上記したのと同様の手順に従って以下の化合物を製造することができる。

【0198】

【化63】



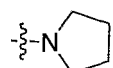
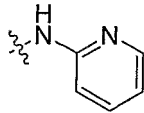
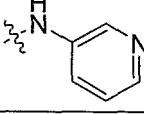
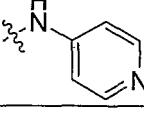
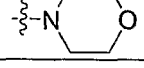
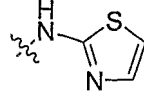
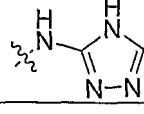
【0199】

10

20

30

【表 3】

実施例#2A	実施例#2B	実施例#2C	R <sup>a</sup>
a	a	a	-N(H)Me
b	b	b	-NMe <sub>2</sub>
c	c	c	-N(H)Et
d	d	d	-NEt <sub>2</sub>
e	e	e	-N(H)Pr
f	f	f	-N(H) <i>i</i> Pr
g	g	g	-N(H)シクロプロピル
h	h	h	-N(Me)Et
i	i	i	
j	j	j	
k	k	k	
l	l	l	
m	m	m	
n	n	n	
o	o	o	
-	p	p	-OMe
-	q	q	-OH

10

20

30

40

## 【0200】

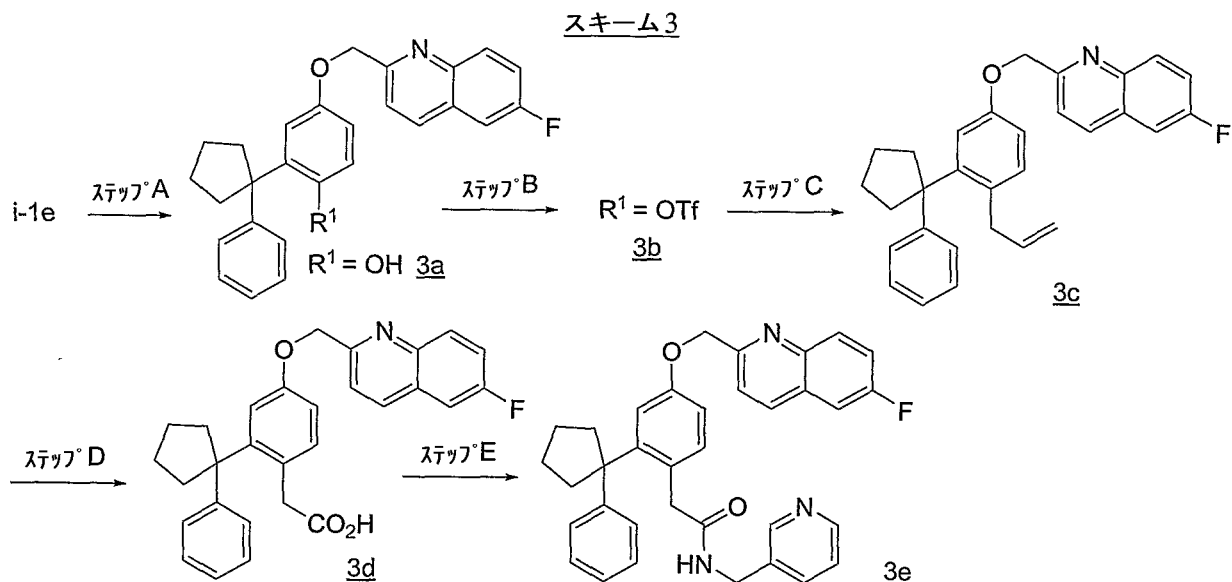
上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例3】

## 【0201】

50

## 【化 6 4】



10

## 【 0 2 0 2】

ステップ A : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェノール ( 3 a ) の製造

20

化合物 3 a は、中間体 i - 1 e 及び 2 - ( プロモメチル ) - 6 - フルオロキノリンからスキーム 1 のステップ A に概説されている手順に従って製造できる。

## 【 0 2 0 3】

ステップ B : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェニルトリフルオロメタンスルホネート ( 3 b )

化合物 3 b は、中間体 3 a からスキーム 2 のステップ B に概説されている手順に従って製造できる。

## 【 0 2 0 4】

ステップ C : 2 - { [ 4 - アリル - 3 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェノキシ ] メチル } - 6 - フルオロキノリン ( 3 c ) の製造

30

3 a を 1 - メチル - 2 - ピロリジノンを含む溶液に塩化リチウム ( 5 . 0 当量 ) 、 [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] - ジクロロパラジウム ( I I ) ( 0 . 0 1 6 当量 ) 及びアリル ( トリブチル ) スタンナン ( 2 . 0 当量 ) を添加し、反応が完了したと見なされるまで生じた混合物にマイクロ波装置 ( 3 0 0 W ) において 1 2 0 で照射する。反応混合物を E t O A c で希釈し、1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンセダ - 7 - エン ( 6 . 6 当量 ) で約 2 0 分間処理する。反応混合物をシリカを介して濾過し、濾液を飽和水性フッ化カリウムと一緒に 5 0 で 2 4 時間攪拌する。有機相を分離し、水性相を E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 3 c を得る。

40

## 【 0 2 0 5】

ステップ D : [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェニル ] 酢酸 ( 3 d ) の製造

3 c を四塩化炭素 - 水 - アセトニトリル中に含む溶液に過ヨウ素酸ナトリウム ( 4 . 1 当量 ) 及び塩化ルテニウム ( I I I ) ( 0 . 0 1 当量 ) を添加し、生じた溶液を室温で 1 時間攪拌する。所要により更に過ヨウ素酸ナトリウム及び塩化ルテニウム ( I I I ) を添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を水に注ぎ、D C M で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 3 d を得る。

50

## 【 0 2 0 6 】

ステップ E : 2 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 1 - フェニルシクロペンチル ) フェニル ] - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) アセトアミド ( 3 e ) の製造

3 d ( 1 . 0 当量 ) 、 3 - ( アミノメチル ) ピリジン ( 1 . 0 当量 ) 及び H A T U ( 1 . 5 当量 ) を D M F 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここに D I P E A ( 3 . 0 当量 ) を添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 3 e を得る。

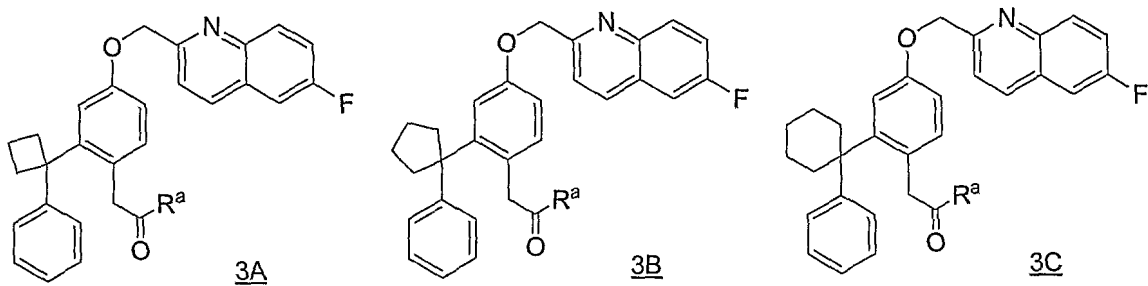
10

## 【 0 2 0 7 】

実施例 3 d について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物を製造することができる。

## 【 0 2 0 8 】

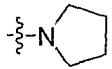
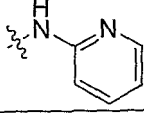
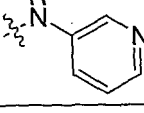
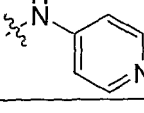
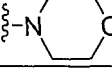
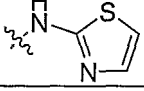
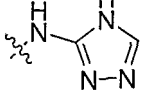
## 【 化 6 5 】



20

## 【 0 2 0 9 】

【表 4】

実施例#3A	実施例#3B	実施例#3C	R <sup>a</sup>
a	a	a	-N(H)Me
b	b	b	-NMe <sub>2</sub>
c	c	c	-N(H)Et
d	d	d	-NEt <sub>2</sub>
e	e	e	-N(H)Pr
f	f	f	-N(H) <i>i</i> Pr
g	g	g	-N(H)シクロプロピル
h	h	h	-N(Me)Et
i	i	i	
j	j	j	
k	k	k	
l	l	l	
m	m	m	
n	n	n	
o	o	o	
-	p	p	-OMe
-	q	q	-OH

10

20

30

40

## 【0210】

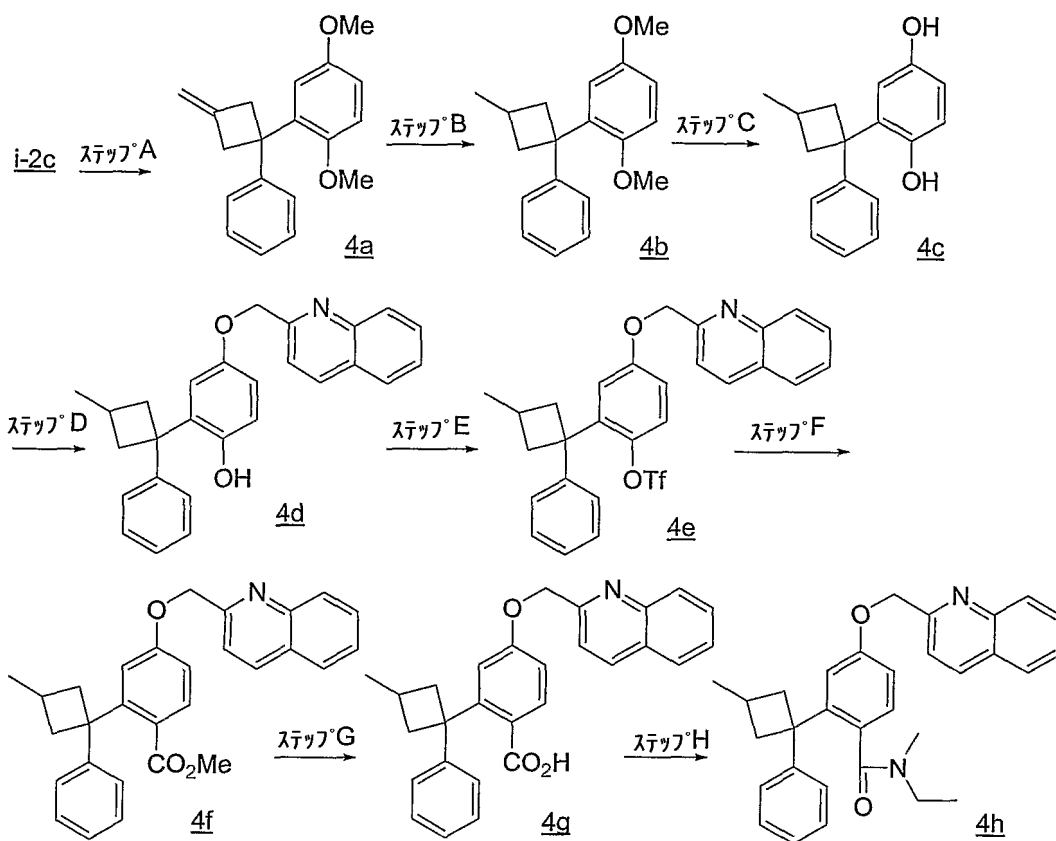
上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例4】

## 【0211】

## 【化 6 6】

スキーム4



10

20

## 【0212】

ステップA：1,4-ジメトキシ-2-(3-メチレン-1-フェニルシクロブチル)-ベンゼン(4a)の製造

約0 で臭化メチルトリフェニルホスホニウム(1.30g, 3.63ミリモル)をTHF(20mL)中に含む溶液にカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(7.27mLのトルエン中0.5M 溶液, 3.64ミリモル)を添加した。30分後、i-2c(0.73g, 2.59ミリモル)をTHF(5mL)中に含む溶液を注射器を介して滴下し、生じた混合物を室温まで加温した。約4時間後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離：溶離液として0~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物4aを得た。 $m/z$ (ES) 281(MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.42(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.91(五重項, J=2.3Hz, 2H), 6.81(m, 2H), 7.00(d, J=2.5Hz, 1H), 7.19(t, J=7.3Hz, 1H), 7.31(t, J=7.3Hz, 2H), 7.43(d, J=7.6Hz, 2H)。

30

40

## 【0213】

ステップB：1,4-ジメトキシ-2-(3-メチル-1-フェニルシクロブチル)-ベンゼン(4b)の製造

EtOH(15mL)中の4a(670mg, 2.39ミリモル)及びパラジウム(66.0mg, 活性炭上10重量%)の混合物を大気圧下で約15時間水素化した。生じた混合物をセライト(登録商標)の短カラムを介して濾過し、EtOAcで十分に溶離させた。濾液を真空中で濃縮して、4bをシス/トランスジアステレオマーの1:1混合物として得た。これを更に精製することなく次反応に使用した。 $m/z$ (ES) 282(M

50



H) +。

【0214】

ステップC：2 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) ベンゼン - 1 , 4 - ジオール (4 c) の製造

粗な 4 b (2.39 ミリモル) を D C M 中に含む溶液を約 0 で攪拌し、ここに三臭化ホウ素 (7.20 mL の D C M 中 1 M 溶液, 7.20 ミリモル) を滴下した。生じた混合物を室温まで加温し、2.5 日間熟成した。反応混合物を水に注ぎし、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離：溶離液として 0 ~ 30 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、標記化合物 4 c をシス / トランスジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup> H N M R (500 M H z , C D C l<sub>3</sub>) : 1.13 (d, J = 3.4 H z , 3 H) , 1.14 (d, J = 3.4 H z , 3 H) , 2.32 (m, 4 H) , 2.40 (m, 1 H) , 2.53 (m, 1 H) , 2.90 (m, 4 H) , 4.11 (s, 1 H) , 4.16 (s, 1 H) , 4.51 (s, 1 H) , 4.54 (s, 1 H) , 6.59 (s, 1 H) , 6.60 (s, 1 H) , 6.67 (s, 1 H) , 6.68 (s, 1 H) , 6.87 (m, 1 H) , 7.15 (t, J = 1.1 H z , 1 H) , 7.23 (m, 2 H) , 7.33 (m, 6 H) , 7.50 (m, 2 H) 。

10

【0215】

ステップD：2 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェノール (4 d) の製造

4 c (557 mg, 2.19 ミリモル) を D M F (3 mL) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに 2 - (クロロメチル) キノリン (505 mg, 2.84 ミリモル) を添加し、次いでヨウ化カリウム (473 mg, 2.85 ミリモル) 及び炭酸カリウム (603 mg, 4.36 ミリモル) を添加した。約 15 時間後、反応混合物を水で希釈し、1 N 塩酸を用いて pH 6 に酸性化した。水性相を E t O A c で 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離：0 ~ 35 % E t O A c / ヘキサン, 4 % トリエチルアミン調節剤) により精製して、標記化合物 4 d を得た。m / z (E S) 396 (M H) + 。

20

30

【0216】

ステップE：2 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニルトリフルオロメタンスルホネート (4 e) の製造

4 d (322 mg, 0.81 ミリモル) を T H F (8 mL) 中に含む溶液を約 0 で攪拌し、ここに水素化ナトリウム (23.0 mg, 0.96 ミリモル) を添加した。20 分後、2 - [N, N - ビス (トリフルオロメチルスルホニル) アミノ] - 5 - クロロピリジン (480 mg, 1.22 ミリモル) を添加し、生じた混合物を室温まで加温した。約 30 分後、反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離：溶離液として 0 ~ 20 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、標記化合物 4 e を得た。m / z (E S) 528 (M H) + 。

40

【0217】

ステップF：2 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸メチル (4 f) の製造

M e O H (3 mL) 及び D M F (3 mL) 中の 4 e (352 mg, 0.67 ミリモル)、酢酸パラジウム (I I) (30.0 mg, 0.13 ミリモル)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (296 mg, 0.53 ミリモル) 及びトリエチルアミン (223 µ L, 1.60 ミリモル) の混合物を攪拌し、ここに一酸化炭素を約 10 分間バージした後、80 に加熱した。1 日後、反応混合物を室温まで冷却した後、セライト (登録商標) の短カラムを介して濾過し、E t O A c で十分に溶離させた。濾液を水に注ぎ

50

、有機相を分離した。水性相を E t O A c で 2 回再抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 15 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 4 f を得た。 m / z ( E S ) 438 ( M H ) <sup>+</sup>。混合物 4 f を分取キラル H P L C ( キラルバック A D カラム , 溶離液として 5 % イソプロパノール / ヘプタン ) によりそのジアステレオ異性体成分に分割して、溶離順で

4 f - A ( ジアステレオ異性体 A ) : 分析用キラルバック A D カラム ( 4 . 6 × 250 m m , 10 ミクロン , 流速 = 0 . 75 m L / 分 , = 254 n m U V 検出 ) での保持時間 = 13 . 66 分 ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 04 ( d , J = 6 . 4 H z , 3 H ) , 2 . 20 ( m , 2 H ) , 2 . 45 ( m , 1 H ) , 2 . 93 ( m , 2 H ) , 3 . 71 ( s , 3 H ) , 5 . 52 ( s , 2 H ) , 6 . 91 ( d d , J = 8 . 7 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 14 ( t , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 17 ( d , J = 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 22 ( t , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 7 . 42 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 64 ( m , 2 H ) , 7 . 72 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 80 ( t , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 90 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 14 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 8 . 26 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H )、及び

4 f - B ( ジアステレオ異性体 B ) : 分析用キラルバック A D カラム ( 4 . 6 × 250 m m , 10 ミクロン , 流速 = 0 . 75 m L / 分 , = 254 n n U V 検出 ) での保持時間 = 16 . 39 分 ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 09 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) , 2 . 24 ( 八重項 , J = 6 . 9 H z , 1 H ) , 2 . 42 ( m , 2 H ) , 2 . 87 ( m , 2 H ) , 3 . 55 ( s , 3 H ) , 5 . 54 ( s , 2 H ) , 6 . 96 ( d d , J = 8 . 7 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 12 ( m , 1 H ) , 7 . 21 ( m , 4 H ) , 7 . 50 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 62 ( t , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 70 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 75 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 80 ( t , J = 7 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 90 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 15 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 27 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H )

を得た。

#### 【 0 2 1 8 】

ステップ G : 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) 安息香酸 ( 4 g ) の製造

4 f - B ( 28 . 5 m g , 0 . 065 ミリモル ) を T H F ( 1 . 5 m L ) 及びプロピレングリコール ( 1 . 5 m L ) 中に含む溶液を攪拌し、ここに水性水酸化カリウム ( 187 μ L の 8 M 溶液 , 1 . 50 ミリモル ) を添加し、生じた混合物を約 110 に加熱した。約 15 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈した後、1 N 塩酸を用いて p H 6 に酸性化した。水性相を E t O A c で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣を Y M C P a c k P r o C 18 相を用いる分取逆相 H P L C ( 勾配溶離 : 溶離液として 5 ~ 95 % アセトニトリル / 水 , 0 . 1 % T F A 調節剤 ) により精製した。精製したフラクションを凍結乾燥して、標記化合物 4 g を得た。 m / z ( E S ) 424 ( M H ) <sup>+</sup>。 <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 1 . 09 ( d , J = 6 . 6 H z , 3 H ) , 2 . 23 ( m , 1 H ) , 2 . 46 ( m , 2 H ) , 2 . 90 ( m , 2 H ) , 5 . 70 ( s , 2 H ) , 6 . 70 ( d d , J = 8 . 9 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 11 ( m , 1 H ) , 7 . 22 ( m , 3 H ) , 7 . 53 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 73 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 90 ( m , 4 H ) , 7 . 99 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 32 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 46 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H )。

#### 【 0 2 1 9 】

ステップ H : N - エチル - N - メチル - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) ベンズアミド ( 4 h ) の製造

D M F ( 1 . 1 m L ) 中の 4 g ( 9 . 6 m g , 23 マイクロモル )、H A T U ( 17 m g , 45 マイクロモル )、N - エチルメチルアミン ( 19 μ L , 23 マイクロモル ) 及び

DIPEA (39  $\mu$ L, 230 マイクロモル) の混合物を室温で約 15 時間撹拌した。反応混合物を飽和水性炭酸水素塩に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離: 溶離液として 0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 4 h を回転異性体の混合物として得た。m/z (ES) 465 (MH)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 1.5 H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 1.5 H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.55 (六重項, J = 7.3 Hz, 0.5 H), 1.87 (m, 0.5 H), 1.92 (s, 1.5 H), 2.26 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.70 (s, 1.5 H), 2.88 (m, 0.5 H), 2.97 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.63 (m, 0.5 H), 5.53 (s, 2 H), 6.88 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.19 (m, 3 H), 7.51 (dd, J = 11.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1 H), 7.80 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)。

10

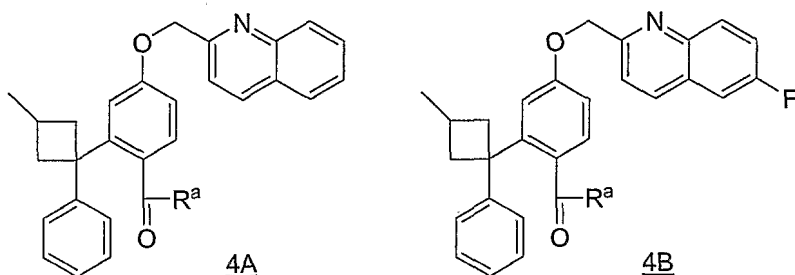
【0220】

実施例 4 h について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 (\* 化合物はラセミまたはキラルであり得る) を製造することができる。

20

【0221】

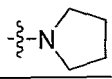
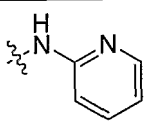
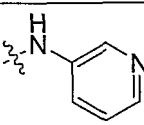
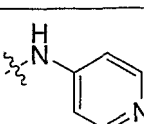
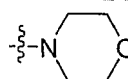
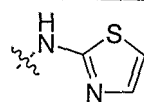
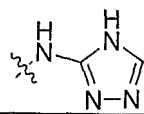
【化67】



30

【0222】

【表 5】

実施例 #4A*	実施例 #4B*	R <sup>a</sup>
a	a	-N(H)Me
b	b	-NMe <sub>2</sub>
c	c	-N(H)Et
d	d	-NEt <sub>2</sub>
e	e	-N(H)Pr
f	f	-N(H)iPr
g	g	-N(H)シクロプロピル
h	h	-N(Me)Et
i	i	
j	j	
k	k	
l	l	
m	m	
n	n	
o	o	
-	p	-OMe
-	q	-OH

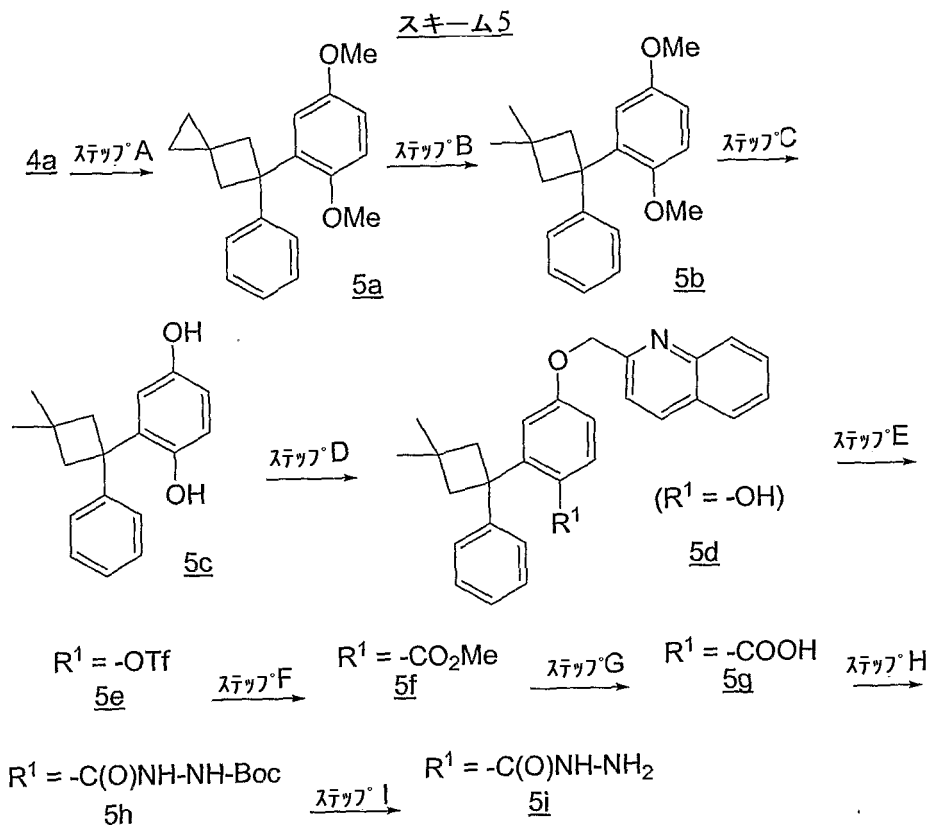
## 【0223】

上記した実施例において、キノリンまたは6-フルオロキノリン基を5-フルオロキノリン、6-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例5】

## 【0224】

## 【化 6 8】



10

20

## 【 0 2 2 5】

ステップ A : 5 - ( 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 5 - フェニルスピロ [ 2 . 3 ] ヘキサン ( 5 a ) の製造

4 a ( 4 2 5 m g , 1 . 5 1 ミリモル ) をジクロロエタン中に含む溶液を 0 で攪拌し、ここにジエチル亜鉛 ( 3 . 0 2 m L のヘキサン中 1 M 溶液 , 3 . 0 2 ミリモル ) 及びクロロヨードメタン ( 4 3 8  $\mu$  L , 6 . 0 4 ミリモル ) を順次添加した。約 2 時間後、飽和水性塩化アンモニウムを添加することにより反応物をクエンチした。生じた混合物を水に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 15 % EtOAc / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 5 a を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 0 . 44 ( d ,  $J = 9 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 0 . 45 ( d ,  $J = 9 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 0 . 57 ( d ,  $J = 9 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 0 . 59 ( d ,  $J = 9 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 2 . 74 ( dd ,  $J = 13 . 2$  , 8 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 06 ( dd ,  $J = 13 . 2$  , 8 . 8 Hz , 2 H ) , 3 . 63 ( s , 3 H ) , 3 . 84 ( s , 3 H ) , 6 . 77 ( m , 2 H ) , 7 . 00 ( d ,  $J = 2 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 17 ( t ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 30 ( t ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 7 . 48 ( d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) 。

30

40

## 【 0 2 2 6】

ステップ B : 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 1 , 4 - ジメトキシベンゼン ( 5 b ) の製造

MeOH ( 7 mL ) 及び酢酸 ( 2 mL ) 中の 5 a ( 376 mg , 1 . 28 ミリモル ) 及び白金 ( 245 mg , 活性炭上 5 重量 % ) の混合物を大気圧下で約 24 時間水素化した。生じた混合物をセライト ( 登録商標 ) の短カラムを介して濾過し、DCM で十分に溶離させた。濾液を真空中で濃縮して、5 b を得た。これを更に精製することなく次反応に使用した。 $^1\text{H}$  NMR ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 00 ( s , 3 H ) , 1 . 08 ( s , 3 H ) , 2 . 68 ( d ,  $J = 12 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 78 ( d ,  $J = 12 . 8 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 69 ( s , 3 H ) , 3 . 81 ( s , 3 H ) , 6 . 68 ( m , 2 H )

50

, 7.0 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

【0227】

ステップC: 2-(3,3-ジメチル-1-フェニルシクロブチル)ベンゼン-1,4-ジオール(5c)の製造

5bをDCM中に含む溶液を約0 で攪拌し、ここに三臭化ホウ素(3.71mLのDCM中1M 溶液, 3.71ミリモル)を滴下した。24時間後、反応混合物を水に注ぎ、DCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離: 溶離液として0~30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物5cを得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.04(s, 3H), 1.05(s, 3H), 2.68(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.72(d, J = 11.3 Hz, 2H), 6.60(m, 2H), 6.95(s, 1H), 7.18(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42(d, J = 7.4 Hz, 2H)。[2×OHは見つからず]。

10

【0228】

ステップD: 2-(3,3-ジメチル-1-フェニルシクロブチル)-4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノール(5d)の製造

5c(263mg, 0.98ミリモル)をDMF(1.4mL)中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに2-(クロロメチル)キノリン(226mg, 1.27ミリモル)を添加した後、ヨウ化カリウム(211mg, 1.27ミリモル)及び炭酸カリウム(270mg, 1.96ミリモル)を添加した。約5時間後、反応混合物を水で希釈し、1N 塩酸を用いてpH6に酸性化した。水性相をEtOAcで3回抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離: 0~40% EtOAc/ヘキサン, 各相中に調節剤として4% トリエチルアミン)により精製して、標記化合物5dを得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05(s, 3H), 1.07(s, 3H), 2.68(d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.72(d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.50(s, 1H), 5.40(s, 2H), 6.62(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72(dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.24(t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.62(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78(m, 2H), 7.89(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.26(d, J = 8.1 Hz, 1H)。

20

30

【0229】

ステップE: 2-(3,3-ジメチル-1-フェニルシクロブチル)-4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(5e)の製造

5d(184mg, 0.45ミリモル)をTHF(6.2mL)中に含む溶液を約0 で攪拌し、ここに水素化ナトリウム(29.0mgの鉱油中60% 分散液, 0.72ミリモル)を添加した。30分後、2-[N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン(318mg, 0.81ミリモル)を添加し、生じた混合物を0 で約4時間維持した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィー(勾配溶離: 溶離液として0~30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物5eを得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.99(s, 3H), 1.05(s, 3H), 2.66(d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.85(d, J = 10.7 Hz, 2H), 5.45(s, 2H), 6.84(dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.11(t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19(t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.34(d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.62(t, J =

40

50

7.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H)。

【0230】

ステップF: 2 - (3, 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸メチル (5f) の製造

MeOH (2 mL) 及び DMF (2 mL) 中の 5e (146 mg, 0.27 ミリモル)、酢酸パラジウム (II) (61.0 mg, 0.27 ミリモル)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (299 mg, 0.54 ミリモル) 及びトリエチルアミン (90.0  $\mu$ L, 0.65 ミリモル) の混合物を撹拌し、ここに一酸化炭素を約 10 分間パージした後、80 に加熱した。約 16 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、次いでセライト (登録商標) の短カラムを介して濾過し、EtOAc で十分に溶離させた。濾液を水に注ぎ、有機相を分離した。水性相を EtOAc で 2 回再抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離: 溶離液として 0 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 5f を得た。m/z (ES) 452 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.54 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

10

20

【0231】

ステップG: 2 - (3, 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸 (5g) の製造

5f (83.0 mg, 0.18 ミリモル) を THF (1.8 mL) 及びプロピレングリコール (1.8 mL) 中に含む溶液を撹拌し、水性水酸化カリウム (526  $\mu$ L の 8 M 溶液, 4.21 ミリモル) を添加し、生じた混合物を約 110 に加熱した。約 15 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、次いで 1 N 塩酸を用いて pH 6 に酸性化した。水性相を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な 5g を得、これを更に精製することなく次反応に使用した。m/z (ES) 438 (MH)<sup>+</sup>。

30

【0232】

ステップH: 2 - [2 - (3, 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル] ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチル (5h) の製造

DMF 中の粗な 5g (0.18 ミリモル)、HATU (139 mg, 0.37 ミリモル)、tert - ブチルカルバゼート (121 mg, 0.92 ミリモル) 及び DIPEA (159  $\mu$ L, 0.92 ミリモル) の混合物を室温で約 1 時間撹拌した。反応混合物を飽和水性炭酸水素塩に注ぎ、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (勾配溶離: 溶離液として 0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 5h を得た。m/z (ES) 552 (MH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.42 (br s, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7

40

50

. 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 7 ( t , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 7 . 2 5 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 3 9 ( d , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 7 . 6 1 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 6 9 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 0 ( t , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 1 6 ( b r s , 1 H ) , 8 . 2 5 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) 。

【 0 2 3 3 】

ステップ I : 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) ベンゾヒドラジド ( 5 i ) の製造

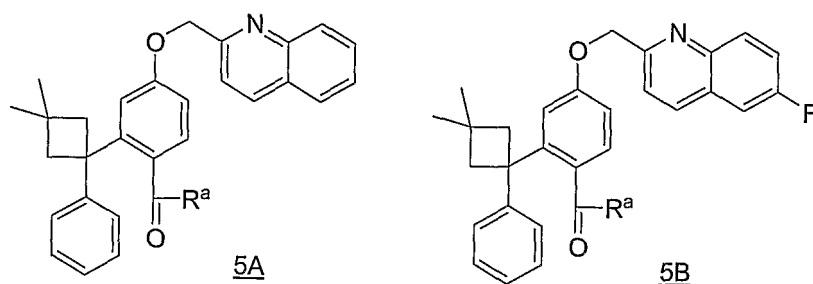
5 h ( 9 9 . 3 m g , 0 . 1 8 ミリモル ) を D C M ( 3 m L ) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに塩酸 ( 3 m L のジエチルエーテル中 1 M 溶液 , 過剰量 ) を添加した。反応混合物は殆ど直ぐに不均質になった。1 時間後、第 2 部分の塩酸 ( 4 m L のジオキサン中 4 M 溶液 ) を添加した。約 3 時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗な残渣を飽和水性炭酸水素ナトリウムと D C M に分配した。有機相を分離し、水性相を D C M で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮して、粗な 5 i を得た。m / z ( E S ) 4 5 2 ( M H ) <sup>+</sup>。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 0 . 9 6 ( s , 3 H ) , 1 . 0 4 ( s , 3 H ) , 2 . 5 6 ( d , J = 1 3 H z , 2 H ) , 2 . 7 4 ( d , J = 1 3 . 1 H z , 2 H ) , 5 . 5 5 ( s , 2 H ) , 6 . 9 5 ( d d , J = 8 . 5 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 0 7 ( t , J = 7 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 1 5 ( t , J = 7 . 3 H z , 2 H ) , 7 . 3 1 ( d , J = 7 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 3 8 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 4 7 ( d , J = 8 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 6 3 ( t , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 3 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 ( t , J = 7 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 9 0 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 1 9 ( b r s , 1 H ) , 8 . 2 8 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 9 . 7 4 ( s , 1 H ) 。

【 0 2 3 4 】

実施例 5 h について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物を製造することができる。

【 0 2 3 5 】

【 化 6 9 】



【 0 2 3 6 】

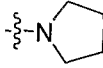
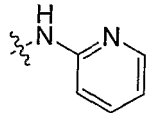
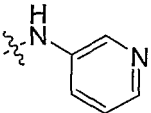
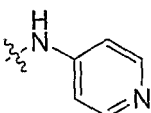
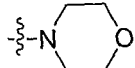
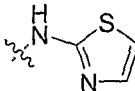
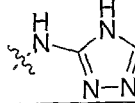
10

20

30



【表 6】

実施例#5A	実施例#5B	R <sup>a</sup>
a	a	-N(H)Me
b	b	-NMe <sub>2</sub>
c	c	-N(H)Et
d	d	-NEt <sub>2</sub>
e	e	-N(H)Pr
f	f	-N(H) <i>i</i> Pr
g	g	-N(H)シクロプロピル
h	h	-N(Me)Et
i	i	
j	j	
k	k	
l	l	
m	m	
n	n	
o	o	
-	p	-OMe
-	q	-OH

10

20

30

40

## 【0237】

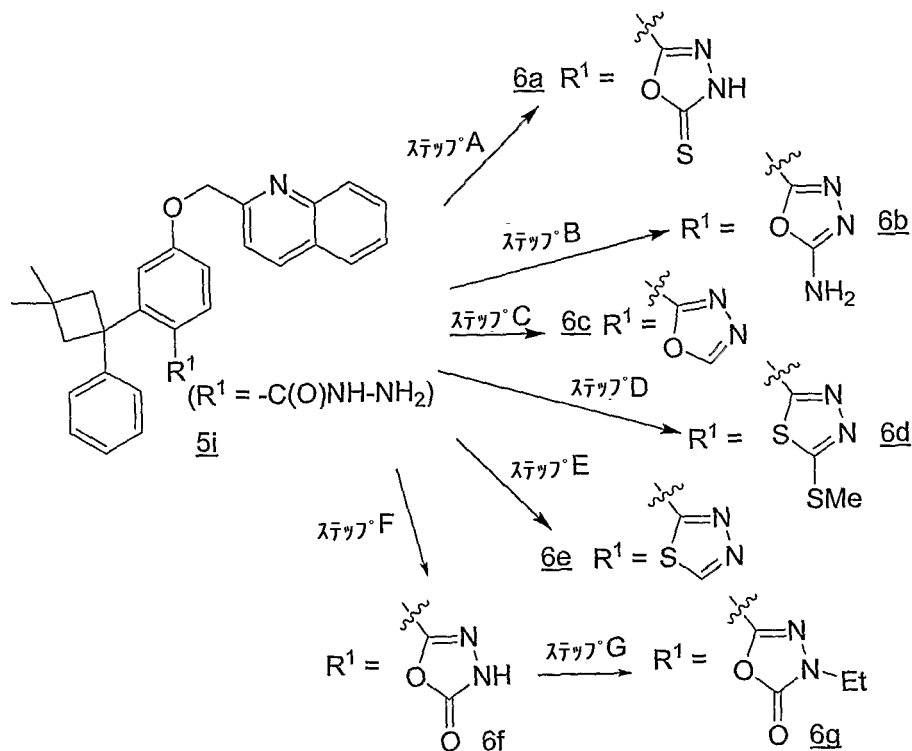
上記した実施例において、キノリンまたは6-フルオロキノリン基を5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例6】

## 【0238】

【化 7 0】

スキーム6



10

20

【0239】

ステップA: 5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - チオン ( 6 a ) の製造

30

5 i ( 1 当量 ) を T H F 中を含む溶液を - 7 8 で攪拌し、ここにチオホスゲン ( 1 . 2 当量 ) を注射器を介して滴下する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、D C M で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーまたは分取逆相 H P L C により精製して、標記化合物 6 a を得る。

【0240】

ステップB: 5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン ( 6 b ) の製造

40

5 i ( 1 当量 ) をジオキサン中を含む溶液を室温で攪拌し、ここに水性炭酸水素ナトリウム ( 1 . 2 当量の水中 0 . 5 N 溶液を ) を注射器を介して滴下する。次いで、臭化シアノゲン ( 1 . 1 当量 ) をジオキサン中を含む溶液を添加し、反応が完了したと見なされるまで反応混合物を周囲温度で熟成する。反応混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、D C M で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーまたは分取逆相 H P L C により精製して、標記化合物 6 b を得る。

【0241】

ステップC: 2 - { [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 6 c ) の製造

50

5 i H C l 塩 ( 1 当量 ) 及び p - T S A ( 触媒量 ) を o - ギ酸トリエチル中を含む溶

液を反応が完了したと見なされるまで室温で熟成する。反応混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーまたは分取逆相 H P L C により精製して、標記化合物 6 c を得る。

【 0 2 4 2 】

ステップ D : 2 - ( { 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - [ 5 - ( メチルチオ ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ] フェノキシ } メチル ) キノリン ( 6 d ) の製造

5 i ( 1 当量 ) 及び二硫化炭素 ( 2 . 1 当量 ) を M e O H 中に含む溶液に 0 で水酸化カリウム ( 0 . 9 5 当量 ) を添加する。約 2 時間後、反応混合物を室温まで加温し、更に 4 時間熟成する。ヨードメタン ( 1 当量 ) を添加し、反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を熟成する。反応混合物を水に注ぎ、D C M で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を飽和水性炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な中間体ヒドラジンカルボジチオエートをトルエン中に溶解し、p - トルエンスルホン酸 ( 1 . 1 当量 ) を添加する。反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を還流加熱する。室温まで冷却した後、反応混合物を水に注ぎ、D C M で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を飽和水性炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーまたは分取逆相 H P L C により精製して、標記化合物 6 d を得る。

【 0 2 4 3 】

ステップ E : 2 - { [ 3 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 6 e ) の製造

5 i ( 1 当量 ) をギ酸 ( 9 6 % , 過剰量 ) 中に含む溶液を出発物質が消費されるまで室温で熟成する。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を D C M と飽和水性炭酸水素ナトリウムに分配する。有機相を分離し、水性相を D C M で 2 回再抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な中間体ホルミルヒジラジンをジオキサン中で五硫化リン ( 1 . 1 当量 ) で処理する。反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を約 5 0 で加熱する。室温まで冷却した後、反応混合物を 1 N 水性水酸化ナトリウムに注ぎ、D C M で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーまたは分取逆相 H P L C により精製して、標記化合物 6 e を得る。

【 0 2 4 4 】

ステップ F : 5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 ( 3 H ) - オン ( 6 f ) の製造

粗な 5 i ( 0 . 1 8 ミリモル ) を D C M ( 2 . 2 m L ) 中に含む溶液を - 7 8 で攪拌し、ここにホスゲン ( 1 7 4 m L のトルエン中 2 0 % 溶液 , 0 . 3 3 ミリモル ) を注射器を介して滴下した。約 5 0 分後、反応混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、D C M で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮した。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー ( 勾配溶離 : 溶離液として 0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、標記化合物 6 f を得た。m / z ( E S ) 4 7 8 ( M H ) <sup>+</sup>。

【 0 2 4 5 】

ステップ G : 5 - [ 2 - ( 3 , 3 - ジメチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 3 - エチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾル - 2 ( 3 H ) - オン ( 6 g ) の製造

6 f ( 1 当量 ) 及びヨードエタン ( 1 . 5 当量 ) を D M F 中に含む溶液に 0 で水素化ナトリウム ( 2 当量 ) を添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、E t O A c で 3

10

20

30

40

50

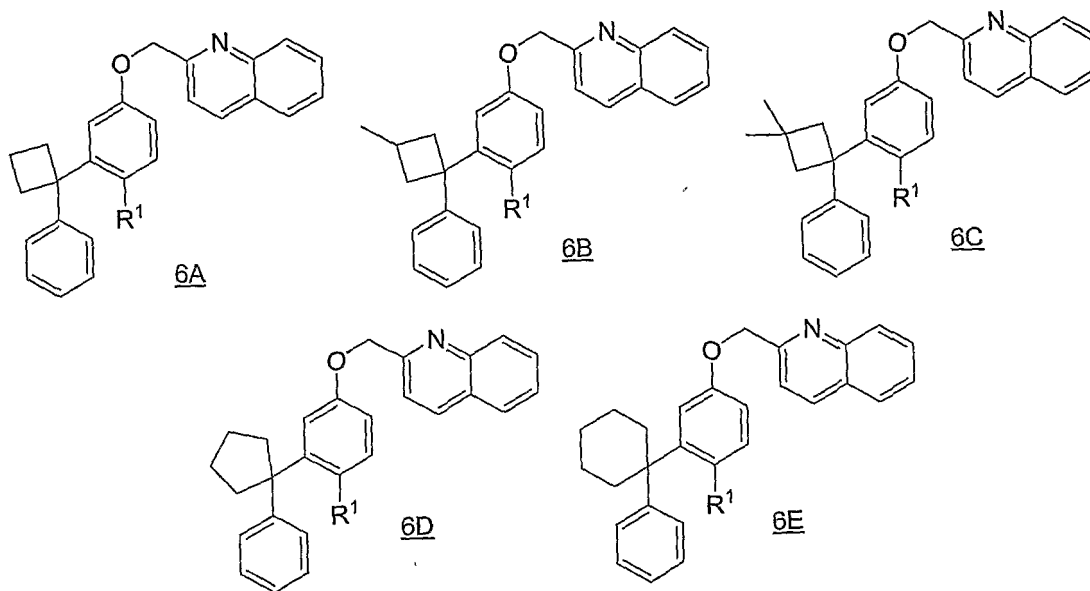
回抽出する。合わせた有機物を水及びブラインで順次洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 6 g を得ることができる。

【 0 2 4 6 】

実施例 6 a ~ g について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 ( \* 化合物はラセミまたはキラルであり得る ) を製造することができる。

【 0 2 4 7 】

【 化 7 1 】

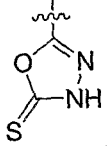
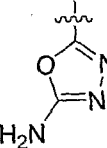
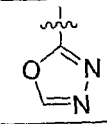
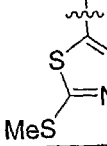
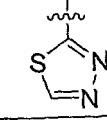
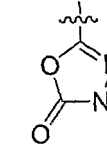
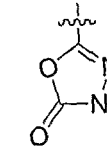
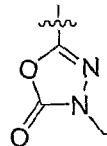


10

20

【 0 2 4 8 】

【表 7】

実施例#6A	実施例#6B*	実施例#6C	実施例#6D	実施例#6E	R <sup>1</sup>
a	a	-	a	a	
b	b	-	b	b	
c	c	-	c	c	
d	d	-	d	d	
e	e	-	e	e	
f	f	-	f	f	
g	g	-	g	g	
h	h	h	h	h	

## 【0249】

上記した実施例において、キノリン基を6-フルオロキノリン、5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例7】

## 【0250】

10

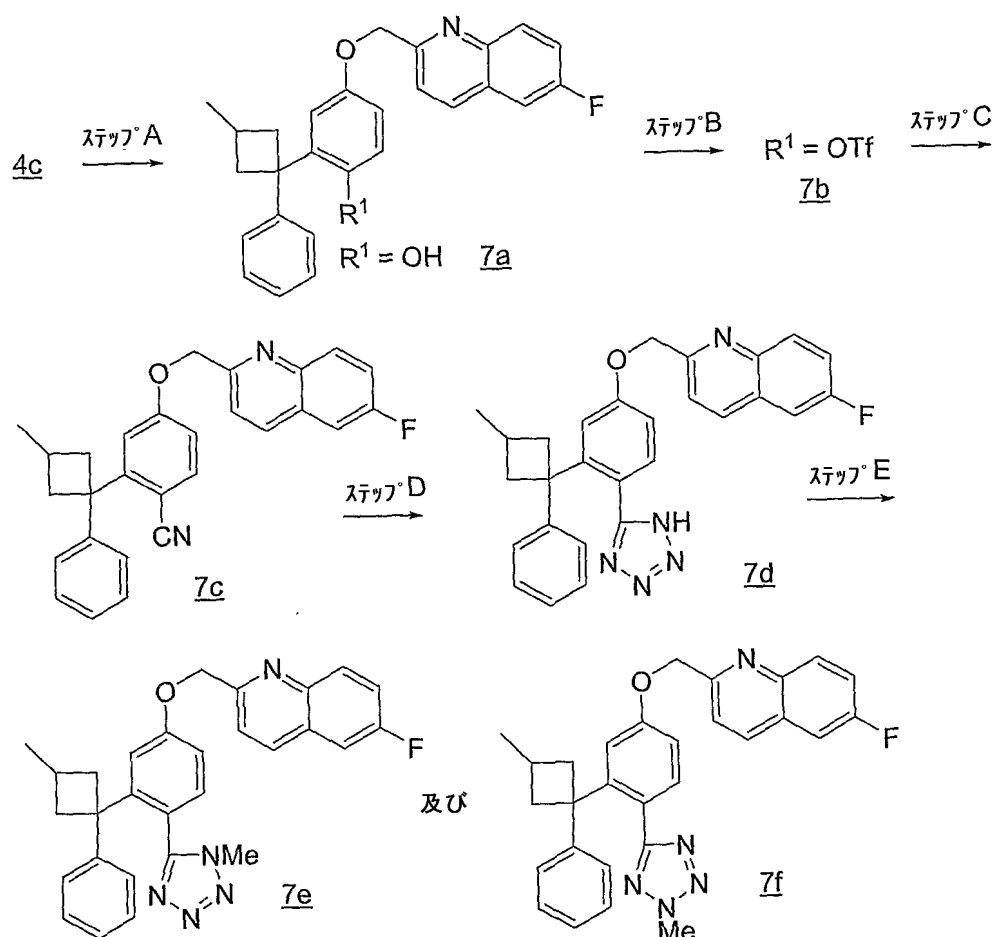
20

30

40

## 【化 7 2】

スキーム 7



10

20

## 【0251】

30

ステップ A : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェノール ( 7 a ) の製造

化合物 7 a は、4 c からスキーム 4 のステップ D に概説されている手順に従って製造することができる。

## 【0252】

ステップ B : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニルトリフルオロメタンスルホネート ( 7 b ) の製造

化合物 7 b は、7 a からスキーム 4 のステップ E に概説されている手順に従って製造することができる。

## 【0253】

ステップ C : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) ベンゾニトリル ( 7 c ) の製造

4 e ( 1 当量 ) を NMP 中を含む溶液を攪拌し、ここにシアン化亜鉛 ( 1 当量 ) 、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 2 当量 ) 及び d p p f ( 0 . 5 当量 ) を順次添加する。生じた混合物を乾燥窒素の適度な流れを用いて約 1 0 分間脱ガスした後、反応混合物を 1 4 0 ℃ に加熱する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲルの短カラムを介して濾過し、EtOAc で溶離させる。濾液を水で 2 回、ブラインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 7 c を得ることができる。

40

50

## 【 0 2 5 4 】

ステップ D : 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 H - テトラゾル - 5 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 7 d ) の製造  
7 c ( 1 当量 ) をトルエン中に含む溶液を室温で撹拌し、ここにアジドトリメチル錫 ( 4 当量 ) を添加し、生じた混合物を 1 4 0 に加熱する。反応が完了したと見なされたら ( 通常 2 ~ 3 日 ) 、反応混合物を室温まで冷却し、揮発物を真空中で除去する。残渣を冷塩酸 / MeOH ( 飽和溶液 ) に取り、室温で約 3 0 分間撹拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 7 d を得ることができる。

## 【 0 2 5 5 】

ステップ E : 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - テトラゾル - 5 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 7 e ) 及び 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 2 - メチル - 2 H - テトラゾル - 5 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 7 f ) の製造

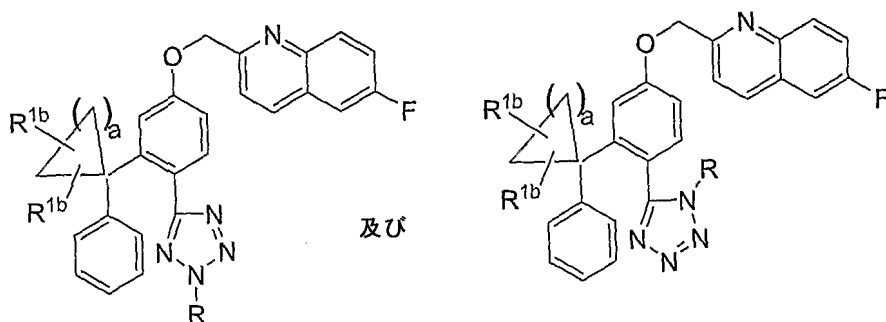
7 d ( 1 当量 ) を DMF 中に含む溶液を室温で撹拌し、ここに粉碎したばかりの無水炭酸カリウム ( 4 当量 ) を添加する。1 時間後、ヨウ化メチル ( 2 当量 ) を注射器を介して滴下する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水で繰り返し洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 7 e 及び 7 f を得ることができる。7 e 及び 7 f はキラル HPLC 技術を用いてそのエナンチオマー成分に個々に分割することができる。

## 【 0 2 5 6 】

実施例 7 e 及び 7 f について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 ( \* 化合物はラセミまたはキラルであり得る ) を製造することができる。

## 【 0 2 5 7 】

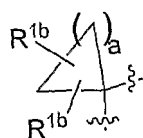
## 【 化 7 3 】



上記式中、

## 【 0 2 5 8 】

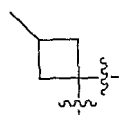
## 【 化 7 4 】



は 3 - メチルシクロブチル \*

## 【 0 2 5 9 】

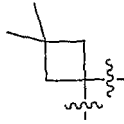
## 【 化 7 5 】



3, 3 - ジメチルシクロブチル

【 0 2 6 0 】

【 化 7 6 】



シクロブチル

【 0 2 6 1 】

【 化 7 7 】

10

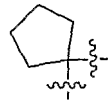


シクロペンチル

【 0 2 6 2 】

【 化 7 8 】

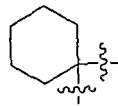
20



またはシクロヘキシル

【 0 2 6 3 】

【 化 7 9 】



である。

【 0 2 6 4 】

30



【表 8】

実施例 7		R
g *	3-メチルシクロブチル	E t
h *	3-メチルシクロブチル	i s o-P r
i *	3-メチルシクロブチル	CH <sub>F</sub> <sub>2</sub>
j *	3-メチルシクロブチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
k	3, 3-ジメチルシクロブチル	M e
l	3, 3-ジメチルシクロブチル	E t
m	3, 3-ジメチルシクロブチル	i s o-P r
n	3, 3-ジメチルシクロブチル	CH <sub>F</sub> <sub>2</sub>
o	3, 3-ジメチルシクロブチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
p	シクロブチル	M e
q	シクロブチル	E t
r	シクロブチル	i s o-P r
s	シクロブチル	CH <sub>F</sub> <sub>2</sub>
t	シクロブチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
u	シクロペンチル	M e
v	シクロペンチル	E t
w	シクロペンチル	i s o-P r
x	シクロペンチル	CH <sub>F</sub> <sub>2</sub>
y	シクロペンチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
z	シクロヘキシル	M e
a a	シクロヘキシル	E t
a b	シクロヘキシル	i s o-P r
a c	シクロヘキシル	CH <sub>F</sub> <sub>2</sub>
a d	シクロヘキシル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F

10

20

30

## 【0265】

上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5, 6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジンで置換することもできる。

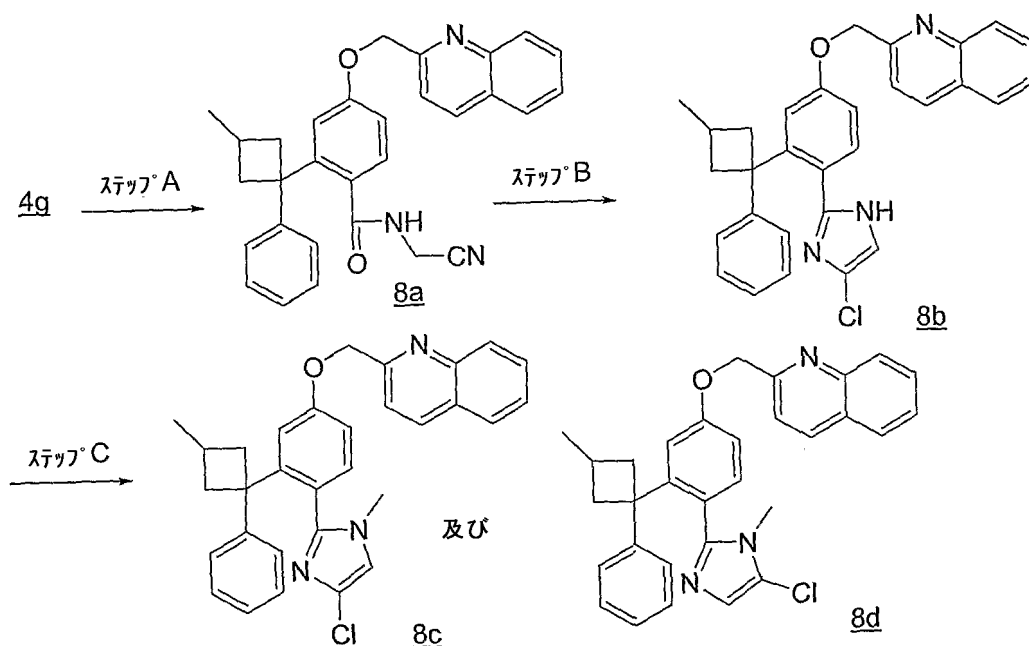
40

## 【実施例 8】

## 【0266】

## 【化 8 0】

スキーム 8



10

20

## 【 0 2 6 7】

ステップ A : N - (シアノメチル) - 2 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) - 4 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) ベンズアミド (8 a) の製造

4 g (1 当量) を D C M / D M F (9 : 1) 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここにアミノアセトニトリル塩酸塩 (1.05 当量)、トリエチルアミン (2.5 当量)、H A T U (1.05 当量) 及び D M A P (0.20 当量) を順次添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を 5 % クエン酸で 2 回、水で 3 回、ブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 8 a を得ることができる。

30

## 【 0 2 6 8】

ステップ B : 2 - { [ 4 - (4 - クロロ - 1 H - イミダゾル - 2 - イル) - 3 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) フェノキシ ] メチル } キノリン (8 b) の製造

8 a (1 当量) をアセトニトリル中を含む溶液を室温で攪拌し、ここにトリフェニルホスフィン (2.4 当量) を添加する。溶解したら、四塩化炭素 (2.4 当量) を注射器を介して滴下する。反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を約 50 ° に加熱し、攪拌する。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去する。残渣を D C M 中にとった後、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、生じた 2 相混合物を室温で約 15 分間激しく攪拌する。有機相を分離し、水性相を E t O A c で 2 回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O<sub>4</sub>) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 8 b を得ることができる。

40

## 【 0 2 6 9】

ステップ C : 2 - { [ 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 2 - イル) - 3 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) フェノキシ ] メチル } キノリン (8 c) 及び 2 - { [ 4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 2 - イル) - 3 - (3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル) フェノキシ ] メチル } キノリン (8 d) の製造

8 b (1 当量) を D M F 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここに粉碎したばかりの無水炭酸カリウム (1.5 当量) を添加する。1 時間後、ヨウ化メチル (1.5 当量) を注射器

50

を介して添加し、反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を室温で攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水で 3 回、ブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィにより精製して、標記化合物 8 c 及び 8 d を得ることができる。8 c 及び 8 d はキラル H P L C 技術を用いてそのエナンチオマー成分に個々に分割することができる。

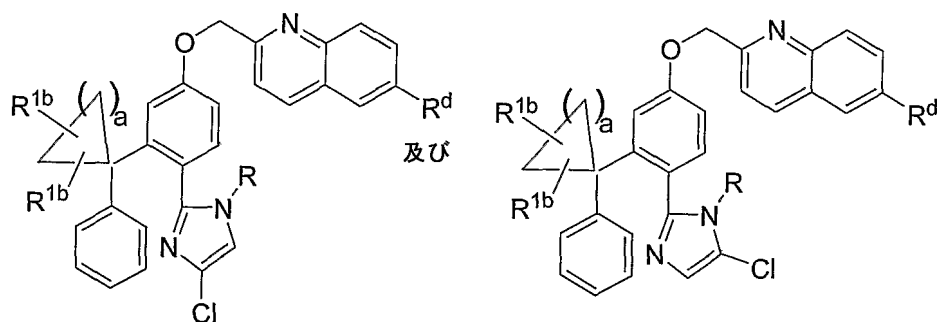
【 0 2 7 0 】

実施例 8 a ~ d について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 ( \* 化合物はラセミまたはキラルであり得る ) を製造することができる。

【 0 2 7 1 】

10

【 化 8 1 】

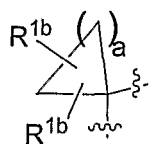


20

上記式中、

【 0 2 7 2 】

【 化 8 2 】

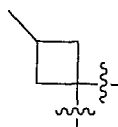


は 3 - メチルシクロブチル \*

30

【 0 2 7 3 】

【 化 8 3 】

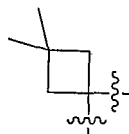


3 , 3 - ジメチルシクロブチル

【 0 2 7 4 】

【 化 8 4 】

40



シクロブチル

【 0 2 7 5 】

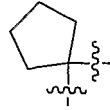
【化 8 5】



シクロペンチル

【 0 2 7 6】

【化 8 6】

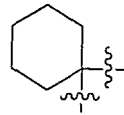


10

またはシクロヘキシル

【 0 2 7 7】

【化 8 7】



である。

20

【 0 2 7 8】

【表 9】

実施例 8		R	R <sup>d</sup>
e *	3-メチルシクロブチル	H	F
f *	3-メチルシクロブチル	Me	F
g	3, 3-ジメチルシクロブチル	H	H
h	3, 3-ジメチルシクロブチル	H	F
i	3, 3-ジメチルシクロブチル	Me	F
l	シクロブチル	H	H
m	シクロブチル	H	F
n	シクロブチル	Me	F
q	シクロペンチル	H	H
r	シクロペンチル	H	F
s	シクロペンチル	Me	F
v	シクロヘキシル	H	H
w	シクロヘキシル	H	F
z	シクロヘキシル	Me	F

30

40

【 0 2 7 9】

上記した実施例において、キノリンまたは 6-フルオロキノリン基を 5-フルオロキノリン、5, 6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン及び 7-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジンで置換することもできる。

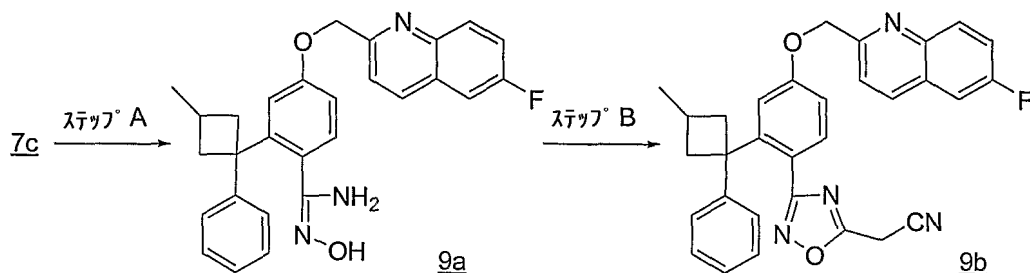
50

## 【実施例 9】

【0280】

【化88】

スキーム9



10

【0281】

ステップ A : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - N ' - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) ベンゼンカルボキシミドアミド ( 9 a ) の製造

厚肉チューブに 7 c ( 1 当量 ) を無水 E t O H ( 0 . 3 M ) 中に含む溶液を装入する。ヒドロキシルアミン ( 5 当量の水中 5 0 重量 % 溶液 ) を添加し、生じた混合物を密封し、反応が完了したと見なされるまで 1 2 0 で攪拌する。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗な生成物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 9 a を得る。

20

【0282】

ステップ B : { 3 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - フェニル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 イル } アセトニトリル ( 9 b ) の製造

シアノ酢酸 ( 5 当量 ) 及びジシクロヘキシルカルボジイミド ( 2 . 5 当量 ) を D C M ( シアノ酢酸中 1 . 0 M 濃度 ) を含む溶液を反応が完了したと見なされるまで室温で攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を無水エーテル中に取り。沈澱 ( ジシクロヘキシル尿素 ) を濾過により除去し、濾液を濃縮乾固した後、無水ピリジン ( 9 a 中 0 . 5 M ) 中に溶解する。この混合物に 9 a ( 1 当量 ) を添加し、出発物質が消費されるまで生じた混合物を 1 4 0 で加熱する。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗な生成物をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 9 b を得る。

30

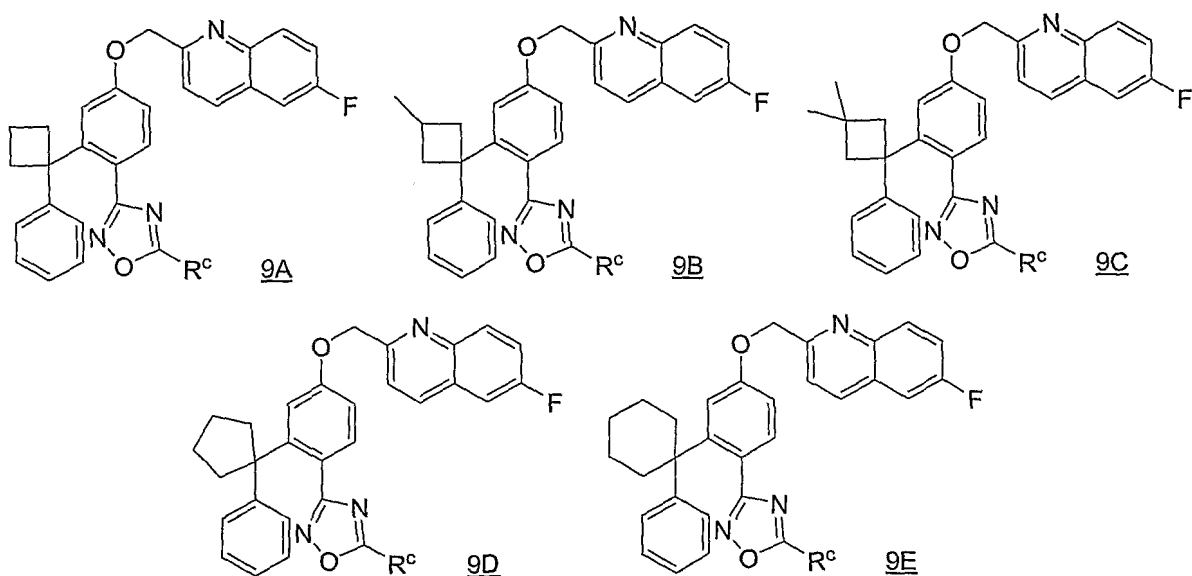
【0283】

実施例 9 b について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 ( \* 化合物はラセミまたはキラルであり得る ) を製造した。

【0284】

40

## 【化 8 9】



10

## 【 0 2 8 5】

## 【表 1 0】

20

実施例#9A	実施例#9B*	実施例#9C	実施例#9D	実施例#9E	R <sup>c</sup>
a	a	a	a	a	Me
b	b	b	b	b	Et
c	c	c	c	c	iso-Pr
d	d	d	d	d	CH <sub>2</sub> F
e	e	e	e	e	CHF <sub>2</sub>
f <sup>1</sup>	f <sup>1</sup>	f <sup>1</sup>	f <sup>1</sup>	f <sup>1</sup>	CH <sub>2</sub> OH
g <sup>1</sup>	g <sup>1</sup>	g <sup>1</sup>	g <sup>1</sup>	g <sup>1</sup>	
h <sup>1</sup>	h <sup>1</sup>	h <sup>1</sup>	h <sup>1</sup>	h <sup>1</sup>	
i	-	i	i	i	CH <sub>2</sub> CN

30

<sup>1</sup> アルコール官能基をステップ Bにおいてベンジルエーテルとして保護した。ベンジルエーテルの脱保護は(J. Am. Chem. Soc., 118:4560 (1996)に従って)メタンスルホン酸を用いて実施して、所望のアルコール生成物を得た。

40

## 【 0 2 8 6】

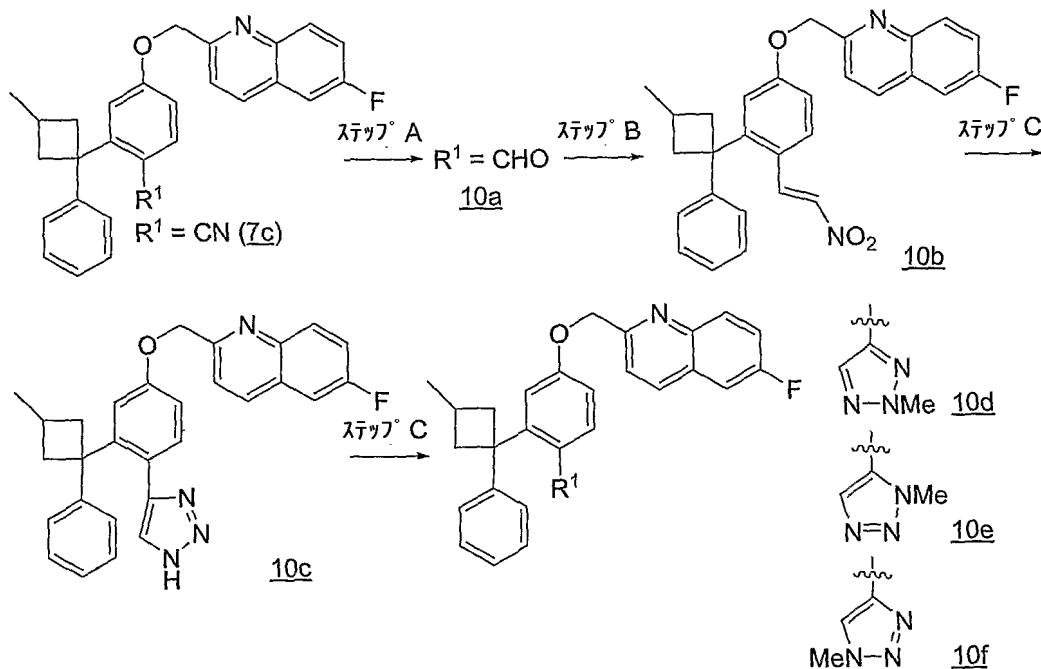
上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例 1 0】

## 【 0 2 8 7】

【化 9 0】

スキーム10



10

20

【 0 2 8 8】

ステップ A : 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - ベンズアルデヒド ( 1 0 a ) の製造

7 c ( 1 当量 ) を D C M ( 0 . 1 M ) 中を含む溶液を - 7 8 で攪拌し、ここに D I B A L - H ( 4 当量 ) を添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を湿潤シリカゲル ( 過剰量 ) でクエンチし、生じた混合物を約 3 0 分間激しく攪拌する。スラリーを濾過し、残渣を E t O A c で洗浄する。濾液を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 0 a を得る。

30

【 0 2 8 9】

ステップ B : 6 - フルオロ - 2 - ( { 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - [ ( E ) - 2 - ニトロビニル ] フェノキシ } メチル ) キノリン ( 1 0 b ) の製造

マイクロ波チューブにニトロメタン ( 5 当量 ) 、酢酸アンモニウム ( 0 . 2 5 当量 ) 及び 1 0 a ( 1 当量 ) を装入する。生じた混合物にマイクロ波装置 ( 3 0 0 W ) において反応が完了したと見なされるまで 1 0 0 で照射する。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、残渣を E t O A c で十分に洗浄する。濾液を真空中で蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 0 b を得る。

【 0 2 9 0】

ステップ C : 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 1 0 c ) の製造

1 0 b ( 1 当量 ) を D M S O ( 0 . 8 M ) 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここにアジ化ナトリウム ( 3 当量 ) を添加し、反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を 5 0 で攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水で 3 回、ブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をシリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 0 c を得る。

40

【 0 2 9 1】

ステップ D : 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル )

50

- 4 - ( 2 - メチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 1 0 d ) 、 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 5 - イル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 1 0 e ) 及び 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾル - 4 - イル ) フェノキシ ] キノリン } ( 1 0 f ) の製造

1 0 c ( 1 当量 ) を D M F ( 0 . 2 M ) 中 に 含 む 溶 液 を 室 温 で 攪 拌 し 、 こ こ に 粉 碎 し た ば かり の 無 水 炭 酸 カ リ ウ ム ( 1 . 7 当 量 ) を 添 加 す る 。 約 1 時 間 後 、 ヨ ウ 化 メ チ ル ( 1 . 3 当 量 ) を 注 射 器 を 介 し て 添 加 す る 。 反 応 が 完 了 し た と 見 な さ れ た ら 、 反 応 混 合 物 を 水 に 注 ぎ 、 水 性 ク エ ン 酸 を 用 い て p H 5 に 調 節 し 、 E t O A c で 3 回 抽 出 す る 。 合 わ せ た 抽 出 物 を 水 で 繰 り 返 し 洗 浄 し 、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 乾 燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し 、 真 空 中 で 濃 縮 す る 。 粗 な 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て 、 1 0 d 、 1 0 e 及 び 1 0 f の 分 離 可 能 な 混 合 物 を 得 る 。

【 0 2 9 2 】

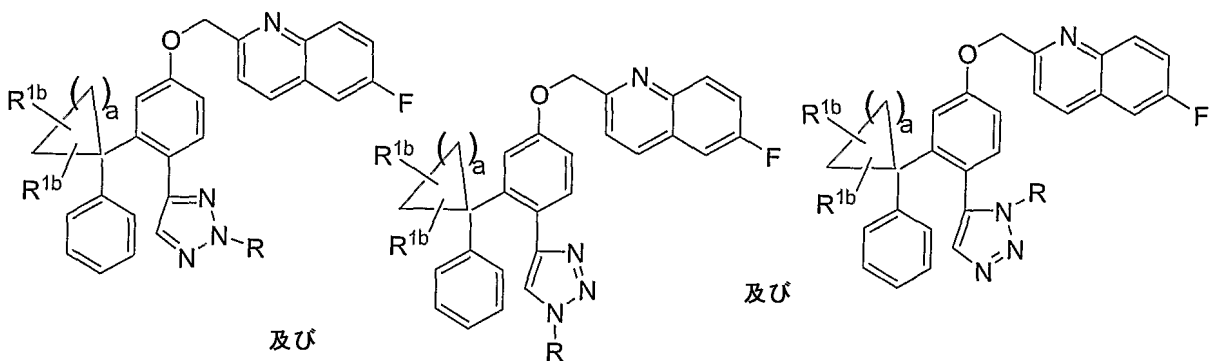
( 注 ) 最 初 分 離 不 能 な 混 合 物 が 得 ら れ 、 各 化 合 物 の キ ャ ラ ク タ リ ザ ー シ ョ ン が 望 ま し い 場 合 に は 、 分 割 さ せ る た め に 他 の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー 技 術 ( 例 え ば 、 逆 相 H P L C 、 順 相 キ ラ ル H P L C 、 順 相 キ ラ ル S F C 等 ) を 使 用 す る こ と が で き る 。 構 造 帰 属 は 、 一 般 的 に は <sup>1</sup> H - N M R 、 <sup>1</sup> H - n O e 等 を 含 め た 分 光 技 術 の 組 合 せ を 用 い る こ と に よ り 確 認 さ れ る 。

【 0 2 9 3 】

実 施 例 1 0 c ~ f に つ い て 上 記 し た の と 同 様 の 手 順 に 従 っ て 以 下 の 化 合 物 ( \* 化 合 物 は ラ セ ミ ま た は キ ラ ル で あ り 得 る ) を 製 造 し た 。

【 0 2 9 4 】

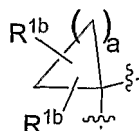
【 化 9 1 】



上 記 式 中 、

【 0 2 9 5 】

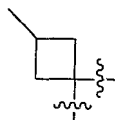
【 化 9 2 】



は 3 - メ チ ル シ ク ロ ブ チ ル \*

【 0 2 9 6 】

【 化 9 3 】

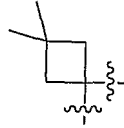


3 , 3 - ジ メ チ ル シ ク ロ ブ チ ル

【 0 2 9 7 】



【化 9 4】



シクロブチル

【 0 2 9 8】

【化 9 5】

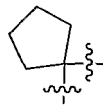


10

シクロペンチル

【 0 2 9 9】

【化 9 6】

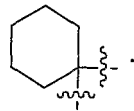


またはシクロヘキシル

【 0 3 0 0】

【化 9 7】

20



である。

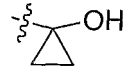
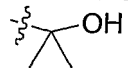
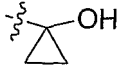
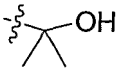
【 0 3 0 1】

【表 1 1】

実施例 10		R
g*	3-メチルシクロプロピル	Et
h*	3-メチルシクロプロピル	iso-Pr
i*	3-メチルシクロプロピル	CH <sub>2</sub> CN
j*	3-メチルシクロプロピル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
k*	3-メチルシクロプロピル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
l*	3-メチルシクロプロピル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
m*	3-メチルシクロプロピル	
n*	3-メチルシクロプロピル	
o	3,3-ジメチルシクロプロピル	H

30

40

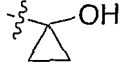
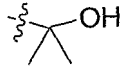
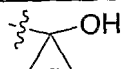
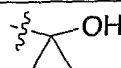
p	3,3-ジメチルシクロプロpanol	Me
q	3,3-ジメチルシクロプロpanol	Et
r	3,3-ジメチルシクロプロpanol	iso-Pr
s	3,3-ジメチルシクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CN
t	3,3-ジメチルシクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
u	3,3-ジメチルシクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
v	3,3-ジメチルシクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
w	3,3-ジメチルシクロプロpanol	
x	3,3-ジメチルシクロプロpanol	
y	シクロプロpanol	H
z	シクロプロpanol	Me
aa	シクロプロpanol	Et
ab	シクロプロpanol	iso-Pr
ac	シクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CN
ad	シクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
ae	シクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
af	シクロプロpanol	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
ag	シクロプロpanol	
ah	シクロプロpanol	
ai	シクロヘxanol	H
aj	シクロヘxanol	Me
ak	シクロヘxanol	Et

10

20

30

40

al	シクロヘンチル	iso-Pr
am	シクロヘンチル	CH <sub>2</sub> CN
an	シクロヘンチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
ao	シクロヘンチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
ap	シクロヘンチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
aq	シクロヘンチル	
ar	シクロヘンチル	
as	シクロヘキシル	H
at	シクロヘキシル	Me
au	シクロヘキシル	Et
av	シクロヘキシル	iso-Pr
aw	シクロヘキシル	CH <sub>2</sub> CN
ax	シクロヘキシル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN
ay	シクロヘキシル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
az	シクロヘキシル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
ba	シクロヘキシル	
bb	シクロヘキシル	

10

20

30

## 【 0 3 0 2 】

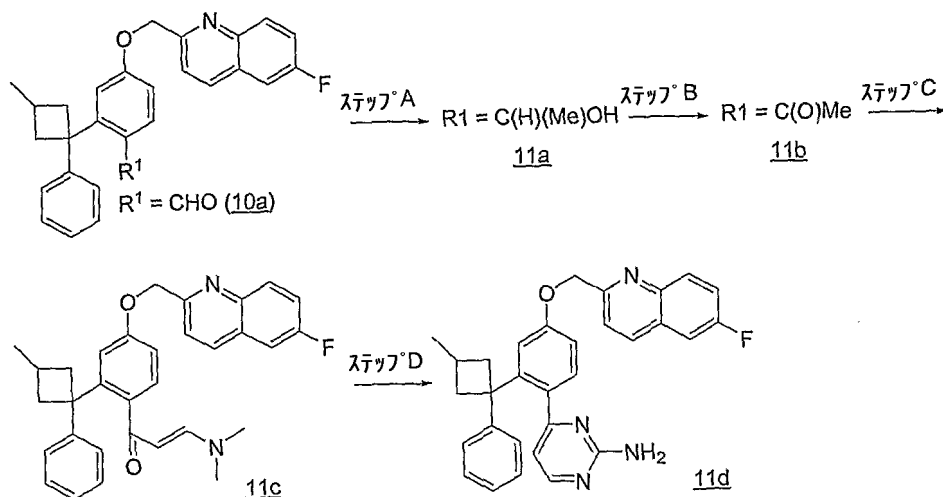
上記した実施例において、6 - フルオロキノリン基をキノリン、5 - フルオロキノリン、5 , 6 - ジフルオロキノリン、5 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン及び7 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジンで置換することもできる。

## 【 実施例 1 1 】

## 【 0 3 0 3 】

【化 9 8】

スキーム11



10

【0304】

ステップA: 1 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] エタノール ( 1 1 a ) の製造

20

1 0 a ( 1 当量 ) を T H F ( 0 . 1 M ) 中を含む溶液を 0 で攪拌し、ここにメチルマグネシウムブロミド ( 1 . 5 当量 ) を添加する。反応が完了したと見なされたら、反応混合物を水性塩化アンモニウムでクエンチし、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 1 a を得る。

【0305】

ステップB: 1 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] エタノン ( 1 1 b ) の製造

30

1 1 a ( 1 当量 ) をトルエン ( 0 . 3 M ) 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここに酸化マンガン ( I V ) ( 1 0 当量 ) 及びセライト ( 登録商標 ) ( 過剰量 ; 酸化マンガン ( I V ) に等しい重量を超える ) を順次添加する。生じた混合物を約 1 0 0 に加熱し、反応が完了したと見なされるまで攪拌する。室温まで冷却した後、反応混合物を濾過し、残渣を E t O A c で十分に洗浄する。濾液を真空中で濃縮し、粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 1 b を得る。

【0306】

ステップC: ( 2 E ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] プロパ - 2 - エン - 1 - オン ( 1 1 c ) の製造

40

厚肉圧力チューブに 1 1 b 及び N , N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタール ( 過剰量 ) を装入する。反応が完了したと見なされるまで生じた混合物にマイクロ波装置 ( 3 0 0 W ) において 1 2 0 で照射する。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗な残渣をラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 1 c を得る。

【0307】

ステップD: 4 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] ピリミジン - 2 - アミン ( 1 1 d ) の製造

50

1 1 c ( 1 当量 ) を E t O H ( 0 . 1 M ) 中を含む溶液を室温で攪拌し、ここにグアニジン塩酸塩 ( 2 当量 ) 及びナトリウムメトキシド ( 2 . 4 当量 ) を順次添加する。生じた混合物を密封し、反応が完了したと見なされるまで 7 8 で攪拌する。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を E t O A c と水に分配する。有機相を分離し、

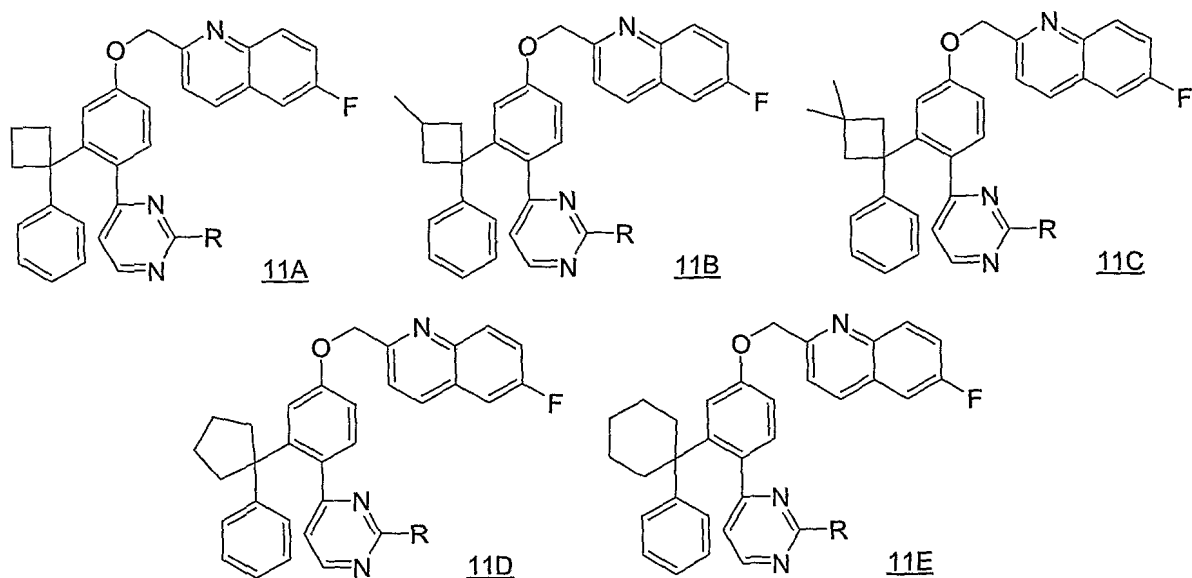
水性層をEtOAcで抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーまたは分取TLCにより精製して、標記化合物11dを得る。

【0308】

実施例11dについて上記したのと同様の手順に従って以下の化合物(\*化合物はラセミまたはキラルであり得る)を製造することができる。

【0309】

【化99】



10

20

【0310】

【表12】

実施例#11A	実施例#11B*	実施例#11C	実施例#11D	実施例#11E	R
a	a	a	a	a	Me
b	b	b	b	b	Et
c	c	c	c	c	iso-Pr
c	c	c	c	c	シクロプロピル

30

【0311】

上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

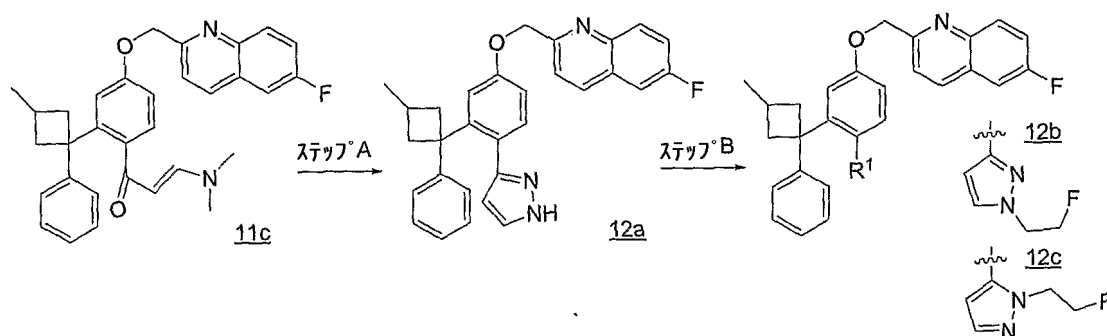
40

【実施例12】

【0312】

【化 1 0 0】

スキーム12



10

【 0 3 1 3】

ステップA：6-フルオロ-2-〔〔3-(3-メチル-1-フェニルシクロブチル)-4-(1H-ピラゾル-3-イル)フェノキシ〕メチル〕キノリン(12a)の製造  
 11cをEtOH(0.1M)中を含む溶液を撹拌し、ここに無水ヒドラジン(過剰量)を添加し、反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を油浴において110℃で加熱する。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーまたは分取TLCにより精製して、標記化合物12aを得る。

20

【 0 3 1 4】

ステップB：6-フルオロ-2-〔〔4-〔1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾル-3-イル〕-3-(3-メチル-1-フェニルシクロブチル)フェノキシ〕メチル〕キノリン(12b)及び6-フルオロ-2-〔〔4-〔1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾル-5-イル〕-3-(3-メチル-1-フェニルシクロブチル)フェノキシ〕メチル〕キノリン(12c)の製造

12a(1当量)をDMF(0.05M)中を含む溶液を0℃で撹拌し、ここに水素化ナトリウム(1.4当量)を添加する。10分後、1-ブロモ-2-フルオロエタン(1.3当量)を注射器を介して添加する。生じた混合物を室温まで加温し、反応が完了したと見なされるまで熟成する。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチした後、EtOAcで3回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーまたは分取TLCにより精製して、標記化合物12b及び12cの分離可能な混合物を得る。

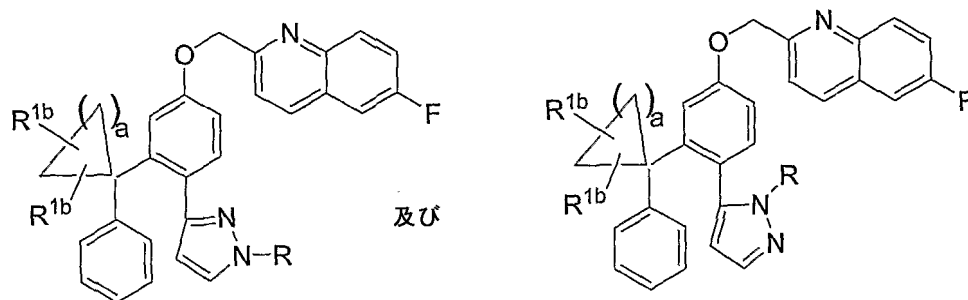
30

【 0 3 1 5】

実施例12a~cについて上記したのと同様の手順に従って以下の化合物(\*化合物はラセミまたはキラルであり得る)を製造することができる。

【 0 3 1 6】

【化 1 0 1】

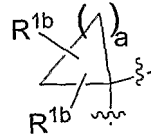


40

上記式中、

【 0 3 1 7】

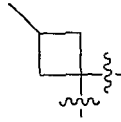
【化 1 0 2】



は 3 - メチルシクロブチル \*

【 0 3 1 8 】

【化 1 0 3】

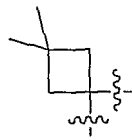


10

3 , 3 - ジメチルシクロブチル

【 0 3 1 9 】

【化 1 0 4】



シクロブチル

【 0 3 2 0 】

【化 1 0 5】

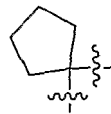


20

シクロペンチル

【 0 3 2 1 】

【化 1 0 6】

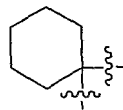


30

またはシクロヘキシル

【 0 3 2 2 】

【化 1 0 7】



40

である。

【 0 3 2 3 】

【表 13】

実施例 12		R
d *	3-メチルシクロブチル	Me
e *	3-メチルシクロブチル	Et
f *	3-メチルシクロブチル	iso-Pr
g	3, 3-ジメチルシクロブチル	Me
h	3, 3-ジメチルシクロブチル	Et
i	3, 3-ジメチルシクロブチル	iso-Pr
j	3, 3-ジメチルシクロブチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
l	シクロブチル	Me
m	シクロブチル	Et
n	シクロブチル	iso-Pr
o	シクロブチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
p	シクロペンチル	Me
q	シクロペンチル	Et
r	シクロペンチル	iso-Pr
s	シクロペンチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F
t	シクロヘキシル	Me
u	シクロヘキシル	Et
v	シクロヘキシル	iso-Pr
w	シクロヘキシル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F

10

20

30

## 【0324】

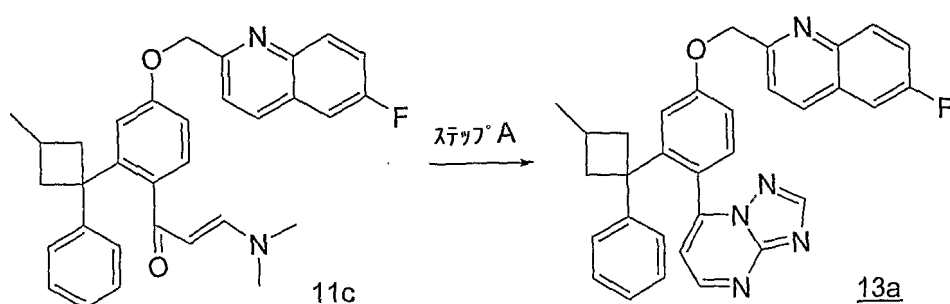
上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5, 6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジンで置換することもできる。

## 【実施例 13】

## 【0325】

## 【化108】

スキーム13



40

50



## 【 0 3 2 6 】

ステップ A : 6 - フルオロ - 2 - { [ 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルフェノキシ ] メチル } キノリン ( 1 3 a ) の製造

1 1 c ( 1 当量 ) を酢酸 ( 0 . 1 M ) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 5 - アミン ( 2 当量 ) を添加する。反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を 1 1 7 に加熱し、攪拌する。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去し、残渣を Et O A c と飽和水性炭酸水素ナトリウムに分配する。有機相を分離し、水性相を Et O A c で抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (  $MgSO_4$  ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーまたは分取 TLC により精製して、1 3 a を得る。

10

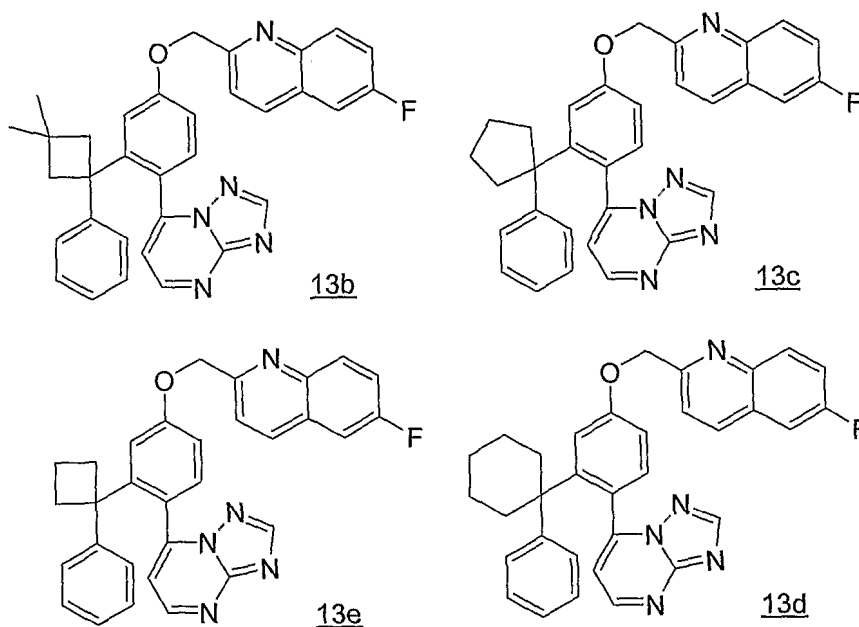
## 【 0 3 2 7 】

実施例 1 3 a について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物を製造することができる。この場合、6 - フルオロキノリン基をキノリン、5 - フルオロキノリン、5 , 6 - ジフルオロキノリン、5 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、6 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン及び 7 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジンで置換することもできる。

## 【 0 3 2 8 】

## 【 化 1 0 9 】

20



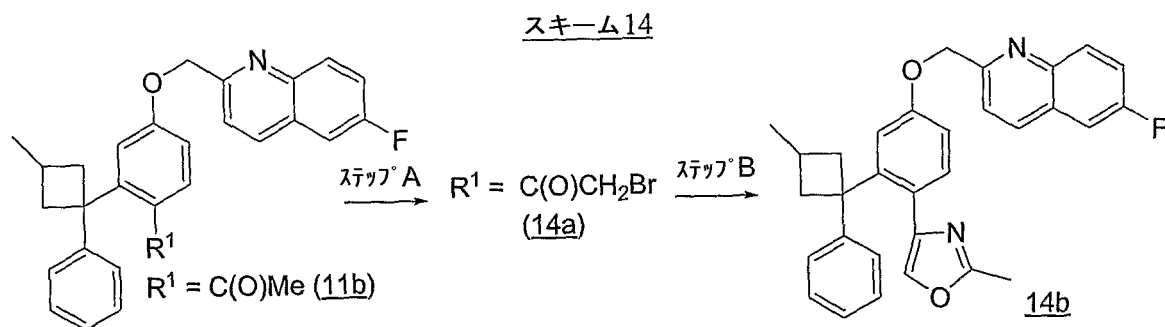
30

## 【 実施例 1 4 】

## 【 0 3 2 9 】

## 【 化 1 1 0 】

40



## 【 0 3 3 0 】

ステップ A : 2 - ブロモ - 1 - [ 4 - ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ]

50

- 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] エタノン ( 1 4 a ) の製造  
 1 1 b ( 1 当量 ) を T E F ( 0 . 5 M ) 中 に 含 む 溶 液 を 室 温 で 攪 拌 し、こ こ に ピ ロ リ ジ  
 ノ ン ヒ ド ロ ト リ プ ロ ミ ド ( 1 . 1 当 量 ) を 添 加 す る。生 じ た 混 合 物 を 4 0 ℃ に 加 温 し、反  
 応 が 完 了 し た と 見 な さ れ る ま で 熟 成 す る。室 温 ま で 冷 却 し た 後、反 応 混 合 物 を 飽 和 水 性 炭  
 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム に 注 ぎ、E t O A c で 3 回 抽 出 す る。合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を プ ラ イ ン で  
 洗 浄 し、乾 燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真 空 中 で 濃 縮 す る。粗 な 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ  
 フ ィ ー に よ り 精 製 し て、標 記 化 合 物 1 4 a を 得 る。

【 0 3 3 1 】

ステップ B : 6 - フルオロ - 2 - { [ 4 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾル - 4 - イ  
 ルフェニル ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェノキシ ] メチル } キ  
 ノリン ( 1 4 b ) の製造

10

アセトアミド ( 過剰量 , > 2 5 当量 ) 及 び 1 4 a ( 1 当量 ) の 混 合 物 を 攪 拌 し、1 7 0 ℃  
 に 加 熱 し、反 応 が 完 了 し た と 見 な さ れ る ま で 熟 成 す る。室 温 ま で 冷 却 し た 後、反 応 混 合  
 物 を 水 で 希 釈 し、E t O A c で 3 回 抽 出 す る。合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を 飽 和 水 性 炭 酸 水 素 ナ  
 ト リ ウ ム、水 及 び プ ラ イ ン で 洗 浄 し、乾 燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真 空 中 で 濃 縮 す る。粗 な 残  
 渣 を 分 取 T L C ま た は フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し て、標 記 化 合 物 1 4 b  
 を 得 る。

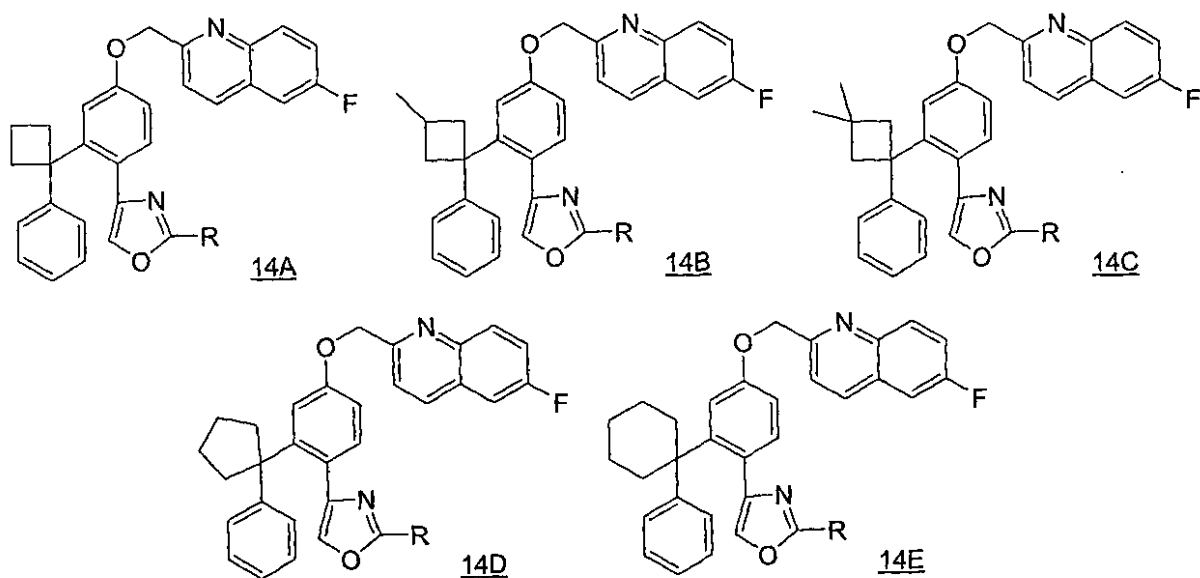
【 0 3 3 2 】

実施例 1 4 b について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 ( \* 化合物はラセ  
 ミまたはキラルであり得る ) を製造することができる。

20

【 0 3 3 3 】

【 化 1 1 1 】

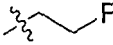


30

【 0 3 3 4 】

40

【表 1 4】

実施例#14A	実施例#14B*	実施例#14C	実施例#14D	実施例#14E	R
a <sup>1</sup>	a <sup>1</sup>	a <sup>1</sup>	a <sup>1</sup>	a <sup>1</sup>	H
b	b	b	b	b	CH <sub>3</sub>
c	c	c	c	c	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
d	d	d	d	d	
e <sup>2</sup>	e <sup>2</sup>	e <sup>2</sup>	e <sup>2</sup>	e <sup>2</sup>	NH <sub>2</sub>

<sup>1</sup>ステップBではホルムアミドを使用する<sup>2</sup>ステップBでは尿素を使用する

10

## 【0335】

上記した実施例において、6-フルオロキノリン基をキノリン、5-フルオロキノリン、5,6-ジフルオロキノリン、5-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン、6-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン及び7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジンで置換することもできる。

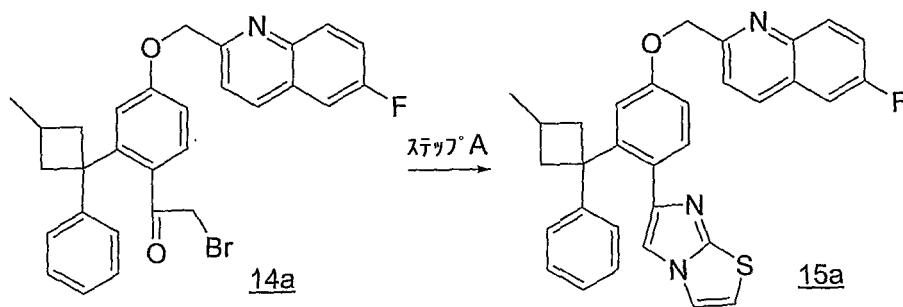
20

## 【実施例15】

## 【0336】

## 【化112】

スキーム15



30

## 【0337】

ステップA: 6-フルオロ-2-{[4-イミダゾロ[2,1-b][1,3]チアゾル-6-イル-3-(3-メチル-1-フェニルシクロブチル)フェノキシ]メチル}キノリン(15a)の製造

14a(1当量)をEtOH(0.05M)中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに1,3-チアゾル-2-アミン(1.05当量)を添加する。反応混合物を密封し、78℃に加熱し、反応が完了したと見なされるまで熟成する。室温まで冷却した後、揮発物を真空中で除去し、残渣をEtOAcと飽和水性炭酸水素ナトリウムに分配する。有機相を分離し、水性相をEtOAcで抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、真空中で濃縮した。粗な残渣を分取TLCまたはフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物15aを得る。

40

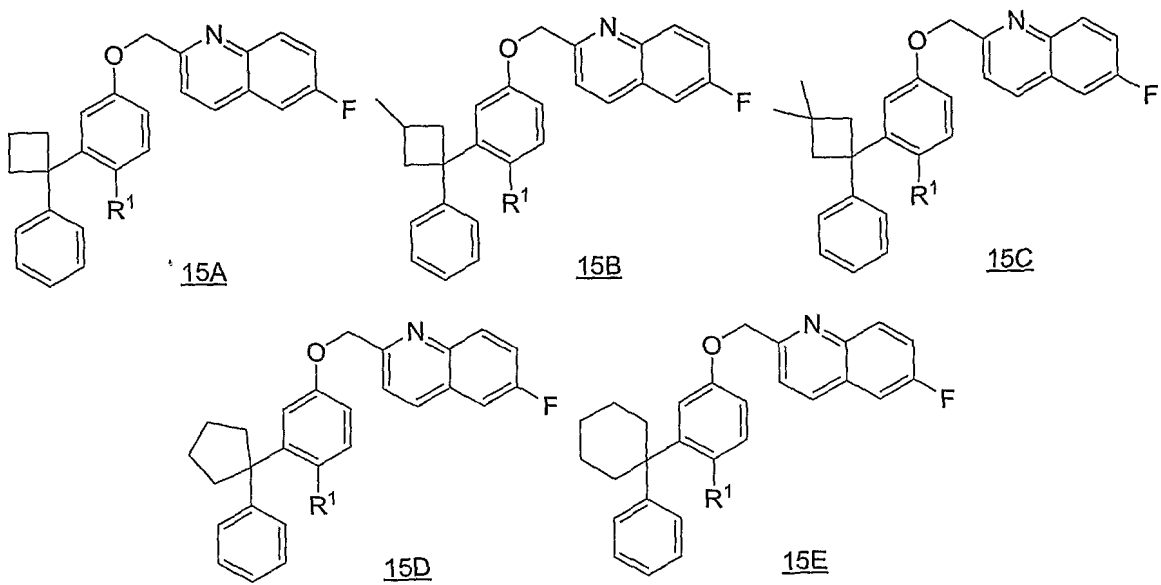
## 【0338】

実施例15aについて上記したのと同様の手順に従って以下の化合物(\*化合物はラセミまたはキラルであり得る)を製造することができる。

## 【0339】

50

## 【化 1 1 3】



10

## 【 0 3 4 0 】

## 【 表 1 5 】

20

実施例 #15A	実施例#15B*	実施例#15C	実施例#15D	実施例#15E	R <sup>1</sup>
a	-	a	a	a	
b <sup>1</sup>	b	b <sup>1</sup>	b <sup>1</sup>	b <sup>1</sup>	
c <sup>2</sup>	c <sup>2</sup>	c <sup>2</sup>	c <sup>2</sup>	c <sup>2</sup>	
d <sup>3</sup>	d <sup>3</sup>	d <sup>3</sup>	d <sup>3</sup>	d <sup>3</sup>	

30

40

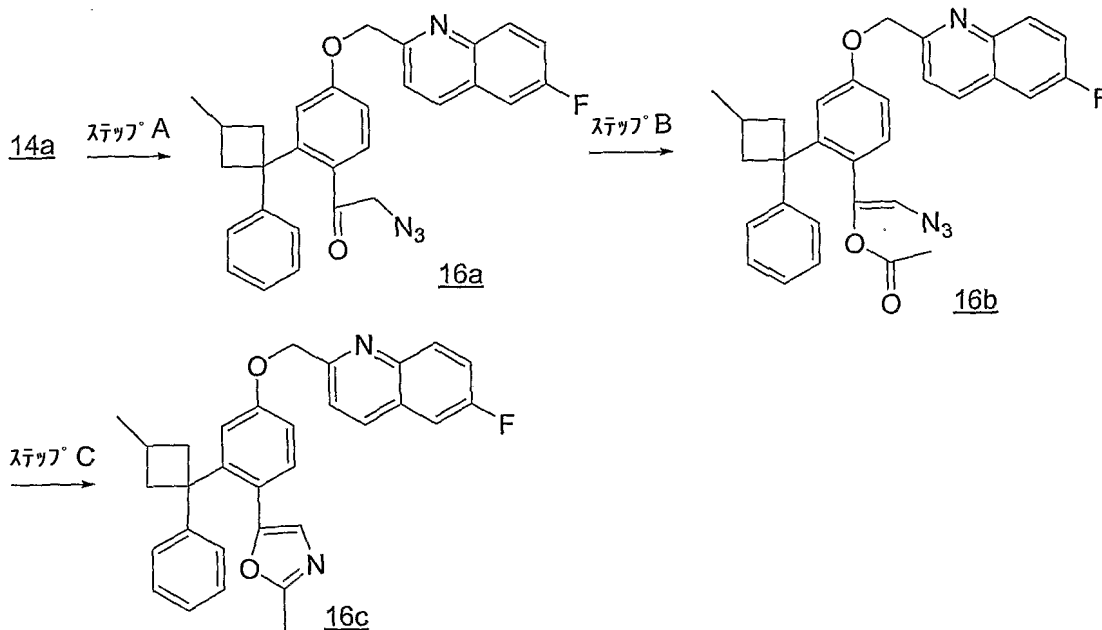
<sup>1</sup> ステップAでは1, 3, 4-チアゾル-2-アミンを使用する。<sup>2</sup> ステップAでは4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾル-2-アミンを使用する。

## 【 実施例 1 6 】

## 【 0 3 4 1 】

## 【化 1 1 4】

スキーム16



10

20

## 【0342】

ステップ A : 2 - アジド - 1 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] エタノン ( 1 6 a ) の製造

1 4 a ( 1 当量 ) を D M F ( 0 . 1 M ) 中に含む溶液を 0 で攪拌し、ここにアジ化ナトリウム ( 3 . 3 当量 ) を添加する。室温まで加温した後、反応が完了したと見なされるまで反応混合物を熟成する。反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 6 a を得る。

## 【0343】

ステップ B : ( Z ) - 2 - アジド - 1 - [ 4 - [ ( 6 - フルオロキノリン - 2 - イル ) メトキシ ] - 2 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェニル ] ビニルアセテート ( 1 6 b ) の製造

1 6 a ( 1 当量 ) を T H F ( 0 . 0 5 M ) 中に含む溶液を - 7 8 で攪拌し、ここにリチウムジイソプロピルアミド ( 1 . 2 当量 ) を添加する。5 分後、無水酢酸 ( 1 . 2 当量 ) を添加し、反応が完了したと見なされるまで生じた混合物を - 7 8 で攪拌する。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、E t O A c で 3 回抽出する。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) し、真空中で濃縮する。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 6 b を得る。

## 【0344】

ステップ C : 6 - フルオロ - 2 - { [ 4 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾル - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - メチル - 1 - フェニルシクロブチル ) フェノキシ ] メチル } キノリン ( 1 6 c ) の製造

1 6 b ( 1 当量 ) をシクロヘキサン ( 0 . 0 5 M ) 中に含む溶液を室温で攪拌し、ここに亜リン酸トリエチル ( 1 . 7 当量 ) を滴下する。生じた混合物を 8 0 に加熱し、反応が完了したと見なされるまで熟成する。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 1 6 c を得る。

30

40

## 【0345】

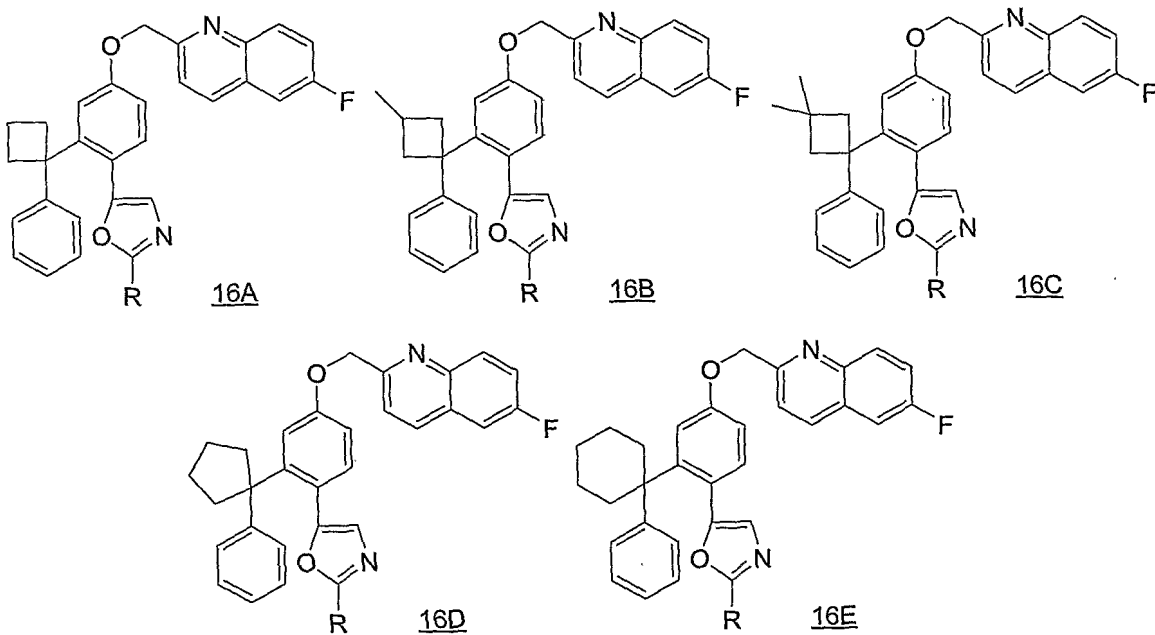
実施例 1 6 c について上記したのと同様の手順に従って以下の化合物 ( \* 化合物はラセ

50

ミまたはキラルであり得る)を製造することができる。

【 0 3 4 6 】

【 化 1 1 5 】



10

20

【 0 3 4 7 】

【 表 1 6 】

実施例 #16A	実施例 #16B	実施例 #16C	実施例 #16D	実施例 #16E	R
a	a	a	a	a	Me
b	b	b	b	b	Et
c <sup>1</sup>	c <sup>1</sup>	c <sup>1</sup>	c <sup>1</sup>	c <sup>1</sup>	CH <sub>2</sub> OH
d <sup>2</sup>	d <sup>2</sup>	d <sup>2</sup>	d <sup>2</sup>	d <sup>2</sup>	CH <sub>2</sub> F
e <sup>3</sup>	e <sup>3</sup>	e <sup>3</sup>	e <sup>3</sup>	e <sup>3</sup>	

30

<sup>1</sup>アルコール官能基をステップBにおいてベンジルエーテルとして保護し得る。ベンジルエーテルの脱保護は(J. Am. Chem. Soc., 118:4560 (1996))に従って)メタンスルホン酸を用いて実施され、所望のアルコール生成物が得られる。

<sup>2</sup>ステップBでは市販されているフルオロ酢酸から誘導した無水フルオロ酢酸を使用する。

<sup>3</sup>ステップBでは市販されている3-フルオロプロパン酸から誘導した無水3-フルオロプロパン酸を用いる。

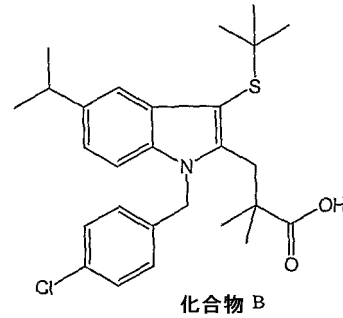
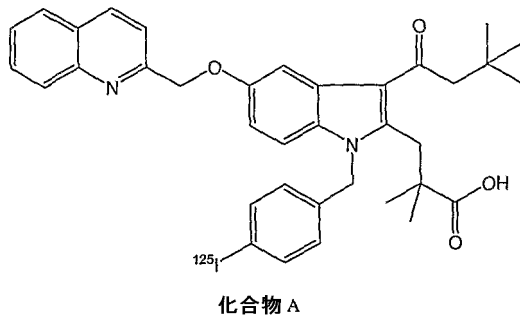
40

【 0 3 4 8 】

F L A P 結 合 ア ッ セ イ

【 0 3 4 9 】

## 【化 1 1 6】



10

## 【0350】

ヒト白血球  $10,000 \times g$  上清 (1) 由来の  $100,000 \times g$  ペレットが FLAP のソースである。 $100,000 \times g$  ペレット膜をトリス - トウインアッセイ緩衝液 ( $100 \text{ mM}$  トリス HCl ( $\text{pH} 7.4$ ),  $140 \text{ mM}$  NaCl,  $2 \text{ mM}$  EDTA,  $0.5 \text{ mM}$  ジチオトレイトール,  $5\%$  グリセロール,  $0.05\%$  トウイン 20) 中に再懸濁して、 $50 \sim 150 \mu\text{g}/\text{mL}$  の最終タンパク質濃度とした。膜懸濁液のアリコート ( $100 \mu\text{L}$ ) を、 $100 \mu\text{L}$  のトリス - トウインアッセイ緩衝液、 $5 \mu\text{L}$  の MeOH : アッセイ緩衝液 (1 : 1) 中  $30,000 \text{ cpm}$  の化合物 A、及びジメチルスルホキシド中  $2 \mu\text{L}$  のジメチルスルホキシドまたは競合剤 (すなわち、試験対象の化合物) を収容している  $12 \text{ mm} \times 75 \text{ mm}$  ポリプロピレンチューブ中に添加した。非特異的結合を調べるために化合物 B (最終濃度  $10 \mu\text{M}$ ) を使用した。室温で 20 分間インキュベートした後、チューブの内容物を冷  $0.1 \text{ M}$  トリス HCl ( $\text{pH} 7.4$ )、 $0.05\%$  トウイン 20 洗浄緩衝液で  $4 \text{ mL}$  に希釈し、膜を洗浄緩衝液に予め浸漬させた GFB フィルターを用いて濾過することにより集めた。チューブ及びフィルターを冷洗浄緩衝液の  $2 \times 4 \text{ mL}$  アリコートで濯いだ。フィルターを、シンチレーション計数により放射能を測定するために  $12 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm}$  ポリスチレンチューブに移した。

20

## 【0351】

特異的結合は、総結合から非特異的結合を差し引いた値として定義される。総結合は競合剤の非存在下で膜に結合した化合物 A であった。非特異的結合は  $10 \mu\text{M}$  の化合物 B の存在下で結合した化合物 A であった。化合物 A の製造は以下の参考文献 1 に記載されている。 $\text{IC}_{50}$  値は、実験データのコンピュータ分析 (以下の参考文献 2 参照) により得た。本発明の代表的試験化合物は  $1 \mu\text{M}$  未満の  $\text{IC}_{50}$  を有していると測定され、好ましい化合物の  $\text{IC}_{50}$  は  $< 200 \text{ nM}$  であった。

30

## 【0352】

## 参考文献

1. S. Charleson, P. Prast, S. Leger, J. W. Gillard, P. J. Vickers, J. A. Mancini, P. Charleson, J. Guay, A. W. Ford-Hutchinson 及び J. F. Evans, "Characterization of a 5-lipoxygenase-activating protein binding assay: correlation of affinity for 5-lipoxygenase-activating protein with leukotriene synthesis inhibition", Mol. Pharmacol., 41: 873 - 879 (1992);

40

2. G. A. McPherson による Kinetic, EBDA, Ligand, Lowry: A collection of Radioligand Binding Analysis Programs, Elsevier-BIOSOFT.

## 【0353】

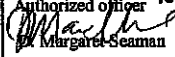
本発明を特定の具体的実施態様を参照して説明してきたが、多数の代替実施態様は本明細書に記載されている教示内容から当業者に自明である。本明細書中に引用されている特

50

許明細書、特許出願明細書及び特許出願公開明細書のすべてが援用により本明細書に含まれる。



## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US06/07717
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: A61K 31/47(2006.01),31/66(2006.01),31/501: C07D 215/12,471/00,471/02  USPC: 514/145,251,314;546/176 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/145, 251, 314; 546/176		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,691,351 A (KOLASA et al) 25 November 1997 (25.11.1997), claims.	1-20
A	US 5,216,052 A (NESVADBA et al) 1 June 1993 (01.06.1993), claims.	1-20
A	US 6,756,400 A (CHINN et al) 29 June 2004 (29.06.2004), claims.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 22 June 2006 (22.06.2006)		Date of mailing of the international search report 21 JUL 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  Margaret Scaman Telephone No. 703-308-1235

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</b>		C 0 7 D 487/04	1 4 5	4 C 0 8 6
<b>C 0 7 D 513/04 (2006.01)</b>		C 0 7 D 513/04	3 3 1	4 H 0 3 9
<b>C 0 7 D 498/04 (2006.01)</b>		C 0 7 D 498/04	1 0 3	
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/4439		
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/4709		
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/5377		
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/506		
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/519		
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>		A 6 1 K 45/00		
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>		A 6 1 P 29/00		
<b>A 6 1 K 31/47 (2006.01)</b>		A 6 1 P 9/10		
<b>C 0 7 D 215/14 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/47		
<b>C 0 7 B 61/00 (2006.01)</b>		C 0 7 D 215/14		
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>		C 0 7 B 61/00	3 0 0	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 11/00		
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>		A 6 1 P 11/06		
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 37/08		
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 17/00		
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 27/02		
<b>A 6 1 P 1/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 19/02		
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 1/00		
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>		A 6 1 P 9/00		
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>		A 6 1 P 9/12		
<b>A 6 1 P 25/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 13/12		
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/06		
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/04		
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>		A 6 1 P 1/16		
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 37/06		
		A 6 1 P 35/02		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100140523

弁理士 渡邊 千尋

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

- (74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 アームストロング, ヘレン・エム  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 チャン, リンダ・エル  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 フルネット, リシャール  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウェイ・16711
- (72)発明者 マクドナルド, ドワイト  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウェイ・16711
- (72)発明者 オーケイ, ヒュン・オー  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 テリアン, ミツシエル  
カナダ国、ケベック・アシユ・9・アシユ・3・エル・1、カークランド、トランス・カナダ・ハイウェイ・16711
- (72)発明者 ウージャインウオーラ, フェローズ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

## F ターム(参考) 4C031 CA01

4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF02 GG01 HH04  
 4C063 AA01 BB07 BB08 CC14 CC25 CC29 CC41 CC42 CC52 CC58  
 CC62 CC67 DD12 DD14 EE01  
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16 DD05 EE03 EE13 FF05 GG01  
 HH02 HH07 UU01  
 4C084 AA19 MA02 ZA451 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC42 BC60 BC62 BC71 BC73 BC84  
 BC85 CB05 CB22 CB27 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA02  
 MA05 NA14 ZA08 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59  
 ZA62 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB27  
 ZC41  
 4H039 CA20 CA41 CA62 CD20 CJ90