

(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2007-505931

(P2007-505931A)

(43) 公表日 平成19年3月15日(2007.3.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 233/43 (2006.01)</b>	C O 7 C 233/43	4 C O 3 1
<b>A61K 31/4704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4704	4 C O 8 6
<b>A61K 31/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/16	4 C 2 0 6
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	4 H O 0 6
<b>A61P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-527127 (P2006-527127)	(71) 出願人	500154711 セラヴァンス インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80 サウス サン フランシスコ ゲー トウェイ ブルバード 901
(86) (22) 出願日	平成16年9月21日 (2004. 9. 21)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月20日 (2006. 3. 20)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/030833	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02005/030678	(72) 発明者	リンセル, マーティン エス. アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 02, サン マテオ, イースト 16 ティーエイチ アベニュー 602 最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成17年4月7日 (2005. 4. 7)		
(31) 優先権主張番号	60/505, 685		
(32) 優先日	平成15年9月22日 (2003. 9. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 アミノ置換エチルアミノβ2アドレナリン作動性レセプターアゴニスト

## (57) 【要約】

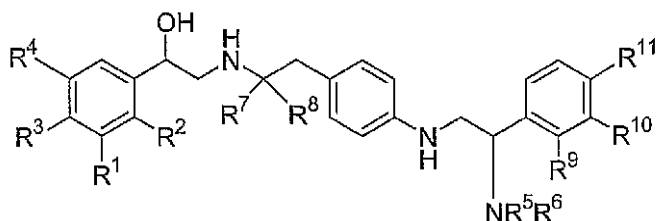
本発明は、新規  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニスト化合物を提供する。本発明はまた、そのような化合物を含む薬学的組成物、 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連する疾患を処置するためにそのような化合物を使用する方法、ならびにそのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体を提供する。本発明の化合物は、強力かつ選択的な  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストであることが見出されている。さらに、本発明の化合物は、驚くべきかつ予想外の作用の長い持続時間を有することが見出されており、この長い持続時間は一日一回またはさらに少ない頻度の投薬を可能にする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物：

## 【化 1】



(I)

10

あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体であって、  
ここで、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、  
-  $CH_2OH$  および -  $NHCHO$  から選択されるか、または一緒にして考えられる  $R^1$  および  $R^2$  は、  
-  $NHC(=O)CH=CH-$ 、-  $CH=CHC(=O)NH-$ 、-  $NHC(=O)S-$  もしくは -  $SC(=O)NH-$  であり；

20

$R^5$  および  $R^6$  の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、-  $C(=O)R^d$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルは、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-  $OR^a$  および -  $NR^bR^c$  から独立して選択される 1 以上の置換基で置換され、各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、必要に応じて、-  $OR^a$  および -  $NR^bR^c$  から独立して選択される 1 以上の置換基で置換されるか、あるいは

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5 ~ 7 個の環原子を有する複素環を形成し、該環は、必要に応じて、酸素、窒素および硫黄から独立して選択されるさらなるヘテロ原子を含み、硫黄は、必要に応じて、1 または 2 個の酸素で置換され；

30

$R^7$  および  $R^8$  の各々は、独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、アリール、ハロ、-  $OR^a$  および -  $NR^bR^c$  から選択され；

$R^d$  は、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、必要に応じて、-  $OR^a$ 、-  $NR^bR^c$ 、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換され；  
そして

$R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルである

化合物。

## 【請求項 2】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の各々が、独立して、水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、  
-  $CH_2OH$  および -  $NHCHO$  から選択されるか、または一緒にして考えられる  $R^1$  および  $R^2$  が、  
-  $NHC(=O)CH=CH-$  もしくは -  $CH=CHC(=O)NH-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 3】

$R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、各々水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

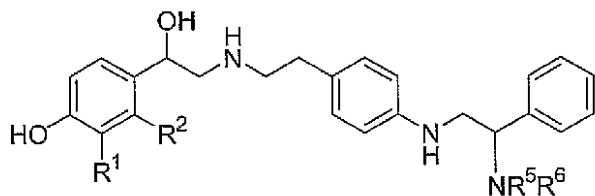
## 【請求項 4】

$R^7$  および  $R^8$  が、各々水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

式 (II) の化合物：

## 【化 2】



(II)

10

である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体であって、

ここで、

$R^1$  は、 $-CH_2OH$  または  $-NHCHO$  であり、そして  $R^2$  は水素であるか、または一緒にして考えられる  $R^1$  および  $R^2$  は、 $-NHC(=O)CH=CH-$  もしくは  $-CH=CHC(=O)NH-$  であり；

$R^5$  および  $R^6$  の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択され、各  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルは、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から独立して選択される 1 以上の置換基で置換され、各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、必要に応じて、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から独立して選択されるか、あるいは

20

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5 ~ 7 個の環原子を有し、かつ酸素、窒素および硫黄から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、硫黄は、必要に応じて 1 または 2 個の酸素で置換され；そして

各  $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルである化合物。

## 【請求項 6】

$R^5$  および  $R^6$  の各々が、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは、必要に応じて、ヘテロシクリル、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から選択される 1 以上の置換基で置換されるか、または  $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合する窒素原子と一緒に、5 ~ 7 個の環原子を有し、かつ酸素、窒素および硫黄から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む複素環を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

## 【請求項 7】

$R^5$  および  $R^6$  の各々が、独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、各  $C_{1-3}$  アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシ、アミノ、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される 1 つの置換基で置換されるか、または  $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合する窒素原子と一緒に、モルホリニル環もしくはピペリジニル環を形成する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 8】

$R^5$  および  $R^6$  の各々が、独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

ヒドロキシル基を有するアルキレン炭素における立体化学が (R) である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

以下：

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ )

50

フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 オン;

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

10

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

20

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド; および

30

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

これらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物および立体異性体から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

以下:

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

40

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミド;

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン;

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]

50

ホルムアミド；

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；および

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド；ならびに

それらの薬学的に受容可能な塩および溶媒和物および立体異性体から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

結晶性の N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミドヒドロクロリド。

【請求項 13】

治療有効量の請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 14】

前記組成物が、治療有効量の 1 以上の他の治療剤をさらに含む、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記他の治療剤が、コルチコステロイド、抗コリン作用薬または P D E 4 インヒビターである、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、吸入による投与のために処方される、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と、1 以上の他の治療剤とを含む、組み合わせ。

【請求項 18】

前記他の治療剤が、コルチコステロイド、抗コリン作用薬または P D E 4 インヒビターである、請求項 17 に記載の組み合わせ。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と、プロピオン酸フルチカゾン、6 , 9 - ジフルオロ - 17 - [ ( 2 - フラニルカルボニル ) オキシ ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステルおよび 6 , 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1 , 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - ( 2 - オキソ - テトラヒドロフラン - 3 S - イル ) エステルからなる群より選択される化合物とを含む、組み合わせ。

【請求項 20】

2 アドレナリン作動性レセプター活性に関連する疾患または状態を有する哺乳動物を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 21】

前記疾患または状態が、肺疾患または肺の状態である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記肺疾患および肺の状態が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記疾患または状態が、早期陣痛、神経障害、心臓の障害および炎症からなる群より選択

10

20

30

40

50

される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

治療有効量の 1 以上の他の治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

前記他の治療剤が、コルチコステロイド、抗コリン作用薬または PDE4 インヒビターである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記方法が、吸入により前記薬学的組成物を投与する工程を包含する、請求項 20 に記載の方法。

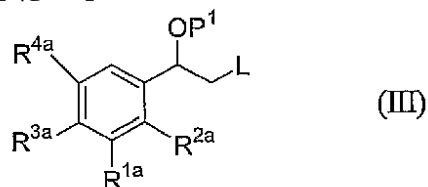
10

【請求項 27】

式 (I) の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、以下：

式 (III) の化合物：

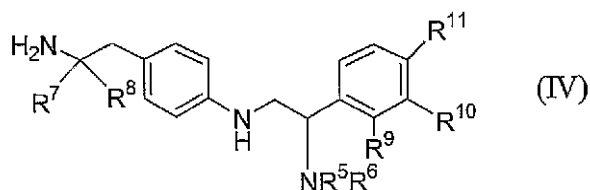
【化 3】



20

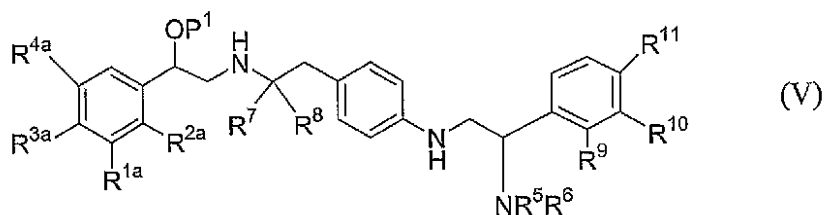
と式 (IV) の化合物：

【化 4】



とを反応させて、式 (V) の化合物：

【化 5】



30

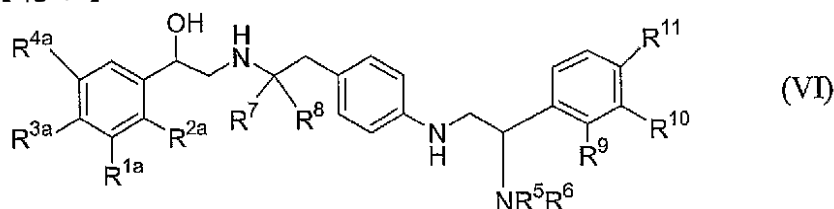
を提供する工程であって、

ここで、P<sup>1</sup> は、ヒドロキシ保護基であり、L は脱離基であり、R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup> および R<sup>4a</sup> の各々は、独立して、請求項 1 における R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> と同一であるように規定されるかまたは -OP<sup>2</sup> であり、P<sup>2</sup> は、ヒドロキシ保護基であり、ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、請求項 1 のように規定される、工程；

40

保護基 P<sup>1</sup> を除去して、式 (VI) の化合物：

## 【化 6】



を提供する工程；ならびに

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$  または  $R^{4a}$  のうちのいずれかが  $-OP^2$  である場合、保護基  $P^2$  を除去して、式 (I) の化合物、あるいはその塩または立体異性体を提供する工程を包含する、プロセス。

10

## 【請求項 28】

請求項 27 に記載のプロセスによって調製される、生成物。

## 【請求項 29】

治療において使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 30】

医薬の製造のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【請求項 31】

前記医薬は、 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連する哺乳動物における疾患または状態を処置するためのものである、請求項 30 に記載の使用。

20

## 【請求項 32】

前記疾患または状態が、肺疾患または肺の状態である、請求項 31 に記載の使用。

## 【請求項 33】

前記肺疾患および肺の状態が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、請求項 32 に記載の使用。

## 【請求項 34】

前記医薬が、吸入によって投与するために適切である、請求項 31 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 35】

生物学的システムまたは生物学的サンプルにおける  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターを作用させる方法であって、該方法は、 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターを含む生物学的システムまたは生物学的サンプルを、 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターを作用させる量の請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物に接触させる工程を包含する、方法。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(発明の分野)

本発明は、新規  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストに関する。本発明はまた、このような化合物を含む薬学的組成物、 $\beta_2$  アドレナリンレセプター活性に関連する疾患を処置するためにそのような化合物を使用する方法、ならびにこのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体に関する。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

(発明の背景)

$\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストは、喘息および慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および気腫を含む）のような肺疾患の処置に有効な薬剤として認識される。 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストはまた、早期陣痛を処置するために有用であり、そして神経障害および心臓障害を処置するために潜在的に有用である。特定の  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストを用いて達成された成功にもかかわらず、現在の薬剤は、望ましい作用の持続時間、効力、選択性および/または発現に満たない。従って、

50

改善された特性（例えば、改善された作用の持続時間、効力、選択性および/または発現）を有する新しい  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストに対する必要性が存在する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

（発明の要旨）

本発明は、 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニスト活性を有する新規化合物を提供する。他の特性のうち、本発明の化合物は、強力かつ選択的な  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストであることが見出されている。さらに、本発明の化合物は、驚くべきかつ予想外の作用の長い持続時間を有することが見出されており、この長い持続時間は一日一回またはさらに少ない頻度の投薬を可能にする。

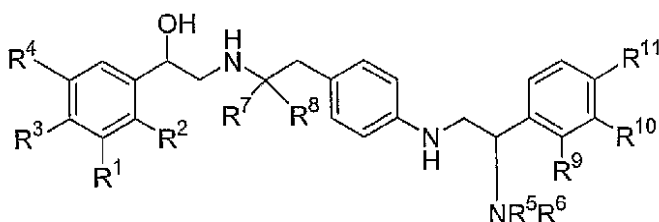
10

【0004】

従って、本発明は、式(I)の化合物：

【0005】

【化7】



20

(I)

あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を提供し、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、 $-CH_2OH$  および  $-NHCHO$  から選択されるか、または一緒にして考えられる  $R^1$  および  $R^2$  は、 $-NHC(=O)CH=CH-$ 、 $-CH=CHC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)S-$  もしくは  $-SC(=O)NH-$  であり；

30

$R^5$  および  $R^6$  の各々は、独立して、水素、 $C_1-6$  アルキル、 $-C(=O)R^d$ 、 $C_2-6$  アルケニル、 $C_2-6$  アルキニルおよび  $C_3-6$  シクロアルキルであり、各  $C_1-6$  アルキル、 $C_2-6$  アルケニル、 $C_2-6$  アルキニルおよび  $C_3-6$  シクロアルキルは、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から独立して選択される1以上の置換基で置換され、各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、必要に応じて、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から独立して選択される1以上の置換基で置換されるか、あるいは

$R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5~7個の環原子を有する複素環を形成し、該環は、必要に応じて、酸素、窒素および硫黄から独立して選択されるさらなるヘテロ原子を含み、硫黄は、必要に応じて、1または2個の酸素で置換され；

40

$R^7$  および  $R^8$  の各々は、独立して、水素または  $C_1-6$  アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  の各々は、独立して、水素、 $C_1-6$  アルキル、アリール、ハロ、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から選択され；

$R^d$  は、水素または  $C_1-3$  アルキルであり、必要に応じて、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される1以上の置換基で置換され；そして

$R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素または  $C_1-3$  アルキルである。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。本発明はさらに、本発明の化合物と1以上の他の治療剤とを含む組み合わせ

50



、ならびにそのような組み合わせを含む薬学的組成物を提供する。

【0007】

本発明はまた、哺乳動物において  $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連する疾患または状態（例えば、肺疾患（例えば、喘息または慢性閉塞性肺疾患）、早期陣痛、神経障害、心臓障害または炎症）を処置する方法を提供し、この方法は、哺乳動物に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。本発明はさらに、処置方法を提供し、その方法は、治療有効量の本発明の化合物と1以上の他の治療剤との組み合わせを投与する工程を包含する。

【0008】

本発明はまた、哺乳動物において  $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関係する疾患または状態を処置する方法を提供し、その方法は、哺乳動物に治療有効量の本発明の薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0009】

本発明の化合物は、研究用のツールとして（すなわち、生物学的システムまたは生物学的サンプルを研究するためか、あるいは新しい  $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニストを発見するために）使用され得る。従って、その方法局面の1つでは、本発明は、生物学的システムまたは生物学的サンプル中で  $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプターを作動させる方法に関し、その方法は、 $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプターを含む生物学的システムまたは生物学的サンプルを、 $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプターを作動させる量の式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物もしくは立体異性体と接触させる工程を包含する。

20

【0010】

別の異なる局面において、本発明はまた、本明細書中に記載されるような合成プロセスおよび中間体を提供し、これらは、本発明の化合物を調製するために有用である。

【0011】

本発明はまた、医学的治療で使用するための、本明細書中に記載されるような本発明の化合物、ならびに哺乳動物において  $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連する疾患または状態（例えば、肺疾患（例えば、喘息または慢性閉塞性肺疾患）、早期陣痛、神経障害、心臓障害または炎症）を処置するための処方物または医薬の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

（発明の詳細な説明）

本発明は、式(I)の新規アミノ置換エチルアミノ  $\alpha_2$  アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を提供する。ラジカル、置換基および範囲に対する以下の例示的かつ好ましい値は、例示のみのためであり、これらは、ラジカルおよび置換基に対する他の規定値または他の規定範囲内の値を除外しない。

【0013】

$R^1$  についての特定の値の例は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$  および  $-\text{NHCHO}$  であり、クロロ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$  および  $-\text{NHCHO}$  が挙げられる。

40

【0014】

$R^1$  に対する別の特定の値は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$  または  $-\text{NHCHO}$  である。

【0015】

$R^2$  に対する特定の値は、水素である。

【0016】

$R^1$  および  $R^2$  に対する特定の値は、一緒にして考えられる  $R^1$  および  $R^2$  であり、それは、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$  である。

【0017】

$R^3$  に対する特定の値の例は、ヒドロキシおよびアミノである。

50

## 【0018】

R<sup>4</sup> に対する特定の値の例は、水素およびハロゲンであり、水素およびクロロゲンが挙げられる。

## 【0019】

式(I)の化合物の1つの群は、R<sup>1</sup>が-NHCHOであり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、そしてR<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が各々水素である化合物である。

## 【0020】

式(I)の化合物の別の群は、一緒にして考えられるR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が-NHC(=O)CH=CH-または-CH=CHC(=O)NH-であり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、そしてR<sup>4</sup>が水素である化合物である。

10

## 【0021】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>に対する別の特定の値は、R<sup>1</sup>が-CH<sub>2</sub>OHであり、R<sup>3</sup>がヒドロキシであり、そしてR<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>が各々水素である。

## 【0022】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>に対するさらに別の特定の値は、R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>がクロロゲンであり、R<sup>3</sup>がアミノであり、そしてR<sup>2</sup>が水素である。

## 【0023】

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>に対する特定の値の例は、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキルから選択され、ここで、各C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルは、必要に応じて、ヘテロシクリル、-OR<sup>a</sup>および-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>から独立して選択される1以上の置換基で置換される。R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の他の例は、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がそれらが結合する窒素原子と一緒に、5~7個の環原子を有しかつ酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む複素環を形成する。

20

## 【0024】

1つの実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々独立して、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり、ここで、各C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルは、必要に応じて、ヒドロキシル、アミノ、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される1つの置換基で置換される。別の実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合する窒素原子と一緒に、モルホリニル環またはピペリジニル環を形成する。

## 【0025】

さらに別の実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、各々独立して、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルである。

30

## 【0026】

R<sup>7</sup>に対する特定の値は、水素である。

## 【0027】

R<sup>8</sup>に対する特定の値は、水素である。

## 【0028】

R<sup>9</sup>に対する特定の値の例は、水素、ハロゲンおよび-OR<sup>a</sup>であり、R<sup>a</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルである。

## 【0029】

R<sup>9</sup>に対する特定の値の別の例は、ヒドロキシおよびメトキシである。

40

## 【0030】

R<sup>9</sup>に対する別の特定の値は、水素である。

## 【0031】

R<sup>10</sup>に対する特定の値の例は、水素、ハロゲンおよび-OR<sup>a</sup>であり、R<sup>a</sup>は、R<sup>a</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルである。

## 【0032】

R<sup>10</sup>に対する特定の値の別の例は、ヒドロキシおよびメトキシである。

## 【0033】

R<sup>10</sup>に対する別の特定の値は、水素である。

50

## 【0034】

$R^{11}$  に対する特定の値の例は、水素、ハロおよび  $-OR^a$  であり、 $R^a$  は、 $R^a$  は、水素または  $C_{1-3}$  アルキルである。

## 【0035】

$R^{11}$  に対する特定の値の別の例は、ヒドロキシおよびメトキシである。

## 【0036】

$R^{11}$  に対する別の特定の値は、水素である。

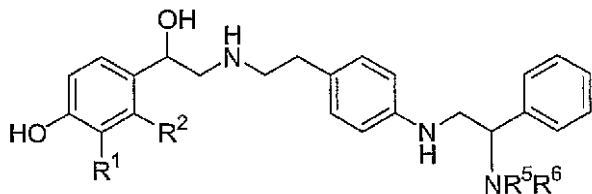
## 【0037】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)の化合物：

## 【0038】

10

## 【化8】



(II)

20

あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体であり、ここで、

$R^1$  は、 $-CH_2OH$  または  $-NHCHO$  であり、そして  $R^2$  は水素であるか、または一緒にして考えられる  $R^1$  および  $R^2$  は、 $-NHC(=O)CH=CH-$  もしくは  $-CH=CHC(=O)NH-$  であり；

$R^5$  および  $R^6$  の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択され、各  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルは、必要に応じて、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から独立して選択される1以上の置換基で置換され、各アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、必要に応じて、 $-OR^a$  および  $-NR^bR^c$  から独立して選択されるか、ある

30

いは  $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する窒素原子と一緒に、5~7個の環原子を有し、かつ酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含む複素環を形成し、硫黄は、必要に応じて1または2個の酸素で置換され；そして

各  $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  は、独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルである。

## 【0039】

式(II)の化合物の1つの群は、 $R^5$  および  $R^6$  の各々が独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルから選択される化合物であって、各  $C_{1-6}$  アルキルが、必要に応じてヘテロシクリル、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$  から独立して選択される1以上の置換基で置換される化合物か、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  がそれらが結合する窒素原子と一緒に、5~7個の環原子を有しかつ酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1~2個のヘテロ原子を含む複素環を形成する化合物である。

40

## 【0040】

式(II)の化合物の別の群では、 $R^5$  および  $R^6$  の各々が独立して、水素または  $C_{1-3}$  アルキルであり、ここで各  $C_{1-3}$  アルキルが、必要に応じて、ヒドロキシ、アミノ、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される1つの置換基で置換されるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  がそれらが結合する窒素原子と一緒に、モルホリニル環またはピペリジニル環を形成する。式(II)のさらに別の群では、 $R^5$  および  $R^6$  の各々が水素または  $C_{1-3}$  アルキルである。

## 【0041】

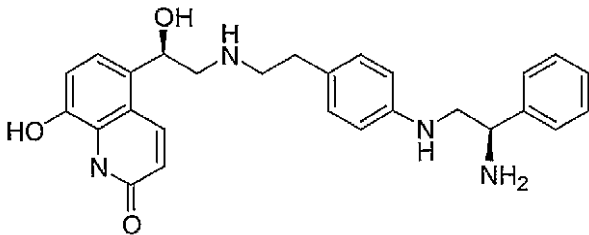
50

以下の化合物について特に言及がなされ得る：

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシ - エチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン：

【 0 0 4 2 】

【 化 9 】



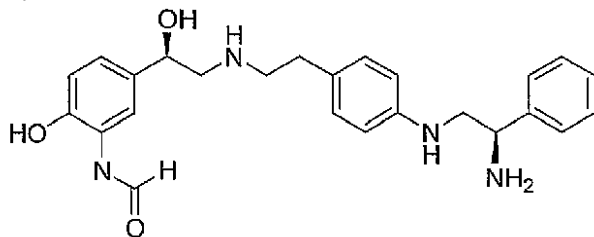
10

；

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド：

【 0 0 4 3 】

【 化 1 0 】



20

；

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシ - エチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 オン；

30

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド；

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド；

40

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] - ホルムアミド；

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン；

5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H -

50

キノリン - 2 - オン ;

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド ; および

N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] - ホルムアミド ;

ここで、化学命名法は、MDL Information Systems, GmbH (Frankfurt, Germany) によって提供されるように、自動命名プログラム AutoNom の化学命名法に従う。

10

【 0 0 4 4 】

上で示されるように、本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を含む。従って、本発明は、他に示されない限り、このような異性体のラセミ混合物、純粋な立体異性体（すなわち、個々の鏡像異性体またはジアステレオマー）、および立体異性体に富む混合物を包含する。特定の立体異性体が表示される場合、他に示されない限り、微量の他の立体異性体の本発明の組成物中に存在し得、ただし、そのような他の異性体の存在によって全体としてのその組成物の有用性はなくなることが当業者により理解される。

【 0 0 4 5 】

特に、本発明の化合物は、ヒドロキシ基が結合する式 ( I ) および式 ( I I ) のアルケン炭素において、キラル中心を含む。立体異性体の混合物が使用される場合、ヒドロキシ基を有するキラル中心において ( R ) 配向を有する立体異性体の量について、対応する ( S ) 立体異性体の量よりも多いことが有利である。同じ化合物の立体異性体を比較する場合、( R ) 立体異性体が ( S ) 立体異性体を上回るのが好ましい。

20

【 0 0 4 6 】

( 定義 )

本発明の化合物、組成物および方法を記載する場合、以下の用語は、他に示されない限り、以下の意味を有する。

【 0 0 4 7 】

用語「アルキル」は、一価の飽和炭化水素基を意味し、これは、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組み合わせであり得る。代表的なアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシルなどが挙げられる。

30

【 0 0 4 8 】

炭素原子の特定の数が、本明細書中で使用される特定の用語に対して意図される場合、その炭素原子の数は、その用語の前に示される。例えば、用語「C<sub>1-6</sub>アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。

【 0 0 4 9 】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合（代表的には、1または2個の炭素 - 炭素二重結合）を含む一価の不飽和炭化水素基を意味し、これは、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組み合わせであり得る。代表的なアルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブタ - 2 - エニル、n - ペンタ - 2 - エニル、n - ヘキサ - 2 - エニル、n - ヘプタ - 2 - エニル、n - オクタ - 2 - エニル、n - ノナ - 2 - エニル、n - デカ - 4 - エニル、n - デカ - 2, 4 - ジエニルなどが挙げられる。

40

【 0 0 5 0 】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合（代表的には、1つの炭素 - 炭素三重結合）を含む一価の不飽和炭化水素基を意味し、これは、直鎖もしくは分枝鎖またはそれらの組み合わせであり得る。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロパルギル、ブタ - 2 - イニルなどが挙げられる。

【 0 0 5 1 】

50

用語「シクロアルキル」は、一価の飽和炭素環式基を意味し、これは、単環式または多環式であり得る。代表的なシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

【0052】

用語「アリアル」は、単一の環（すなわち、フェニル）または縮合環（すなわち、ナフタレン）を有する一価の芳香族炭化水素を意味する。他に示されない限り、そのようなアリアル基は、代表的には、6～10個の炭素環原子を含む。代表的なアリアル基としては、例えば、フェニルおよびナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イルなどが挙げられる。

10

【0053】

用語「ヘテロアリアル」は、単一の環または2つの縮合環を有しかつその環中に窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（代表的には、1～3個のヘテロ原子）を含む一価の芳香族基を意味する。他に示されない限り、そのようなヘテロアリアル基は、代表的には、5～10個の原子の全環原子を含む。代表的なヘテロアリアル基としては、例えば、ピロリル（pyrrolyl）イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル（もしくは同等に、ピリジニル）、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリル、インドリル、イソキノリルなどが挙げられ、結合点は、任意の利用可能な炭素環原子または窒素環原子である。

20

【0054】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環（heterocyclic ring）」は、一価の飽和もしくは部分不飽和の環式非芳香族基を意味し、これは、単環式または多環式（すなわち、縮合または架橋）であり得、そして窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（代表的には、1～3個のヘテロ原子）を含む。他に示されない限り、そのようなヘテロシクリル基は、代表的には、5～10個の全環原子を含む。代表的なヘテロシクリル基としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、インドリン-3-イル、2-イミダゾリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、キヌクリジニルなどが挙げられる。

30

【0055】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードを意味する。

【0056】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$  を意味する。

【0057】

用語「治療有効量」は、処置を必要とする患者に投与される場合、処置を行うのに十分な漁を意味する。

【0058】

用語「処置（treatment）」は、本明細書中で使用される場合、患者（例えば、哺乳動物（特に、ヒト））における疾患または病状の処置を意味し、処置は、以下：

40

（a）疾患または病状の発症を予防すること（すなわち、患者の予防的処置）；

（b）疾患または病状を改善すること（すなわち、患者において疾患または病状を排除させるか、または疾患または病状の退行を生じさせること）；

（c）疾患または病状を抑制すること（すなわち、患者における疾患または病状の進展を遅延または停止させること）；あるいは

（d）患者における疾患または病状の症状を軽減すること。

【0059】

句「 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連する疾患または状態」としては、現

50

在  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連することが認められるか、または将来的に  $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプター活性に関連することが見出されるすべての疾患状態 (disease state) および/または状態 (condition) が挙げられる。そのような疾患状態としては、喘息および慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎および気腫を含む) のような肺疾患、ならびに神経障害および心臓障害が挙げられるが、これらに限定されない。 $\beta_2$  アドレナリン作動性レセプター活性はまた、早期陣痛と関連すること (米国特許第 5, 872, 126 号を参照のこと)、および炎症のいくつかの型と関連すること (国際特許出願公開第 WO 99 / 30703 号および米国特許第 5, 290, 815 号を参照のこと) が公知である。

【0060】

用語「薬学的に受容可能な塩」は、患者 (例えば、哺乳動物) への投与のために利用可能な塩基または酸から調製される塩を意味する。そのような塩は、薬学的に受容可能な無機塩基または有機塩基および薬学的に受容可能な無機酸または有機酸由来であり得る。

【0061】

薬学的に受容可能な酸に由来する塩としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、キシナホイン酸 (xinafoic acid) (1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸) などが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましいのは、フマル酸、臭化水素酸、塩酸、酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、キシナホイン酸および酒石酸に由来する塩である。

【0062】

薬学的に受容可能な無機塩基に由来する塩としては、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、亜マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などが挙げられる。特に好ましいのは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。薬学的に受容可能な有機塩基に由来する塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン (置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミンなどを含む) (例えば、アルギニン、ベタイン、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 (hydrabamine)、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン (piperazine)、ピペラジン (piperadine)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、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、トロメタミンなど) の塩が挙げられる。

【0063】

用語「溶媒和物」は、溶質 (すなわち、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩) のうちの 1 以上の分子と、溶媒のうちの 1 以上の分子とによって形成される複合体または凝集体を意味する。そのような溶媒和物は、代表的には、実質的に溶質と溶媒との固定したモル比を有する結晶性固体である。代表的な溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【0064】

用語「あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体」は、塩、溶媒和物または立体異性体についてのすべての順列 (例えば、式 (I) の化合物の立体異性体の薬学的に受容可能な塩の溶媒和物) を包含することが意図されることが理解される。

【0065】

10

20

30

40

50

用語「脱離基」は、置換反応（例えば、求核置換反応）において別の官能基または原子によって置換され得る官能基または原子を意味する。例えば、代表的な脱離基としては、クロロ基、プロモ基およびヨード基；スルホン酸エステル基（例えば、メシレート、トシレート、プロシレート、ノシレートなど）；ならびにアシルオキシ基（例えば、アセトキシ、トリフルオロアセトキシなど）が挙げられる。

**【0066】**

用語「アミノ保護基」は、アミノ窒素における望ましくない反応を防ぐために適切な保護基を意味する。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル；アシル基（例えば、アセチルのようなアルカノイル基）；アルコキシカルボニル基（例えば、tert-ブトキシカルボニル（Boc））；アリールメトキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）および9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc））；アリールメチル基（例えば、ベンジル（Bn）、トリチル（Tr）および1,1-ジ-（4'-メトキシフェニル）メチル）；シリル基（例えば、トリメチルシリル（TMS）およびtert-ブチルジメチルシリル（TBS））などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

**【0067】**

用語「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ基における望ましくない反応を防ぐために適切な保護基を意味する。代表的なヒドロキシ保護基としては、アルキル基（例えば、メチル、エチルおよびtert-ブチル）；アシル基（例えば、アセチルのようなアルカノイル基）；アリールメチル基（例えば、ベンジル（Bn）、p-メトキシベンジル（PMB）、9-フルオレニルメチル（Fm）およびジフェニルメチル（ベンズヒドリル、DPM））；シリル基（例えば、トリメチルシリル（TMS）およびtert-ブチルジメチルシリル'（TBS））などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

**【0068】**

（一般的な合成手順）

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。本発明の特定の局面が、以下の式で示されるが、当業者は、本発明のすべての局面が、本明細書中に記載される方法あるいは当該分野で公知の他の方法、試薬および出発物質の説明に調製によりすべて調製され得ることを理解する。代表的または好ましいプロセス条件（すなわち、温度、モル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、他に示されない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒で変化し得るが、そのような条件は、慣用的な最適化手段によって当業者により決定され得る。

30

**【0069】**

さらに、当業者に明らかなように、従来の保護基は、特定の官能基に望ましくない反応が起こるのを防ぐために必要であり得る。特定の官能基に対して適切な保護基の選択、ならびに保護および脱保護に適切な条件は、当該分野で周知である。例えば、多くの保護基、ならびにそれらの導入および除去が、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley、New York（1999）、および本明細書中に引用される参考文献に記載されている。

40

**【0070】**

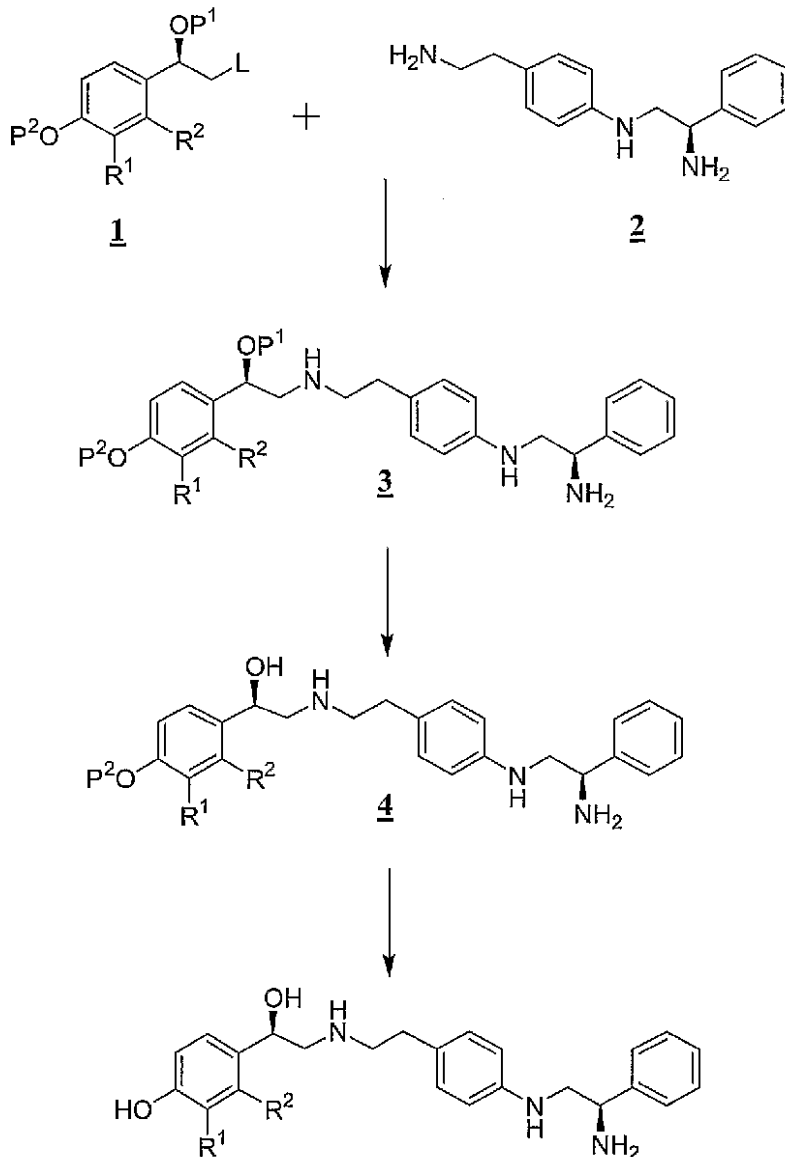
合成の1つの方法において、式（I）および（II）の化合物は、スキームAに示されるように合成される。（以下のスキームに示される置換基および変数は、他に示されない限り、先に提供される定義を有する。）

**【0071】**



## 【化 1 1】

## スキーム A



10

20

30

ここで、 $P^1$  は、ヒドロキシ保護基を表し、 $P^2$  は、ヒドロキシ保護基を表し、そして  $L$  は、プロモのような脱離基を表す。

## 【0072】

スキーム A に示されるように、式 1 の化合物は、まず、 $(R) - N^2 - [4 - (2 - \text{アミノエチル}) \text{フェニル}] - 1 - \text{フェニルエタン} - 1, 2 - \text{ジアミン}$  (2) と反応されて、式 3 の中間体を得られる。代表的には、この反応は、極性の非プロトン性溶媒中で、塩基の存在下、加熱しながら行われる。保護基  $P^1$  は、代表的には、シリル保護基であり、これは、代表的には、フッ化物試薬または酸試薬を用いて式 3 の中間体から除去されて、式 4 の中間体を得られる。保護基  $P^2$  は、代表的には、ベンジル保護基であり、これは、代表的には、パラジウム触媒または炭素触媒を用いる水素化によって式 4 の中間体から除去されて、生成物を得られる。

40

## 【0073】

本出願において記載される反応で使用される式 1 の化合物は、当該分野で公知の手順、ならびに例えば、米国特許第 6,653,323 号 B2 明細書および同第 6,670,376 号 B1 明細書（これらは、本明細書中に参考として援用される）、ならびに本明細書中の参考文献に記載される手順によって容易に調製される。中間体 2 は、容易に入手可能

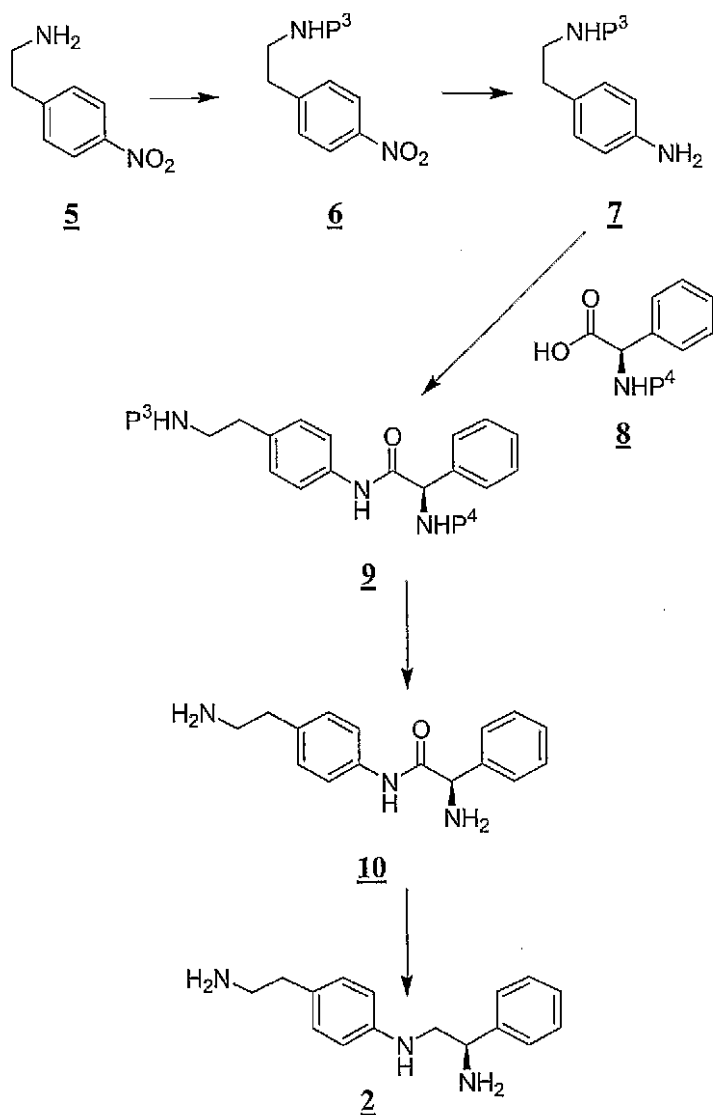
50

な出発物質から、例えば、スキーム B に示される手順によって調製される。

【 0 0 7 4 】

【 化 1 2 】

スキーム B



10

20

30

スキーム B において、 $P^3$  は、アミノ保護基を表し、そして  $P^4$  は、アミノ保護基を表す。

【 0 0 7 5 】

スキーム B に示されるように、保護基  $P^3$  は、2-(4-ニトロフェニル)エチルアミン 5 のアミノ窒素に付加されて、式 6 の中間体を得られる。保護基  $P^3$  は、代表的には、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基であり、これは、代表的には、塩基条件下でのジ-tert-ブチルジカーボネート ( $Boc_2O$ ) の反応によって付加される。中間体 6 は還元されて、式 7 の中間体を得られる。中間体 6 の還元は、代表的には、炭素触媒のパラジウムを用いる水素化によって行われる。中間体 7 のアミンは、保護されたフェニルグリシン 8 と結合されて、式 9 の中間体を得られる。中間体 7 と 8 との結合は、カップリング剤 (例えば、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド (EDC)) を用いて行われ得、触媒 (例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) または 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール水和物 (HOAT)) を使用し得る。中間体 9 は、代表的には、酸性条件下で脱保護されて、式 10 の中間体を得られ、これは、代表的には、ボラン還元を用いて還元されて、(R)-N<sup>2</sup>-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-フェニルエタン-1,2-ジアミン (2) が形

40

50

成される。

【0076】

中間体2の調製はさらに、以下の実施例1のa～eに記載される。

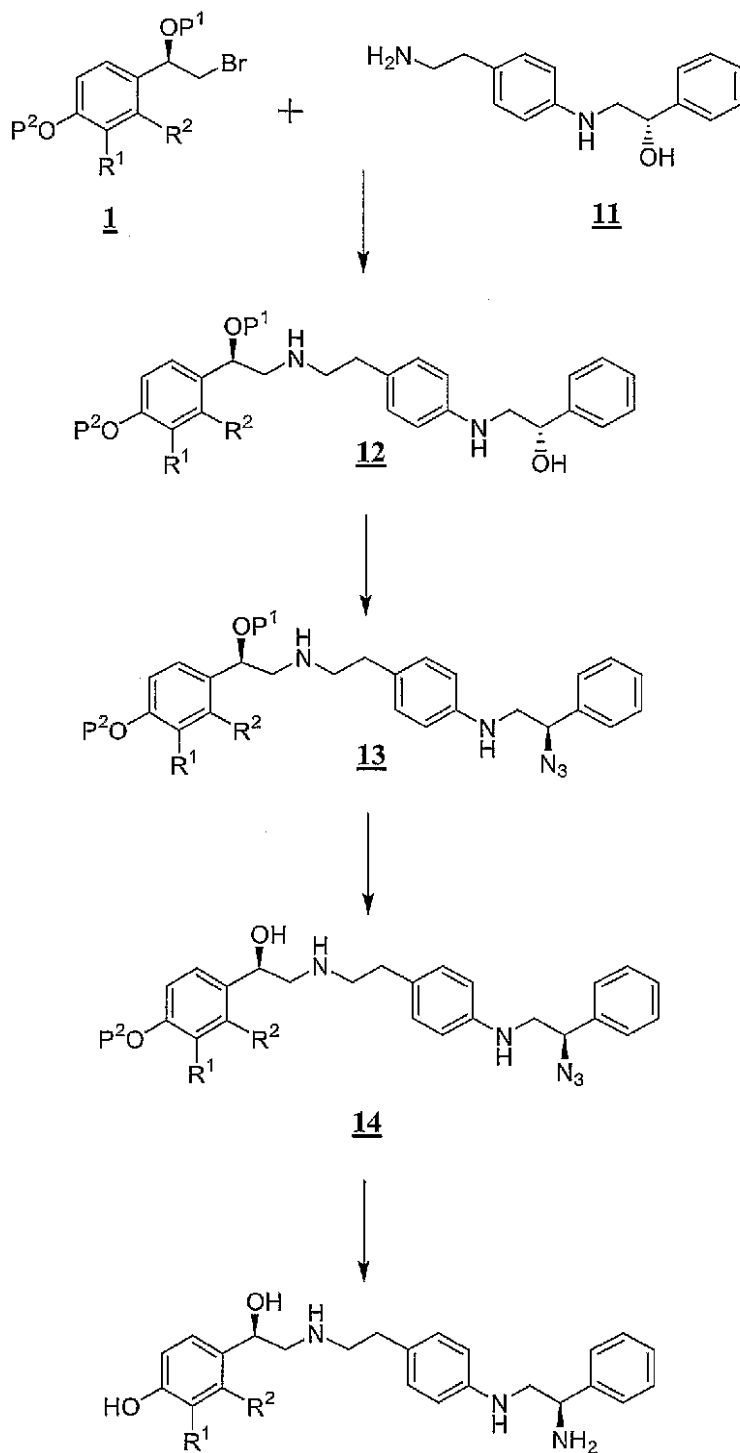
【0077】

あるいは、本発明の化合物は、スキームCに示されるように調製され得る。

【0078】

【化13】

スキーム C



スキームCに従って、中間体1は、(S)-2-[4-(2-アミノエチル)-フェニルアミノ]-1-フェニルエタノール(11)と結合されて、式12の中間体

。代表的には、この反応は、極性の非プロトン性溶媒中で、塩基の存在下、加熱しながら行われる。中間体 1 2 は、試薬（例えば、アルコールを脱離基に変換し、求核性のアジドアニオンを提供するジフェニルホスホリルアジド）と反応されて、式 1 3 の中間体を得られる。あるいは、二試薬系が使用されて、中間体 1 2 がアジド 1 3 に変換される。次いで、保護基 P<sup>1</sup>（代表的には、シリル保護基）が、代表的にはフッ化物試薬または酸試薬の使用によって除去されて、式 1 4 の中間体を得られる。この生成物は、P<sup>2</sup> が水素化によって除去される基（例えば、ベンジル）である場合、アジドの水素化と式 1 4 の中間体の保護基 P<sup>2</sup> の脱保護とを同時に行うことによって得られ得る。保護基 P<sup>2</sup> が水素化に対して不安定でない場合、さらなる脱保護工程が必要とされる。

【0079】

中間体 1 1 は、以下の実施例 3 の a に記載されるように、2 - (4 - アミノフェニル)エチルアミンとキラルのスチレンオキシドとの反応によって容易に調製される。

【0080】

本発明の代表的な化合物またはそれらに対する中間体を調製するための特定の反応条件および他の手順に関するさらなる詳細は、以下の実施例に記載される。

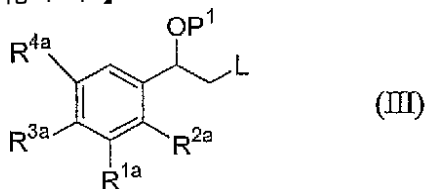
【0081】

従って、方法局面において、本発明は、式 (I) の化合物あるいはその塩または立体異性体または保護された誘導体を調製するためのプロセスを提供し、そのプロセスは、以下：

式 (III) の化合物：

【0082】

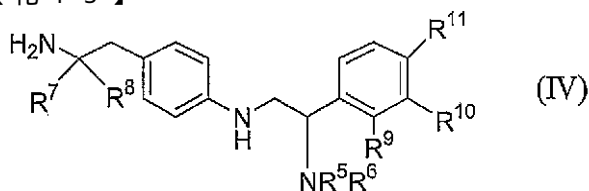
【化 1 4】



と式 (IV) の化合物：

【0083】

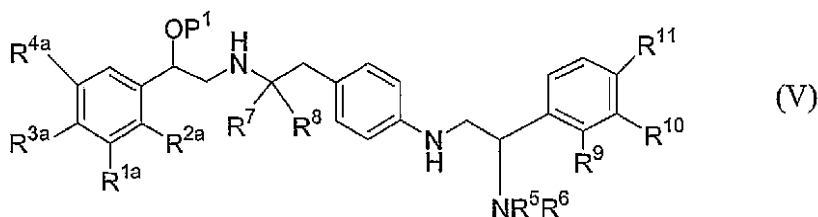
【化 1 5】



とを反応させて、式 (V) の化合物：

【0084】

【化 1 6】



を得る工程であって、

ここで、P<sup>1</sup> は、ヒドロキシ保護基であり、L は、脱離基であり、R<sup>1 a</sup>、R<sup>2 a</sup>、R<sup>3 a</sup> および R<sup>4 a</sup> の各々は、独立して、式 (I) における R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> と同

10

20

30

40

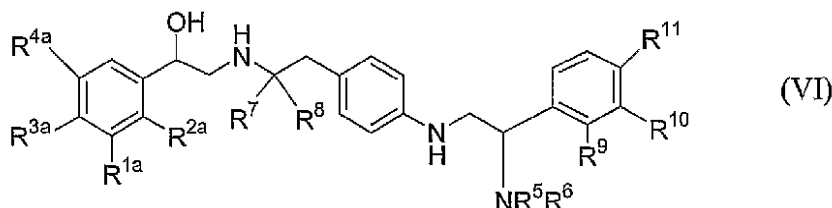
50

一であるように規定されるか、または -OP<sup>2</sup> であり、  
 ここで、P<sup>2</sup> は、ヒドロキシ保護基であり、  
 ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、式 (I) でのように規定される、工程；

保護基 P<sup>1</sup> を除去して、式 (VI) の化合物：

【0085】

【化17】



(VI)

10

を得る工程；ならびに

R<sup>1a</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup> または R<sup>4a</sup> のうちのいずれかが -OP<sup>2</sup> である場合、保護基 P<sup>2</sup> を除去して、式 (I) の化合物、あるいはその塩または立体異性体を得る工程を包含する。

【0086】

(薬学的組成物)

本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的組成物を提供する。従って、好ましくは薬学的に受容可能な塩の形態である上記化合物は、任意の適切な投与の形態（例えば、経口または非経口投与、あるいは吸入による投与）に処方され得る。

20

【0087】

例示の目的で、上記化合物は従来の薬学的キャリアおよび賦形剤と混合され得、そして粉末、錠剤、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハースなどの形態で使用され得る。このような薬学的組成物は、重量で約 0.05 ~ 約 90%、より一般的には、約 0.1% ~ 約 30% の活性化合物を含む。上記薬学的組成物は一般的なキャリアおよび賦形剤（例えば、コーンスターチまたはゼラチン、乳糖、硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム、およびアルギン酸）を含み得る。本発明の処方物において一般に用いられる崩壊薬としては、クロスカルメロース、微結晶性セルロース、コーンスターチ、デンプングリコール酸ナトリウムおよびアルギン酸が挙げられる。

30

【0088】

液体組成物は一般に、適切な液体キャリア（例えば、エタノール、グリセリン、ソルビトール、非水性溶媒（例えばポリエチレングリコール）、油または水）中の上記化合物または薬学的に受容可能な塩の懸濁液または溶液からなり、必要に応じて、懸濁剤、可溶化剤（例えばシクロデキストリン）、保存剤、界面活性剤、湿潤剤、香料添加剤または着色剤を有する。あるいは、液体処方物は、再構成可能な粉末から調製され得る。

【0089】

例えば、活性化合物、懸濁剤、ショ糖および甘味料を含む粉末は、水とともに再構成され得て、懸濁液を形成し；活性成分、ショ糖および甘味料を含む粉末からシロップが調製され得る。

40

【0090】

錠剤の形態の組成物が、固体の組成物を調製するために慣用的に用いられる、任意の適切な薬学的キャリアをもちいて調製され得る。このようなキャリアの例としては、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、乳糖、ショ糖、微結晶性セルロースおよび結合剤（例えばポリビニルピロリドン）が挙げられる。上記錠剤はまた、カラーフィルムコーティング、または上記キャリアの部分として含まれる色素と共に提供され得る。そのうえ活性化合物は、親水性マトリックスまたは疎水性マトリックスを含む錠剤として、徐放投薬量形態

50

で処方され得る。

【0091】

カプセルの形態の組成物は、慣用的なカプセル化手順（例えば、活性化合物および賦形剤を、ハードゼラチンカプセルに取り込むこと）を用いて調製され得る。あるいは、活性化合物および高分子量ポリエチレングリコールの半固体マトリックスが調製され得、そしてハードゼラチンカプセルに充填され得；あるいは、ポリエチレングリコール中の活性化合物の溶液、または食用油（例えば、流動パラフィンまたは分別されたやし油）中の懸濁液が調製され得、そしてソフトゼラチンカプセルに充填され得る。

【0092】

含まれ得る錠剤結合剤としては、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（Povidone）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ショ糖、デンプンおよびエチルセルロースが挙げられ得る。用いられ得る潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウムまたは他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸、液体シリコン、滑石、ワックス、油およびコロイド状シリカが挙げられる。

【0093】

香料添加剤（例えば、ペパーミント、ウィンターグリーン油、桜香味料など）もまた用いられ得る。さらに、上記投薬形態を見かけ上より魅力的にし、または生産物の識別を助けるために、着色剤を加えることが所望され得る。

【0094】

非経口的に与えられた場合に活性である、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、筋肉投与、髄腔内投与、または静脈内投与について処方され得る。

【0095】

筋肉投与または髄腔内投与のための代表的な組成物は、油（例えば、ラッカセイ油またはゴマ油）中の活性成分の懸濁液または溶液からなる。静脈内投与または髄腔内投与のための代表的な組成物は、例えば、活性成分およびデキストロースまたは塩化ナトリウム、あるいはデキストロースおよび塩化ナトリウムの混合物を含む、滅菌した等張性水溶液からなる。他の例は、乳酸化リンガー液、デキストロースを加えた乳酸化リンガー液、Normosol-Mおよびデキストロース、Isolyte E、アシル化リンガー液などである。必要に応じて、共溶媒（例えば、ポリエチレングリコール）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；可溶化剤（例えば、シクロデキストリン）；および抗酸化剤（例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム）が、上記処方物に含まれ得る。あるいは、上記溶液は凍結乾燥され得、次いで投与の直前に適切な溶媒で再構成され得る。

【0096】

局所的な投与において活性である、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、経皮的組成物または経皮的送達デバイス（「パッチ」）として処方され得る。このような組成物としては、例えば、裏当て（backing）、活性化合物リザーバ、調節膜（control membrane）、裏地およびコンタクト型接着剤が挙げられる。このような経皮パッチは、調節された量の本発明の化合物の連続的な注入または非連続的な注入を提供するために用いられ得る。薬学的物質の送達のための経皮パッチの作製および使用は、当該分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号明細書を参照のこと。このようなパッチは、薬学的物質の連続的送達、拍動的送達または応需型送達について作製され得る。

【0097】

本発明の化合物の投与のための1つの好ましい様式は吸入である。吸入は、薬剤を直接気道に送達するための効果的な手段である。3種類の一般的な型の薬学的吸入デバイスがある：噴霧吸入器、乾燥粉末吸入器（DPI）、定量吸入器（MDI）。通常の噴霧器デバイスは、患者の気道中に運び込まれる霧として治療薬を噴霧させる高速空気の流れを提供する。上記治療薬は液体の形態（例えば、呼吸に適した大きさの微粉にされた粒子の溶液または懸濁液）にて処方され、ここで微粉化は代表的には、約10 μm未満の直径の粒子を約90%以上有するとして定義される。

10

20

30

40

50

## 【0098】

通常の噴霧器デバイスとしての使用のための代表的な処方物は、約0.05 μg/mL ~ 約1 mg/mLの活性薬剤濃度の上記活性薬剤の薬学的塩の等張性水溶液である。適切な噴霧器デバイスは、例えばPARI GmbH (Starnberg, Germany)によって、商業的に提供される。他の噴霧器デバイスが、例えば米国特許第6,123,068号明細書に開示される。

## 【0099】

DPIは代表的には、吸気の際に患者の気流中に分散され得る、自由に流れる粉末の形態にて治療薬を投与する。粉末を分散させるために外部エネルギー源を用いる、代替のDPIデバイスもまた開発されている。自由に流れる粉末を得るためには、上記治療薬は適切な賦形剤（例えば乳糖またはデンプン）と共に処方され得る。例えば、乾燥した乳糖の粒子を、適切な形態（代表的には薬学的に受容可能な塩）の本発明の化合物（すなわち活性薬剤）の微粉粒子と併せ、そして乾式混合することで、乾燥粉末処方物が作られ得る。あるいは、上記薬剤は賦形剤無しで処方され得る。上記処方物は乾燥粉末ディスペンサー、あるいは、乾燥粉末送達デバイスとしての使用のための吸入カートリッジまたはカプセルに充填される。

10

## 【0100】

商業的に提供されるDPI送達デバイスの例としては、Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC)（例えば、米国特許第5,035,237号明細書を参照のこと）；Diskus (GlaxoSmithKline)（例えば、米国特許第6,378,519号明細書を参照のこと）；Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE)（例えば、米国特許第4,524,769号明細書を参照のこと）；およびRotahaler (GlaxoSmithKline)（例えば、米国特許第4,353,365号明細書を参照のこと）が挙げられる。適切なDPIデバイスのさらなる例は、米国特許第5,415,162号明細書、同第5,239,993号明細書、および同第5,715,810号明細書、ならびにそれらの参考文献に記述される。

20

## 【0101】

MDIは代表的には、圧縮噴霧剤ガスを用いて定量の治療薬を放出する。MDI投与のための処方物は、液化噴霧剤中の活性成分の溶液または懸濁液を含む。従来はクロロフルオロカーボン（例えば $CCl_3F$ ）が噴霧剤として用いられたが、このような因子のオゾン層への有害な影響に関する懸念により、ヒドロフルオロアルカン（hydrofluoroalkane）（HFA）（例えば、1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA 134a）および1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパン（HFA 227））が開発された。MDI投与のためのHFA処方物のさらなる成分としては、共溶媒（例えばエタノールまたはペンタン）、および界面活性剤（例えば、ソルビタントリオレート、オレイン酸、レシチン、およびグリセリン）が挙げられる。（例えば、米国特許第5,225,183号明細書、欧州特許出願公開第0717987 A 2号明細書、および国際公開92/22286号パンフレットを参照のこと）。

30

## 【0102】

従って、MDI投与のための適切な処方物は、約0.001重量% ~ 約2重量%の本結晶性の形態、約0重量% ~ 約20重量%のエタノール、および約0重量% ~ 約5重量%の界面活性剤を含み得、残りはHFA噴霧剤である。1つのアプローチにおいて、上記処方物を調製するために、凍結された、または加圧されたヒドロフルオロアルカンが、本結晶性の形態、エタノール（存在する場合）および界面活性剤（存在する場合）を含有するバイアルに加えられる。懸濁液を調製するために、上記薬学的塩が微粉化された粒子として提供される。上記処方物がエアロゾル缶に充填され、MDIデバイスの一部分を形成する。HFA噴霧剤とともに使用するために特異的に開発されたMDIデバイスの例は、米国特許第6,006,745号明細書および同第6,143,227号明細書に提供される。

40

50

## 【0103】

代替の調製において、懸濁液処方物は、活性化合物の薬学的塩の微粉化粒子上に界面活性剤のコーティングを噴霧乾燥することで調製される。(例えば、国際公開第99/53901号パンフレットおよび同第00/61108号パンフレットを参照のこと。)呼吸に適した粒子、ならびに吸入投薬に適切な処方物およびデバイスを調製する方法のさらなる例については、米国特許第6,268,533号明細書、同第5,983,956号明細書、同第5,874,063号明細書、および同第6,221,398号明細書、ならびに国際公開第99/55319号パンフレットおよび同第00/30614号パンフレットを参照のこと。

## 【0104】

特定の投与方法に適切な、本発明の化合物の任意の形態(すなわち、遊離の塩基、薬学的塩、または溶媒和化合物)が、上に議論した薬学的組成物において使用されうる事が理解される。

## 【0105】

上記活性化合物は、 $\beta_2$  アドレナリン受容体アゴニストとして有用であり、それゆえ哺乳動物において、 $\beta_2$  アドレナリン受容体によって媒介される医学的疾患または医学的状態、あるいは $\beta_2$  アドレナリン受容体活性に関連する医学的疾患または医学的状態(すなわち $\beta_2$  アドレナリン受容体アゴニストの処置によって寛解される医学的状態)の処置に有用である。このような医学的条件としては、肺疾患(例えば、喘息または慢性の閉塞性肺疾患)、早期分娩、神経性障害、心臓障害、または炎症が挙げられるが、これらに限らない。

## 【0106】

上記活性化合物は、広い用量範囲にわたって効果的であり、そして一般に治療有効量が投与される。しかし、実際に投与される上記化合物の量は、関連する状況を考慮して医師によって決定され、上記状況としては、処置される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、年齢、体重、ならびに個々の患者の反応、患者の症状の重篤度などが挙げられることが理解される。

## 【0107】

吸入投与のための治療薬の適切な用量は、一般的には約0.05  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 約1000  $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲であり、好ましくは約0.1  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 約500  $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲である。特定の送達デバイスに特有の、肺へ送達される活性薬剤の画分が、吸入投与のための適切な用量を決定する再にも考慮されることが理解される。

## 【0108】

化合物は定期的な用量で投与され得る：毎週、1週間あたり複数回、毎日、または1日あたり複数用量。処置レジメンは長期間(例えば、数週間または数ヶ月)にわたる投与を必要とし得、あるいは処置レジメンは慢性的な投与を必要とし得る。経口投与のために適切な用量は、一般に約0.05  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 約100 mg / 日の範囲であり、好ましくは0.5  $\mu\text{g}/\text{日}$  ~ 1000  $\mu\text{g}/\text{日}$ の範囲である。

## 【0109】

他の性質もあるが、本発明の化合物は、 $\beta_2$  アドレナリン受容体の潜在的および選択的アゴニストであることが分かっている。特に、本発明の化合物は、 $\beta_1$  アドレナリン受容体および $\beta_3$  アドレナリン受容体と比較して、 $\beta_2$  アドレナリン受容体について優れた選択性を示す。さらに、本発明の化合物は、驚くべきかつ予想外の活動期間を持つことが分かっている。下記の生物学的アッセイに記述するように、本発明の化合物は、気管支保護の動物モデルにおいて24時間を越える活動期間を示す。

## 【0110】

従って本発明は、治療有効量の本発明の化合物または本発明の化合物を含む薬学的組成物を、哺乳動物に投与する工程を含む、 $\beta_2$  アドレナリン受容体活性に関連する哺乳動物の疾患または状態を処置する方法を提供する。

## 【0111】

10

20

30

40

50



本活性薬剤はまた、1つ以上の治療因子とともに共投与され得る。例えば本薬剤は、抗炎症薬剤（例えば、コルチコステロイドおよび非ステロイド性抗炎症薬剤（NSAID））、抗コリン作用（anticholinergic）薬剤（特にムスカリン性受容体アンタゴニスト）、他の $\beta_2$ アドレナリン受容体アゴニスト、抗感染薬剤（例えば抗生物質または抗ウイルス剤）または抗ヒスタミン剤から選択される1つ以上の治療薬と組み合わせて投与され得る。従って本発明は、さらなる局面において、本発明の化合物と1つ以上の治療薬（例えば、抗炎症薬剤、抗コリン作用薬剤、別の $\beta_2$ アドレナリン受容体アゴニスト、抗感染薬剤または抗ヒスタミン剤）とを共に含む併用を提供する。

【0112】

他の治療因子は、薬学的に受容可能な塩または溶媒和物の形態で用いられ得る。必要に応じて、他の治療因子が光学的に純粋な立体異性体として用いられ得る。 10

【0113】

適切な抗炎症薬剤としては、コルチコステロイドおよびNSAIDが挙げられる。本発明の化合物と併用して用いられ得る適切なコルチコステロイドは、これらの経口コルチコステロイドおよび吸入コルチコステロイド、ならびに抗炎症活性を有する、そのプロドラッグである。例としては、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-17-[（2-フラニルカルボニル）オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸（carbothioic acid）S-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-（2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル）エステル、ベクロメタゾンエステル（例えば、17-プロピオン酸エステルまたは17,21-ジプロピオン酸エステル）、ブデソニド、フルニソリド、モメタゾンエステル（例えばフロエート（furamate）エステル）、トリアムシノロンアセトニド、ロフレポニド（rofleponide）、シクレソニド（ciclesonide）、ブチキソコートプロピオネート（butixocort propionate）、RPR-106541、およびST-126が挙げられる。好ましいコルチコステロイドとしては、プロピオン酸フルチカゾン、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[（4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル）オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルおよび6,9-ジフルオロ-17-[（2-フラニルカルボニル）オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルが挙げられ、より好ましくは、6,9-ジフルオロ-17-[（2-フラニルカルボニル）オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステルが挙げられる。 20 30

【0114】

適切なNSAIDとしては、クロモグリク酸ナトリウム；ネドクロミルナトリウム；ホスホジエステラーゼ（PDE）インヒビター（例えば、テオフィリン、PDE4インヒビターまたは、混合したPDE3/PDE4インヒビター）；ロイコトリエンアンタゴニスト（例えばモンテルカスト（montelukast））；ロイコトリエン合成のインヒビター；iNOSインヒビター；プロテアーゼインヒビター（例えばトリプターゼインヒビターおよびエラスターゼインヒビター）； $\beta_2$ -2インテグリンアンタゴニストおよび、アデノシンレセプターアゴニストまたはアデノシンレセプターアンタゴニスト（例えばアデノシン2aアゴニスト）；サイトカインアンタゴニスト（例えば、ケモカインアンタゴニスト（例えば、インターロイキン抗体（IL抗体）、特にIL-4治療、IL-13治療、またはそれらの併用））；またはサイトカイン合成のインヒビターが挙げられる。適切な他の $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、サルメテロール（例えばジナフォエート（xinafoate）として）、サルブタモール（例えば硫酸塩ま 40 50

たは遊離の塩基として)、フォルモテロール(例えばフマレートとして)、フェノテロールまたはテルブタリン、およびそれらの塩が挙げられる。

【0115】

また目的となるのは、本活性薬剤の、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)インヒビター、または混合PDE3/PDE4インヒビターとの併用における使用である。代表的なホスホジエステラーゼ-4(PDE4)インヒビター、または混合PDE3/PDE4インヒビターとしては、シス4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン;シス-[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール];シス-4-シアノ-4-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]シクロヘキサン-1-カルボン酸など、またはそれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられる。他の代表的なPDE4インヒビターまたは混合PDE4/PDE3インヒビターとしては、AWD-12-281(elibion);NCS-613(INSERM);D-4418(ChiroscienceおよびSchering-Plough);CI-1018またはPD-168787(Pfizer);国際公開第99/16766号パンフレットに開示されるベンゾジオキソール(benzodioxole)化合物(Kyowa Hakko);K-34(Kyowa Hakko);V-11294A(Napp);ロフルミラスト(roflumilast)(Byk-Gulden);国際公開第99/47505号パンフレットに開示されるプタラジノン(phthalazinone)化合物(Byk-Gulden);プーマフェントリン(Pumafentrine)(Byk-Gulden、現在はAlta na);アロフィリン(arofylline)(Almirall-Prodessa rma);VM554/UM565(Vernalis);T-440(Tanabe Seiyaku);およびT2585(Tanabe Seiyaku)が挙げられる。

【0116】

適切な抗コリン作動薬剤は、ムスカリン性レセプターにおいてアンタゴニストとして作用するこれらの化合物であり、特に、M<sub>1</sub>レセプター、M<sub>2</sub>レセプター、またはM<sub>3</sub>レセプター、あるいはそれらの組み合わせのアンタゴニストであるこれらの化合物である。例示的な化合物としては、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、ヒヨスチアミンのよう 30  
に例示されるような、ベラドンナ植物のアルカロイドが挙げられ;これらの化合物は通常塩として投与され、三級アミンである。これらの薬剤、特に塩の形態は、多くの商業的原料から容易に利用可能であり、または文献データの経路から作製または調製され得、すなわち:

アトロピン-CAS-51-55-8またはCAS-51-48-1(無水の形態)、硫酸アトロピン-CAS-5908-99-6;酸化アトロピン-CAS-4438-22-6、またはそのHCl塩-CAS-4574-60-1および、メチルアトロピン硫酸塩-CAS-52-88-0。

【0117】

ホマトロピン-CAS-87-00-3、臭化水素塩-CAS-51-56-9、臭化メチル塩-CAS-80-49-9。 40

【0118】

ヒヨスチアミン(d,l)-CAS-101-31-5、臭化水素塩-CAS-306-03-6、および硫酸塩-CAS-6835-16-1。

【0119】

スコポラミン-CAS-51-34-3、臭化水素塩-CAS-6533-68-2、臭化メチル塩-CAS-155-41-9。

【0120】

好ましい抗コリン作動薬剤としては、イプラトロピウム(例えば臭化物として)(Atroventの名前で販売される)、オキシトロピウム(例えば臭化物として)およびチ 50

オトロピウム（例えば臭化物として）（CAS - 139404 - 48 - 1）が挙げられる。また目的となるのは：メタンテリン（CAS - 53 - 46 - 3）、臭化プロパンテリン（CAS - 50 - 34 - 9）、臭化メチルアニトロピンまたは Valpin 50（CAS - 80 - 50 - 2）、臭化クリジニウム（Quarzan、CAS - 3485 - 62 - 9）、コピロレート（copyrrolate）（Robinul）、ヨウ化イソプロパミド（CAS - 71 - 81 - 8）、臭化メベンゾレート（米国特許第2,918,408号明細書）、トリジヘキセチルクロリド（Pathilone、CAS - 4310 - 35 - 4）、およびメチル硫酸ヘキソクリウム（Tral、CAS - 115 - 63 - 9）である。また、シクロペントレート塩酸塩（CAS - 5870 - 29 - 1）、トロピカミド（CAS - 1508 - 75 - 4）、トリヘキシフェニジル塩酸塩（CAS - 144 - 11 - 6）、ピレンゼピン（CAS - 29868 - 97 - 1）、テレンゼピン（telenzepine）（CAS - 80880 - 90 - 9）、AF - DX 116、またはメトクトラミン（methoctramine）、および国際公開第01/04118に開示される化合物（その開示は本明細書内で参考として援用される）も参照のこと。

10

20

30

40

50

#### 【0121】

適切な抗ヒスタミン剤（ $H_1$  - レセプターアンタゴニストとしても呼ばれる）は、 $H_1$  - レセプターを阻害する公知の多数のアンタゴニストの1つ以上のいずれかを含み、ヒトにおける使用について安全である。全て、ヒスタミンと $H_1$  - レセプターとの相互作用の可逆的かつ競合的なインヒビターである。これらのインヒビターの多くは、ほとんど第一世代のアンタゴニストであるが、それらのコアの構造に基づいて、エタノールアミン、エチレンジアミン、およびアルキルアミンとして特徴付けられる。加えて、他の第一世代の抗ヒスタミン剤は、ペペリジンおよびフェノチアジンに基づいて特徴付けられ得る抗ヒスタミン剤を含む。第二世代のアンタゴニストは、非鎮静的であるが、類似した構造 - 活性の関係性を有し、それらは、コアのエチレン基（アルキルアミン）、あるいはピペラジン（piperizine）またはピペリジンを模倣した三級アミン基を保持する。例示的なアンタゴニストは以下の通りである：

エタノールアミン：マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、ジフェニルヒドラミン塩酸塩、およびジメンヒドリナート。

#### 【0122】

エチレンジアミン：ピリラミンアムレート（pyrilamine amleate）、塩酸トリペレナミン、およびクエン酸トリペレナミン。

#### 【0123】

アルキルアミン：クロルフェニラミンおよびその塩（例えばマレイン酸塩）、およびアクリバスチン（acrivastine）。

#### 【0124】

ピペラジン：塩酸ヒドロキシジン、ヒドロキシジンパモエート（hydroxyzine pamoate）、塩酸シクリジン、乳酸シクリジン、塩酸メクリジン、および塩酸セチリジン。

#### 【0125】

ピペリジン：アステミゾール、塩酸レボカバスチン、ロラタジン（loratadine）またはそのデスカルボエトキシアナログ、ならびにテルフェナジンおよび塩酸フェキソフェナジンまたは他の薬学的に許容可能な塩。

#### 【0126】

アゼラスチン塩酸塩は、本発明の化合物と併用で用いられ得る、なお別の $H_1$  - レセプターアンタゴニストである。

#### 【0127】

好ましい抗ヒスタミン剤の例としては、メタピリレンおよびロラタジンが挙げられる。

#### 【0128】

従って本発明はさらなる局面において、式（I）の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体、およびコルチコステロイドを含有する組み合わせ

せを提供する。特に本発明は、上記コルチコステロイドがプロピオン酸フルチカゾン、または上記コルチコステロイドが 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - フルオロメチルエステル、または 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオ酸 S - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル) エステルである組み合わせを提供する。

【0129】

従って本発明はさらなる局面において、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体、および PDE 4 インヒビターを含有する組み合わせを提供する。 10

【0130】

従って本発明はさらなる局面において、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体、および抗コリン作動薬剤を含有する組み合わせを提供する。

【0131】

従って本発明はさらなる局面において、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体、および抗ヒスタミン剤を含有する組み合わせを提供する。

【0132】

従って本発明はさらなる局面において、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を、PDE 4 インヒビターおよびコルチコステロイドと共に含有する組み合わせを提供する。 20

【0133】

従って本発明はさらなる局面において、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体を、抗コリン作動薬剤およびコルチコステロイドと共に含有する組み合わせを提供する。

【0134】

上記の組み合わせに用いられるように、用語「式 (I) の化合物」は式 (II) の化合物およびその好ましい基、ならびに個々に開示された化合物を含む。 30

【0135】

従って、本発明の薬学的組成物は、必要に応じて、式 (I) の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体と、上記に記述されたような 1 つ以上の他の医薬品とを含み得る。

【0136】

このような組み合わせの個々の化合物は、別々の薬学的処方物または一体にされた薬学的処方物として、連続的にまたは同時に、のいずれかにおいて投与され得る。公知の治療因子の適切な用量は、当業者によって容易に理解される。それゆえ、本発明の処置の方法は、このような組み合わせの個々の化合物を、別々の薬学的処方物または一体にされた薬学的処方物として、連続的にまたは同時に、のいずれかにおける投与を含む。 40

【0137】

従って、さらなる局面に従って本発明は、哺乳動物における  $\beta_2$  アドレナリン受容体活性に関連する疾患または状態を処置する方法を提供し、これは、式 (I) の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物または立体異性体と、1 つ以上の他の治療薬の組み合わせを治療有効量、哺乳動物に投与する工程を含有する。

【0138】

本発明の化合物は  $\beta_2$  アドレナリン受容体アゴニストであるので、このような化合物はまた、 $\beta_2$  アドレナリン受容体を有する生物学系または生物学サンプルを調査または研究するための、あるいは、新しい  $\beta_2$  アドレナリン受容体アゴニストを発見するための研究道具として有用である。さらに、本発明の化合物は、他の  $\beta_2$  アドレナリンサブタイプの受 50

容体における結合活性および機能活性に比べて、 $\beta_2$  アドレナリン受容体に対する選択性を示すので、このような化合物はまた、生物学的系または生物学的サンプルにおける $\beta_2$  アドレナリン受容体の選択的アゴニスト性 (agonism) の効果を研究するために有用である。 $\beta_2$  アドレナリン受容体を有する任意の適切な生物学的系または生物学的サンプルが、インビトロまたはインビボのいずれかで行われ得る、このような研究において使用され得る。

## 【0139】

このような研究に適切な、代表的な生物学的系または生物学的サンプルとしては、細胞、細胞抽出液、原形質膜、組織サンプル、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタなど）などが挙げられるが、これらに限定しない。 $\beta_2$  アドレナリン受容体をアゴナイズ (agonizing) する効果は、通常の手順および設備（例えば、放射性リガンド結合アッセイおよび機能アッセイ（例えば、下に記述する細胞内の環状アデノシンリン酸 (cAMP) のリガンド媒介性変化についてのアッセイ、または類似した性質のアッセイ））を用いて決定される。本発明の化合物の $\beta_2$  アドレナリン受容体アゴナイズ量は、代表的には、約1ナノモラー～約1000ナノモラーの範囲である。本発明の化合物が、新たな $\beta_2$  アドレナリン受容体アゴニストの発見のための研究道具として用いられる場合、本発明はまた、別々の実施形態として、比較データの生成（適切なアッセイを用いて）および、目的の試験化合物を同定するための試験データの解析の双方を含む。

10

## 【0140】

以下の限定しない実施例は、代表的な本発明の薬学的組成物を例示する。本発明の活性化合物の処方物に適切なさらなるキャリアがまた、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、PA、2000に見出され得る。

20

## 【実施例】

## 【0141】

（処方実施例 A）

本実施例は、本発明の化合物の経口投与のための代表的な薬学的組成物の調製を例示する：

30

## 【0142】

## 【表 1】

成分	一錠あたりの量, (mg)
活性化合物	1
乳糖（噴霧乾燥された）	148
ステアリン酸マグネシウム	2

上記の成分を混合し、そして硬い殻のゼラチンカプセルに充填する。

40

## 【0143】

（処方実施例 B）

本実施例は、本発明の化合物の経口投与のための、別の代表的な薬学的組成物の調製を例示する：

## 【0144】

【表 2】

成分	一錠あたりの量 , (mg)
活性化合物	1
コーンスターチ	50
乳糖	145
ステアリン酸マグネシウム	5

上記の成分を完全に混合し、そして単一の切れ目を入れた錠剤にプレスして作る。

【0145】

10

(処方実施例 C)

本実施例は、本発明の化合物の経口投与のための代表的な薬学的組成物の調製を例示する。

【0146】

経口懸濁液を、以下の組成を有するように調製する。

【0147】

【表 3】

成分	
活性化合物	3 mg
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.1 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール (70%溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
香味料	0.035 mL
着色料	0.5 mg
蒸留水	100 mLに十分な量

20

(処方実施例 D)

本実施例は、本発明の化合物を含む代表的な薬学的組成物の調製を例示する。

【0148】

pHが4となるように緩衝剤で処理された注射用調製物を、以下の組成物を有するように調製する：

【0149】

【表 4】

成分	
活性化合物	0.1 mg
酢酸ナトリウム緩衝溶液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1N)	pH 4に十分な量
水 (蒸留、滅菌)	20 mLに十分な量

40

(処方実施例 E)

本実施例は、本発明の化合物を注射するための代表的な薬学的組成物の調製を例示する。

【0150】

1 mgの本発明の化合物に20 mLの滅菌水を加えることで、再構成した溶液を調製する。次いで使用の前に、活性化合物と適合性の静脈内輸液200 mLで希釈する。このよ

50

うな流体は、5%のデキストロース溶液、0.9%の塩化ナトリウム、または、5%のデキストロースおよび0.9%の塩化ナトリウムの混合物から選択される。他の例は、乳酸加リンガー液、乳酸加リンガー液+5%デキストロース、Normosol-Mおよび5%デキストロース、Isolyte E、およびアシル化リンガー液である。

## 【0151】

(処方実施例F)

本実施例は、本発明の化合物の局所使用のための代表的な薬学的組成物の調製を例示する。

## 【0152】

## 【表5】

成分	グラム
活性化化合物	0.2-10
Span 60	2
Tween 60	2
鉱油	5
ワセリン	10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	100に十分な量

10

20

上の成分の全ては水を除いて混合し、そして攪拌しながら60℃まで温める。次いで、上記の成分を乳化するように激しく攪拌しつつ、十分な量の60℃の水を加え、次いで水を100gに足りるだけ加える。

## 【0153】

(処方実施例G)

本実施例は、本発明の化合物を含む代表的な薬学的組成物の調製を例示する。

## 【0154】

噴霧器における使用のための水性エアロゾル処方物を、活性化化合物の薬学的塩0.1mgを、クエン酸で酸性化した0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解することで調製する。この混合物を攪拌し、そして上記活性な塩が溶解するまで超音波処理する。ゆっくりとNaOHを加えることで、上記溶液のpHを3~8の範囲の値に調製する。

30

## 【0155】

(処方実施例H)

本実施例は、吸入カートリッジにおける使用のための、本発明の化合物を含む乾燥粉末処方物の調製を例示する。

## 【0156】

ゼラチン吸入カートリッジを、以下の成分を有する薬学的組成物で満たす：

## 【0157】

## 【表6】

成分	mg/カートリッジ
活性化化合物の薬学的塩	0.2
乳糖	25

40

上記活性化化合物の薬学的塩は、乳糖との混合に先立って微粉化する。カートリッジの内容物を、粉末吸入器を用いて投与する。

## 【0158】

50

## ( 処方実施例 I )

本実施例は、乾燥粉末吸入デバイスにおける使用のための、本発明の化合物を含む乾燥粉末処方物の調製を例示する。

## 【 0 1 5 9 】

薬学的組成物を、微粉化した薬学的塩をラクトースに対して 1 : 2 0 0 のバルク処方物の割合で有するように調製する。上記組成物を、一用量あたり約 1 0 μ g ~ 約 1 0 0 μ g の活性薬物成分を送達し得る、乾燥粉末吸入デバイスに充填する。

## 【 0 1 6 0 】

## ( 処方実施例 J )

本実施例は、定用量吸入器における使用のための、本発明の化合物を含む処方物の調製を例示する。 10

## 【 0 1 6 1 】

活性化化合物の薬学的塩を 5 %、レシチンを 0 . 5 %、およびトレハロースを 0 . 5 % 含む懸濁液を、1 0 0 m L の脱塩水に溶解した 0 . 5 g のトレハロースおよび 0 . 5 g のレシチンから形成されるコロイド性溶液中に、平均サイズが 1 0 μ m 未満の微粉化された粒子として 5 g の活性化化合物を分散させることで調製する。上記懸濁液を噴霧乾燥し、そして結果として生じた物質を、平均直径が 1 . 5 μ m 未満である粒子に微粉化する。上記粒子を、加圧した 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタンを有するキャニスターに充填する。

## 【 0 1 6 2 】

## ( 処方実施例 K )

本実施例は、定用量吸入器における使用のための、本発明の化合物を含む処方物の調製を例示する。 20

## 【 0 1 6 3 】

活性化化合物の薬学的塩を 5 % およびレシチンを 0 . 1 % 含む懸濁液を、2 0 0 m L の脱塩水中に溶解した 0 . 2 g のレシチンから形成される溶液中に、平均サイズが 1 0 μ m 未満の微粉化された粒子として 1 0 g の活性化化合物を分散させることで調製する。上記懸濁液を噴霧乾燥し、そして結果として生じた物質を、平均直径が 1 . 5 μ m 未満である粒子に微粉化する。上記粒子を、加圧した 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロ - n - プロパンを有するキャニスターに充填する。 30

## 【 0 1 6 4 】

## ( 生物学的アッセイ )

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な塩は、生物学的活性を示し、そして医療用処置のために有用である。化合物の  $\beta_2$  アドレナリン受容体への結合の能力、ならびに、その選択性、アゴニスト効力および内因活性は、以下の試験 A ~ B を用いて立証されても、当該分野で公知のその他の試験を用いて立証されても良い。

## 【 0 1 6 5 】

## ( 略語 )

% E f f    % 効力

A T C C    アメリカンタイプカルチャーコレクション 40

B S A    ウシ血清アルブミン

c A M P    アデノシン 3 ' : 5 ' - 環状一リン酸

D M E M    ダルベッコの改変イーグル培地

D M S O    ジメチルスルホキシド

E D T A    エチレンジアミン四酢酸

E m a x    最大効力

F B S    ウシ胎仔血清

G l y    グリシン

H E K - 2 9 3    ヒト胎児腎臓 - 2 9 3

P B S    リン酸緩衝化生理食塩水 50



r p m 一分あたりの回転

Tr i s トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

(ヒト<sub>1</sub> アドレナリン受容体またはヒト<sub>2</sub> アドレナリン受容体を発現する細胞からの膜調製)

クローン化されたヒト<sub>1</sub> アドレナリン受容体またはヒト<sub>2</sub> アドレナリン受容体をそれぞれ安定に発現するHEK-293由来の細胞株を、500 μg/mLのジェネテシンの存在下で10%の透析したFBSを含むDMEM中で、コンフルエンスー近くまで培養した。上記細胞単層を、細胞スクレイパーを用いて、ヴェルセン1:5,000(PBS中の0.2g/LのEDTA)と共に持ち上げた。細胞を1,000rpmでの遠心分離によってペレットにし、そして細胞ペレットを-80で凍結保存するか、または即座に膜を調製するかのいずれかをした。調製のために、細胞ペレットを溶解バッファー(4、pH7.4、10mMのTris/HCl、50mL緩衝液あたり1錠の「Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets with 2mM EDTA」(Rocheカタログ番号1697498、Roche Molecular Biochemicals、Indianapolis、IN))に再懸濁し、そして氷上の、きつくしたダウンス型ガラスホモジナイザー(20回)を用いてホモジナイズした。上記ホモジネートを20,000×gで遠心分離し、ペレットを溶解緩衝液で一回再懸濁し、および上記のように遠心分離することで洗浄した。最終のペレットを膜緩衝液(pH7.4、75mMのTris/HCl、12.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTAで25)に再懸濁した。膜懸濁液のタンパク質濃度を、ブラッドフォード法(Bradford MM.、Analytical Biochemistry、1976、72、248-54)によって決定した。膜は-80にてアリコートで凍結保存した。

【0166】

(試験A)

(ヒト<sub>1</sub> アドレナリン受容体およびヒト<sub>2</sub> アドレナリン受容体上の放射性リガンド結合アッセイ)

結合アッセイを、ヒト<sub>2</sub> アドレナリン受容体を含む膜について膜タンパク質5 μgを、またはヒト<sub>1</sub> アドレナリン受容体を含む膜について膜タンパク質2.5 μgを、アッセイ緩衝液(75mM、pH7.4、25のTris/HCl、12.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTA、0.2%のBSA)中に有する、総アッセイ体積100 μLにて、96-ウェルマイクロタイタープレートにて行った。放射性リガンドのK<sub>d</sub>値を決定するための飽和結合調査を、[<sup>3</sup>H]ジヒドロアルプレノロール(NEC-720、100 Ci/mmol、PerkinElmer Life Sciences Inc.、Boston、MA)を、0.01 nM~200 nMの範囲の10種の異なる濃度にて用いて行った。化合物のpK<sub>i</sub>値を決定するための置換アッセイを、1 nMおよび、40 pM~10 μMの範囲の異なる10種の化合物濃度における[<sup>3</sup>H]ジヒドロアルプレノロールとともに行った。化合物を溶解緩衝液(50%のDMSOとともに25mM、pH3.0のGly-HCl)中に10mMの濃度で溶解し、次いで50mM、pH3.0のGly-HCl中にて1mMまで希釈し、そしてそこから連続的にアッセイ緩衝液中に希釈した。非特異的結合を、10 μMの非標識アルプレノロールの存在下にて決定した。アッセイは室温にて90分間インキュベートし、0.3%のポリエチレンイミン中に予浸したGF/Bガラスファイバーフィルタープレート(Packard BioScience Co.、Meriden、CT)上にて高速濾過することで結合反応を終止させた。フィルタープレートを濾過緩衝液(75mM、pH7.4、4のTris/HCl、12.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTA)にて三回洗浄し、未結合の放射活性を除いた。プレートを乾燥させ、50 μLのMicroscint-20液体シンチレーション液(Packard BioScience Co.、Meriden、CT)を加え、そしてプレートをPackard Topcount液体シンチレーション計数器(Packard BioScience Co.、Meriden、CT)で計数した。結合デ

ータを、1部位の競合について3パラメータのモデルを用いた、GraphPad Prism Softwareパッケージ(GraphPad Software, Inc.、San Diego, CA)による非線形回帰解析によって解析した。曲線最小値は非特異的結合についての値に固定し、これは10 $\mu$ Mのアルプレノロールの存在下にて決定した。化合物群についての $K_i$ 値を、チェン-プルゾフ(Cheng-Prusoff)式(Cheng Y、およびPrusoff WH.、Biochemical Pharmacology、1973、22、23、3099-108)を用いて、放射性リガンドの観察された $IC_{50}$ 値および $K_d$ 値から計算した。レセプターのサブタイプの選択性を、 $K_i(1)/K_i(2)$ の比として計算した。本発明の化合物は、 $1$  アドレナリン受容体よりも  $2$  アドレナリン受容体に大きな結合性を示し、すなわち、約100を超える選択性にて $K_i(1) > K_i(2)$ であった。

【0167】

(試験B)

(ヒト  $1$  アドレナリン受容体、  $2$  アドレナリン受容体、および  $3$  アドレナリン受容体を、それぞれ異なって発現する細胞株における、全細胞cAMPフラッシュプレートアッセイ)

クローン化されたヒト  $1$  アドレナリン受容体(クローンH34.1)を安定して発現するHEK-293細胞株を、10%のFBSおよび500 $\mu$ g/mLのジェネテシンを追加したDMEMからなる培地中で、約70%~90%のコンフルエンスまで培養した。クローン化されたヒト  $2$  アドレナリン受容体(クローンH24.14)を安定して発現するHEK-293細胞株を、同じ培地中で十分なコンフルエンスまで培養した。クローン化されたヒト  $3$  アドレナリン受容体を安定して発現するCHO-K1細胞株を、10%のFBSおよび、毎5継代ごとに加えられる800 $\mu$ g/mLのジェネテシンを追加したハムのF-12培地中で、約70%~90%のコンフルエンスまで培養した。アッセイ前日に、培養物を、抗生物質を除いた同じ培養培地に移した。

【0168】

cAMPアッセイを、 $^{125}I$ -cAMPを用いたFlashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay System(NEN SMP004、PerkinElmer Life Sciences Inc.、Boston、MA)を用いたラジオイムノアッセイ形式にて、製品の指示書に従って行った。

【0169】

アッセイ当日、細胞をPBSで一回リンスし、ヴェルセン1:5,000(PBS中の0.2g/LのEDTA)と共に持ち上げ、そして計数した。細胞を1,000rpmでの遠心分離にてペレットにし、そして37 $^{\circ}$ Cに予熱した刺激緩衝液中に再懸濁した。 $1$  -アドレナリン受容体を発現する細胞について、10nMのICI 118,551を上記刺激緩衝液に加え、そして細胞を37 $^{\circ}$ Cにて10分間インキュベートした。 $1$  -アドレナリン受容体発現細胞、 $2$  -アドレナリン受容体発現細胞、および  $3$  -アドレナリン受容体発現細胞についてそれぞれ、最終濃度30,000細胞/ウェル、40,000細胞/ウェルおよび70,000細胞/ウェルにて細胞を用いた。化合物をDMSO中に10mMの濃度にて溶解し、次いで50mM、pH3.0のGly-HCl中に1mMまで希釈し、そしてそこからアッセイバッファー(75mM、pH7.4、25のTris/HCl、12.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのEDTA、0.2%のBSA)中に連続的に希釈した。このアッセイにおいて化合物を、10 $\mu$ M~9.5pMの範囲における11種の異なる濃度にて試験した。反応液を37 $^{\circ}$ Cにて10分間インキュベートし、そして100 $\mu$ lの氷冷した検出緩衝液を加えることで停止させた。プレートをシールし、4 $^{\circ}$ Cにて一晚インキュベートし、そして翌朝トップカウンティングシンチレーション計数器(Packard BioScience Co.、Meriden、CT)にて計数した。反応液1mLあたりで生成されたcAMPの量は、製造業者の利用者マニュアルに記述されているように、サンプルおよびcAMP標準物質について観察された計数に基づいて計算

した。シグモイド用量 - 反応についての3パラメータのモデル(ヒルスローブ(Hill slope) = 1)を用いて、GraphPad Prism Softwareパッケージ(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)による非線形回帰解析によって、データを解析した。アゴニストの効力を、 $pEC_{50}$ 値として表した。

【0170】

本発明の化合物はこのアッセイにおいて、約8.5を超える $pEC_{50}$ 値によって証明されるように、 $2$  アドレナリン受容体における強力な活性を示した。加えて、試験した化合物群は、 $1$  受容体および  $3$  受容体における機能的活性に比較して、 $2$  受容体における機能的活性において選択性を示した。特に本発明の化合物は、約50を超える $EC_{50}$  ( $1$ ) /  $EC_{50}$  ( $2$ ) を、約600を超える $EC_{50}$  ( $3$ ) /  $EC_{50}$  ( $2$ ) を示した。

10

【0171】

(試験C)

(ヒト  $2$  アドレナリン作動性レセプターを内因的に発現している肺上皮細胞株を用いた全細胞cAMPフラッシュプレートアッセイ)

内因性レベルの  $2$  アドレナリン作動性レセプターを発現する細胞株におけるアゴニストの有効性および効力を決定するために、ヒト肺上皮細胞株(BEAS-2B; ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA; January B, et al., British Journal of Pharmacology, 1998, 123, 4, 701-11)を、使用した。細胞を、完全な無血清培地(LHC-9 MEDIUM containing Epinephrine and Retinoic Acid, cat # 181-500, Biosource International, Camarillo, CA)中で、75%~90%コンフルエントまで増殖させた。このアッセイの前日に、培地を、LHC-8(エピネフリンまたはレノイン酸(retinoic acid)を含まない; カタログ番号141-500, Biosource International, Camarillo, CA)に取り換えた。

20

【0172】

cAMPアッセイを、製造業者の指示書にしたがって、 $1^{25}I$ -cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA)と伴にFlashplate Adenylyl Cyclase Activation Assay Systemを使用してラジオイムノアッセイ様式で実施した。

30

【0173】

このアッセイの日に、細胞を、PBSで濯いで、5mM EDTAを含むPBSで破碎することによってリフティングし(lift)、計数した。細胞を、1,000rpmで遠心分離によりペレット化して、最終濃度にして600,000細胞/mLで、37°Cまで予め暖めた刺激緩衝液(stimulation buffer)で再懸濁していた。細胞を、このアッセイにおいて最終濃度30,000細胞/ウェルで使用した。溶解用緩衝液(25 mM Gly-HCl pH 3.0 with 50% DMSO)に10mMの濃度になるまで、化合物を溶解して、ついで、50 mMのGly-HCl(pH 3.0)で1mMまで希釈し、ここから、アッセイ緩衝液(75 mM Tris / HCl pH 7.4 @ 25°C, 12.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.2% BSA)まで連続希釈した。

40

【0174】

化合物を、10種の異なる濃度におけるアッセイにて試験した。この濃度は、10 $\mu$ M ~ 40pMの範囲であった。最大応答は、10 $\mu$ Mのイソプロパノールの存在下で、決定された。反応物を、10分間にわたって37°Cでインキュベートして、100 $\mu$ lの氷冷した検出緩衝液を添加することによって停止させた。プレートを密封して、4°Cで一晩イ

50

ンキュベートして、トップカウントシンチレーションカウンター (Packard Bioscience Co., Meriden, CT) で次の朝に計測した。反応物 1 mL あたりによって生成された cAMP の量は、製造者の指示書に記載されるように、サンプルおよび cAMP 標準について観測された計数に基づいて計算した。データを、傾きを可変量とした用量応答 S 字曲線 (sigmoidal dose-response with variable slope) に関する 4 パラメータモデルを利用して GraphPad Prism Software package (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) で非線形回帰分析によって分析した。このアッセイにおいて試験した本発明の化合物は、約 8 よりも大きい pEC<sub>50</sub> 値を実証した。

10

## 【0175】

化合物効力 (% Eff) を、観察された E<sub>max</sub> (近似曲線の頂点) の割合および 10 μM のイソプロテレノールに対して得られた最大応答から計算し、イソプロテレノールに対する % Eff として表した。試験した化合物は、約 50 より大きい % Eff を示した。

## 【0176】

(試験 D)

(モルモットモデルにおけるアセチルコリン誘導性気管支痙攣に対する気管支保護のアッセイ)

250 g と 350 g との間の、6 匹の雄性のモルモットの群 (Duncan-Hartley (HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI) を、ケージカードによって個々に識別した。本研究全体にわたり、動物を、飼料および水に自由に近づけられるようにした。

20

## 【0177】

試験化合物を、全身曝露投薬チャンバー (R&S Molds, San Carlos, CA) 中で、10 分間にわたり吸入を介して投与した。この投薬チャンバーを、エアロゾルが中央のマニホールドから 6 個の個々のチャンバーに同時に送達されるように配置した。60 分間の順化期間および注射用滅菌水 (WFI) への 10 分間の曝露の後、モルモットを試験化合物またはビヒクル (WFI) のエアロゾルに曝露させた。これらのエアロゾルは、気体混合物 (CO<sub>2</sub> = 5%、O<sub>2</sub> = 21% および N<sub>2</sub> = 74%) により 22 psi の圧力で駆動される LC Star Nebulizer Set (Model 22F 51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) を用いて、水溶液から生成した。この作動圧で噴霧器を通る気体流は、おおそ 3 L / 分であった。生成した気体を、陽圧によりチャンバーへ送った。エアロゾル化された溶液の送達中に、希釈気体は使用しなかった。10 分間の噴霧中に、おおそ 1.8 mL の溶液を噴霧した。これは、充填した噴霧器の噴霧前と噴霧後を重量測定法で比較することにより測定した。

30

## 【0178】

吸入を介して投与した化合物の気管支保護効果を、投与の 1.5 時間後、24 時間後、48 時間後および 72 時間後に、全身プレチスモグラフィを用いて評価した。肺の評価の開始 45 分前に、各モルモットにケタミン (43.75 mg / kg)、キシラジン (3.50 mg / kg) およびアセプロマジン (1.05 mg / kg) を筋肉内注射して麻酔した。手術部位を剃毛し 70% アルコールで清浄した後、頸部の腹側面に 2 ~ 5 cm の正中切開を行った。次いで、頸静脈を単離し、生理食塩水を充填したポリエチレンカテーテル (PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD) をカニューレ挿入して、生理食塩水中のアセチルコリン (ACh) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) の 0.1 mg / mL 溶液の静脈内注入を可能にした。次いで、気管を解剖して取り除き、14 G のテフロン (登録商標) チューブ (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL) をカニューレ挿入した。望ましい場合、上記の麻酔薬カクテルをさらに筋肉内注射して、麻酔を維持した。麻酔の深さを測定し、その動物が足のピンチングに応答した場合、または呼吸速度が 100 呼吸 / 分を

40

50

超えた場合は調節した。

【0179】

一旦カニューレ挿入が完了すると、動物を、プレチスモグラフ (# P L Y 3 1 1 4、B u x c o E l e c t r o n i c s , I n c . , S h a r o n , C T ) に置き、食道内圧カニューレを挿入して、肺の駆動圧 ( 圧力 ) を測定した。テフロン ( 登録商標 ) トロカールチューブをプレチスモグラフの開口部に取り付けて、モルモットにチャンバーの外から室内の空気を呼吸できるようにした。次いで、チャンバーを密封した。加熱ランプを使用して体温を維持し、そして 10 mL のキャリブレーションシリンジ ( # 5 5 2 0 シリーズ、H a n s R u d o l p h , K a n s a n C i t y , M O ) を使用して 4 mL の大気でモルモットの肺を 3 回膨らませて、下気道が虚脱してないことおよびその動物が過呼吸に罹患していないことを確認した。 10

【0180】

一旦、ベースライン値が、コンプライアンスについて 0 . 3 ~ 0 . 9 mL / cm H<sub>2</sub>O であり、抵抗について 1 秒当たり 0 . 1 ~ 0 . 1 9 9 cm H<sub>2</sub>O / mL であることを確認したら、肺の評価を開始した。B u x c o 肺測定コンピュータプログラムにより、肺の値の収集および導出が可能である。このプログラムを開始して、実験プロトコルおよびデータ収集を始めた。各呼吸に伴ってプレチスモグラフ内に生じる体積の経時変化を、B u x c o 圧力変換器を介して測定した。この信号を時間積分することにより、流動 ( f l o w ) の測定を各呼吸に対して計算した。この信号 ( 一緒に肺の駆動圧が変化する ) ( S e n s y m 圧力変換器 ( # T R D 4 1 0 0 ) を用いて収集される ) を、B u x c o ( M A X 2 2 7 0 ) 前置増幅器を介してデータ収集インターフェース ( # S F T 3 4 0 0 および # 3 8 1 3 ) に接続した。すべての他の肺のパラメータを、これらの 2 つの入力から得た。 20

【0181】

ベースライン値を 5 分間収集し、その後、モルモットを A c h でチャレンジした。A c h を 1 分間シリンジポンプ ( s p 2 1 0 i w , W o r l d P r e c i s i o n I n s t r u m e n t s , I n c . , S a r a s o t a , F L ) 静脈内に、以下の用量および実験開始から指示された時間注入した: 1 . 9 μ g / 分で 5 分間、3 . 8 μ g / 分で 1 0 分間、7 . 5 μ g / 分で 1 5 分間、1 5 . 0 μ g / 分で 2 0 分間、3 0 μ g / 分で 2 5 分間および 6 0 μ g / 分で 3 0 分間。抵抗またはコンプライアンスが各 A c h 用量の 3 分後にベースラインの値に戻らなかった場合、そのモルモットの肺を 1 0 mL のキャリブレーションシリンジから 4 mL の大気で 3 回膨らませた。記録した肺のパラメータは、呼吸頻度 ( 呼吸 / 分 )、コンプライアンス ( mL / cm H<sub>2</sub>O ) および肺の抵抗 ( 1 秒あたりの cm H<sub>2</sub>O / mL ) を含んだ ( G i l e s ら、1 9 7 1 )。一旦、肺の機能測定がこのプロトコルの 3 5 分で完了すると、そのモルモットをプレチスモグラフから取り出し、C O<sub>2</sub> 窒息により安楽死させた。 30

【0182】

P D<sub>2</sub> 量 ( これは、ベースラインの肺抵抗の倍加を生じるのに必要な A c h の量と定義される ) を、以下の等式を用いる A c h チャレンジの範囲にわたる流動 ( f l o w ) と圧力 ( p r e s s u r e ) からの肺抵抗値を用いて計算した。これは、臨床における P C<sub>20</sub> 値を計算するために使用される等式に由来する ( A m . T h r a c i c S o c , 2 0 0 0 )。 40

【0183】

【数 1】

$$PD_2 = \text{antilog} \left[ \log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

ここで、

C<sub>1</sub> = 最後の A c h 濃度の時間 ( C<sub>2</sub> の前の濃度 )

C<sub>2</sub> = A c h の最終濃度 ( 肺抵抗 ( R<sub>L</sub> ) において 2 倍の増加を生じる濃度 )

$R_0$  = ベースライン  $P_L$  値

$R_1$  =  $C_1$  後の  $R_L$  値

$R_2$  =  $C_2$  後の  $R_L$  値

である。

【0184】

データの計学的分析を、一元分散分析、その後、Bonferroni/Dunn検定を用いる後知恵解析を使用して行った。0.05未満のP値を有意であると見なした。

【0185】

用量応答曲線を、GraphPad Prism (Windows (登録商標)用バージョン3.00) (GraphPad Software, San Diego, California) を用いて4つのパラメータ論理式にフィッティングさせた。

10

【0186】

$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log ED_{50} - X) * \text{Hill slope}))}$ 、

ここで、Xは用量の対数であり、Yは応答( $PD_2$ )であり、そしてYはMinで始まりシグモイド形でMaxまで漸近的に近づく。

【0187】

本発明の代表的な化合物は、投薬後24時間を超えた時点で気管支保護活性を有することが見出された。

【0188】

以下の合成実施例は、本発明を例示するために提供され、決して本発明の範囲を限定するように構成されない。

20

【0189】

概略：他に示されない限り、試薬、出発物質および溶媒は、商業的供給業者(例えば、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、J.T. Baker (Phillipsburg, NJ)およびHoneywell Burdick and Jackson (Muskegon, MI))から購入し、さらなる精製は行わずに使用した。反応は、窒素雰囲気で行った。反応混合物は、薄層クロマトグラフィー(シリカTLC)、分析用高速液体クロマトグラフィー(分析用HPLC)または質量分析によってモニタリングした。反応混合物は、一般に、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー、または以下に記載する一般的なプロトコルを使用する分取用HPLCによって精製した。NMRサンプルを重水素化溶媒( $CD_3OD$ 、 $CDCl_3$ 、またはDMSO- $d_6$ )に溶解させ、スペクトルを標準的なパラメータ下でVarian Gemini 2000機器(300MHz)で取得した。そして、質量分光学的同定を、PerkinElmer機器(PE SCIEX API 150 EX)を用いてエレクトロスプレーイオン化法(ESMS)によって行った。

30

【0190】

(実施例1: 5 - ((R) - 2 - { 2 - [ 4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) - フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オンの合成)

40

(a. [ 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチルエステルの調製)

ジ - tert - ブチルカーボネート ( 20 g、92 mmol ) を、飽和炭酸水素ナトリウム ( 200 mL ) に懸濁させ、0 まで冷却した。ジオキサン ( 10 mL ) を添加した。2 - ( 4 - ニトロフェニル ) エチルアミンヒドロクロリド ( 20 g、99 mmol ) を、水 ( 150 mL ) 中で調製し、滴下した。添加中、結晶化が生じたようであった。添加が完了した後、その混合物を、0 でさらに15分間攪拌し、次いで、室温で16時間攪拌した。その生成物を、濾過により回収し、500 mLの水で洗浄し、空気乾燥させた。

【0191】

50

( b . [ 2 - ( 4 - アミノフェニル ) エチル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル  
の調製 )

上記工程の部分的に乾燥した固形物 ( c a k e ) に、パラジウム炭素 ( 2 g 、 1 0 % P  
d ) を添加した後、メタノール ( 2 5 0 m L 、 窒素下 ) を添加した。大気を水素に置換し  
、混合物を大気圧で 2 4 時間攪拌した。パラジウム残渣を濾過により除去し、溶媒を減圧  
下で除去した。表題の中間体を、灰白色固体 ( 2 0 g 、 8 5 m m o l 、 2 工程にわたって  
9 3 % ) として得た。

【 0 1 9 2 】

( c . ( R ) - { [ 4 - ( 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノエチル ) フェニル  
カルバモイル ] フェニル - メチルカルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの調製 } 10

[ 2 - ( 4 - アミノフェニル ) エチル ] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 g  
、 4 . 2 m m o l ) 、 ( ( R ) - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) フェニル酢酸 ( 9 2 0 m g  
、 3 . 7 m m o l ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 6 0 0 m g  
、 4 . 4 m m o l ) を、窒素下で N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) に溶解させ、  
0 まで冷却した。1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミドヒ  
ドロクロリド ( 8 5 0 m g 、 4 . 4 m m o l ) を添加し、その混合物を 0 で 1 0 分間攪  
拌し、次いで、室温で 2 1 時間攪拌した。その混合物を、水と酢酸エチルとの間で分配し  
、有機物を 0 . 5 M のクエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムそして飽和塩化ナトリウムで洗  
浄した。次いで、その有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させ  
た。表題の中間体を、さらに精製することなく使用した。 20

【 0 1 9 3 】

( d . ( R ) - 2 - アミノ - N - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ] - 2 - フェニ  
ルアセトアミドの調製 )

上記工程の粗生成物を、ジクロロメタン ( 1 0 m L ) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 ( 1 0 m L )  
を添加した。その混合物を、1 時間攪拌し、次いで、揮発物を減圧下で除去した。その油状物  
を、ジクロロメタン中に取り入れ ( t a k e u p ) 、 1 N の水酸化ナトリウムで洗浄した。その  
ジクロロメタン相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させ、表題の中  
間体 ( 6 9 0 m g 、 2 . 6 m m o l ) を得た。これを、さらに精製することなく使用した。

【 0 1 9 4 】

( e . ( R ) - N <sup>2</sup> - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ] - 1 - フェニルエタン -  
1 , 2 - ジアミンの調製 ) 30

上記工程の粗生成物 ( 6 9 0 m g 、 2 . 6 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 7 m L ) に溶解させ、  
ボラン - 硫化ジメチル錯体 ( 1 m L ) で処理した。その混合物を 5 時間還流し、室温まで冷  
却した。メタノール ( 3 0 m L ) を添加し、その混合物をエバポレートして乾燥させた。メ  
タノール ( 3 0 m L ) を再度添加し、その混合物をエバポレートして乾燥させた。表題の中  
間体を、さらに精製することなく使用した。

【 0 1 9 5 】

( f . 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルア  
ミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ( t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ ) エ 40  
チル ) - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製 )

窒素下で、上記工程の粗生成物 ( 3 3 0 m g 、 1 . 3 m m o l ) 、 8 - ベンジルオキシ  
- 5 - [ ( R ) - 2 - プロモ - 1 - ( t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシ ) エチル ] - 1 H -  
キノリン - 2 - オン ( 4 9 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) 、 ヨウ化ナトリウム ( 1 5 0 m g 、 1 . 0 m m o l )  
および炭酸水素ナトリウム ( 2 5 0 m g 、 3 . 0 m m o l ) を、ジメチルスルホキシド ( 2 . 5 m L )  
で処理し、1 5 分間 1 4 0 に加熱した。その混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルとの  
間で分配した。有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エ  
バポレートして乾燥させた。その生成物を逆相 H P L C で精製し、凍結乾燥により単離  
して表題の中間体をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。 50

## 【0196】

(g. 5 - ((R) - 2 - { 2 - [ 4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ベンジルオキシ - 1H - キノリン - 2 - オンの調製)

上記工程の生成物を、テトラヒドロフラン(1.5 mL)に溶解させ、トリエチルアミン・三フッ化水素(160 μL)で24時間処理した。その混合物を1Nの水酸化ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させて、表題の中間体(42 mg)を得た。これを、さらに精製することなく使用した。

## 【0197】

(h. 5 - ((R) - 2 - { 2 - [ 4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オンの合成)

上記工程の粗生成物(42 mg)を、ジクロロメタン(1 mL)に溶解させ、三塩化ホウ素(ジクロロメタン中1.0 M、400 μL)を添加した。15分後、水(5 mL)およびアセトニトリル(500 μL)を添加し、減圧下でジクロロメタンを除去した。表題の化合物を、逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥によりそのトリフルオロ酢酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.4 (br s, 2H), 9.2 (br s, 1H), 8.6 (br s, 3H), 8.1 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 7.2 - 7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 1H, 8.2 Hz), 6.8 - 6.9 (m, 3H), 6.5 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.4 (s, 1H, J = 10.2 Hz), 5.3 (br d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.3 (m, 1H), 3.4 (dd, 1H, J = 7.1, 13.9 Hz), 3.3 (dd, 1H, J = 6.5, 13.9 Hz), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 2.6 - 2.8 (m, 2H)。m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値: 459.2; 実測値 459.4。

## 【0198】

(実施例2: N - [ 5 - ((R) - 2 - { 2 - [ 4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ)フェニル]エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミドの合成)

(a. N - [ 5 - ((R) - 2 - { 2 - [ 4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル] - エチルアミノ} - 1 - (tert - ブチルジメチルジラニルオキシ)エチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

窒素下で、粗製の(R) - N<sup>2</sup> - [ 4 - (2 - アミノエチル)フェニル] - 1 - フェニルエタン - 1, 2 - ジアミン(実施例1、工程e)(320 mg、1.3 mmol)、N - [ 2 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 2 - プロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)フェニル]ホルムアミド(450 mg、1.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム(150 mg、1.0 mmol)および炭酸カリウム(550 mg、4.0 mmol)を、ジメチルスルホキシド(2.5 mL)で処理し、15分間140 °Cまで加熱した。その混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。その生成物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥により単離して表題の中間体をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

## 【0199】

(b. N - [ 5 - ((R) - 2 - { 2 - [ 4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

上記工程の生成物を、テトラヒドロフラン(2.0 mL)に溶解させ、トリエチルアミン・フッ化三水素(200 μL)で23時間処理した。その混合物を、1Nの水酸化ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させて、表題の中間体(55 mg)を得た。これを、さらに精製することなく使用した。

10

20

30

40

50



なく使用した。

【0200】

(c . N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミドの調製)

上記工程の生成物の混合物 ( 55 mg ) およびパラジウム炭素 ( 10 % Pd、11 mg ) に、窒素下でメタノール ( 2 mL ) を添加した。その懸濁液を、水素下 ( 大気圧 ) で、23 時間激しく攪拌した。触媒を濾過により除去し、溶液を酢酸で酸性にし、水で希釈した。表題の化合物を逆相 HPLC により精製し、統括乾燥によりそのトリフルオロ酢酸塩として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 10 . 0 ( s, 1 H ), 9 . 5 ( s, 1 H ), 8 . 5 ( b r s, 2 H ), 8 . 3 ( b r s, 3 H ), 8 . 2 ( s, 1 H ), 8 . 0 ( s, 1 H ), 7 . 2 - 7 . 4 ( m, 5 H ), 6 . 9 ( d, 2 H, J = 8 . 0 Hz ), 6 . 8 ( d d, 1 H ), 6 . 7 ( d, 1 H, J = 8 . 2 Hz ), 6 . 5 ( d, 2 H, J = 8 . 2 Hz ), 6 . 0 ( m, 1 H ), 5 . 6 ( m, 1 H ), 4 . 6 ( m, 1 H ), 4 . 2 ( m, 1 H ), 2 . 8 - 3 ( m, 4 H ), 2 . 6 - 2 . 7 ( m, 2 H ) 。 m / z : [ M + H<sup>+</sup> ] C<sub>25</sub> H<sub>30</sub> N<sub>4</sub> O<sub>3</sub> に対する計算値 : 435 . 2 ; 実測値 435 . 3。

10

【0201】

( 実施例 3 : 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの代替的な合成)

20

( a . ( S ) - 2 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニルアミノ ] - 1 - フェニルエタノールの調製)

1000 mL の 3 口フラスコに、2 - ( 4 - アミノフェニル ) エチルアミン ( 20 g、147 mmol ) および 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 ( 1 H ) ピリミジノン ( DMPU ) を添加した。その反応フラスコに、間接攪拌器 ( o v e r h e a d s t i r r e r ) および温度計を取り付けた。その反応フラスコを窒素でパージ ( p u r g e ) し、冷水浴中に置いた。その反応混合物を、テトラヒドロフラン中の 1 . 0 M ビス ( トリメチルシリル ) アミドナトリウム ( 165 mL、165 mmol ) とチャージ ( c h a r g e ) した ( 温度は 30 以下に維持した ) 。そのビス ( トリメチルシリル ) アミドナトリウム溶液を、激しく攪拌しながら一度に添加した。その反応混合物を - 10 まで冷却し、( S ) - スチレンオキシド ( 17 mL、150 mmol ) を添加した。 - 10 以下の温度に維持するように添加速度を調節した。その反応物を、( S ) - スチレンオキシドの添加 15 分後、20 まで温め、30 分以内に 28 まで到達させた。その反応物を 25 まで冷却し、反応を 90 mL の水を滴下することによりクエンチした。その反応混合物を分液漏斗に移し、100 mL の酢酸イソプロピルで希釈し、90 mL の飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。その有機層を、水 ( 90 mL ) と飽和水性塩化ナトリウム ( 90 mL ) との混合物で 3 回洗浄し、最後に 180 mL の飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。その有機層を真空下で濃縮した。残渣をイソプロパノールから 2 回再濃縮し ( 100 mL 部分 )、次いで、イソプロパノール ( 500 mL ) に再溶解させ、攪拌しながら 70 まで加熱した。濃塩酸 ( 27 mL、327 mmol ) を 2 分間にわたって添加した。その混合物を、室温まで冷却し、14 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過により単離し、イソプロパノールおよび酢酸イソプロピルで洗浄した。その生成物を真空下で、50 の水浴で 1 時間乾燥させ、次いで、80 mL の水に溶解させ、分液漏斗に移した。酢酸イソプロピル ( 80 mL ) および 10 N の水性水酸化ナトリウム ( 40 mL、400 mmol ) を添加した。その分液漏斗を振り、相を分離させた。その有機層を、40 mL の飽和 NaCl で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。その固体を回収し、濾液を濃縮した。残渣をトルエンから 2 回再濃縮して、表題の中間体を油状物 ( 14 . 7 g、59 mmol、40% ) として得た。

30

40

【0202】

50

( b . 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル] - エチルアミノ } - 1 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル) - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製)

窒素下で、( S ) - 2 - [ 4 - ( 2 - アミノエチル) - フェニルアミノ ] - 1 - フェニルエタノール ( 1 . 7 g、6 . 6 mmol ) および 8 - ベンジルオキシ - 5 - [ ( R ) - 2 - プロモ - 1 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル ] - 1 H - キノリン - 2 - オン ( 1 . 5 g、3 . 1 mmol ) を、ジメチルスルホキシド ( 4 . 0 mL ) で処理し、40 分間 120 まで加熱した。その混合物を室温までゆっくりと冷却し、(い  
10  
くらかの不溶性のグミ状残渣をデカンテーションにより除去した後) 水と酢酸エチルとの間で分配した。有機物を、0 . 9 M の酢酸ナトリウム / 酢酸、飽和炭酸水素ナトリウムそして飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。表題の中間体をさらに精製することなく使用した。

【 0 2 0 3 】

( c . 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アジド - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ } - 1 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル) - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製)

窒素下で、上記工程の生成物 ( 500 g、0 . 75 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 9 mL ) に溶解させ、ジフェニルホスホリルアジド ( diphenylphosphoryl azide ) ( 325  $\mu$ L、1 . 5 mmol ) および 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 226  $\mu$ L、1 . 5 mmol ) で処理した。その混合物を  
20  
3 . 5 時間還流し、次いで 16 時間室温まで冷却した。さらなるジフェニルホスホリルアジド ( 160  $\mu$ L、0 . 75 mmol ) および 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 113  $\mu$ L、0 . 75 mmol ) を添加し、その混合物をさらに 3 時間還流し、次いで室温まで冷却した。その混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機物を 0 . 9 M の酢酸ナトリウム / 酢酸、飽和炭酸水素ナトリウムそして飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。その生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥により単離して表題の中間体をそのトリフルオロ酢酸塩 ( 110 mg ) として得た。

【 0 2 0 4 】

( d . 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アジド - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル]エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製)

上記工程の生成物 ( 110 mg ) をテトラヒドロフラン ( 2 . 0 mL ) に溶解させ、トリエチルアミン - フッ化三水素 ( 200  $\mu$ L ) で 23 時間処理した。その混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させて表題の中間体 ( 50 mg ) を得た。これを、さらに精製することなく使用した。

【 0 2 0 5 】

( e . 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル] - エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの合成)

上記工程の生成物 ( 50 mg ) とパラジウム炭素 ( 10 % Pd、10 mg ) との混合物に、窒素下で、ジクロロメタン ( 500  $\mu$ L ) およびエタノール ( 500  $\mu$ L ) を添加した。その懸濁液を水素下 ( 大気圧 ) で 23 時間激しく攪拌した。さらなる触媒 ( 10 mg ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 mL ) を添加し、その懸濁液をさらに 24 時間攪拌した。その触媒を濾過により除去し、その混合物を減圧下で濃縮した。表題の化合物を逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥によりそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。  
40

【 0 2 0 6 】

( 実施例 4 : N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ)フェニル]エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロ  
50

キシフェニル]ホルムアミドの代替的な合成)

(a. N-[5-(R)-2-{2-[4-(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルアミノ)フェニル]-エチルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)-2-ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

窒素下で、(S)-2-[4-(2-アミノエチル)フェニルアミノ]-1-フェニルエタノール(実施例3、工程a)(1.7g、6.6mmol)、N-[2-ベンジルオキシ-5-(R)-2-ブromo-1-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)エチル]フェニル]ホルムアミド(2.4g、5.2mmol)、炭酸カリウム(2.8g、20mmol)およびヨウ化ナトリウム(860mg、5.7mmol)を、ジメチルスルホキシド(4.7mL)で処理し、12分間140℃まで加熱した。その混合物を、室温まで冷却し、(いくらかの不溶性のグミ状残渣をデカンテーションにより除去した後)水と50%酢酸エチル/酢酸イソプロピルとの間で分配した。有機物を水、0.9Mの酢酸ナトリウム酢酸、飽和炭酸水素ナトリウムそして塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。表題の中間体をさらに精製することなく使用した。

【0207】

(b. N-[5-(R)-2-{2-[4-(R)-2-アジド-2-フェニルエチルアミノ)フェニル]-エチルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)-2-ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

窒素下で、上記工程の生成物(900mg、1.4mmol)をテトラヒドロフラン(9mL)に溶解させ、ジフェニルホスホリルアジド(610μL、2.8mmol)およびC(420μL、2.8mmol)で処理した。その混合物を3.5時間攪拌し、次いで、16時間室温まで冷却した。さらなるジフェニルホスホリルアジド(305μL、1.4mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(210μL、1.4mmol)を添加し、その混合物をさらに3時間還流し、次いで室温前冷却した。その混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機物を0.9Mの酢酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウムそして飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで洗浄し、エバポレートして乾燥させた。その生成物を逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥によって単離して表記の中間体をそのトリフルオロ酢酸塩(180mg)として得た。

【0208】

(c. N-[5-(R)-2-{2-[4-(R)-2-アジド-2-フェニルエチルアミノ)フェニル]-エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

上記工程の生成物(130mg)をテトラヒドロフラン(2.0mL)に溶解させ、トリエチルアミン-フッ化三水素(200μL)で23時間処理した。その混合物を、1Nの水酸化ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させて表題の中間体(90mg)を得た。これを、さらに精製することなく使用した。

【0209】

(d. N-[5-(R)-2-{2-[4-(R)-2-アミノ-2-フェニルエチルアミノ)フェニル]-エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-ヒドロキシフェニル]ホルムアミドの合成)

上記工程の生成物(90mg)とパラジウム炭素(10%Pd、18mg)との混合物に、窒素下で、ジクロロメタン(1mL)およびエタノール(1mL)を添加した。その懸濁液を、水素下(大気圧)で23時間激しく攪拌した。さらなる触媒(18mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を添加し、その懸濁液をさらに24時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、その混合物を減圧下で濃縮した。表題の化合物を逆相Z-HPLCにより精製して、凍結乾燥によりそのトリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0210】

10

20

30

40

50

(実施例5: (R)-N<sup>2</sup>-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-フェニルエタン-1,2-ジアミンの代替的な調製)

(a. [2-(4-アミノフェニル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製)

ジクロロメタン(1.5L)中の4-アミノフェニルエチルアミン(65.1g、1.0当量)に、0で、ジクロロメタン(300mL)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(99.2g、0.95当量)を滴下した。その溶液をゆっくりと室温まで温め、18時間攪拌した。水200mLを添加し、溶媒を減圧下でおおよそ1Lの容積までエバポレートし、その水層および有機層を分離し、有機層を水(200mL)で洗浄し、その後、飽和水性塩化ナトリウム(100mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム(40g)で乾燥させた。固体を濾過し、濾液を濃縮して表題の化合物(100.7g)を得、これを、ヘキサン(745mL)と酢酸エチル(150mL)との混合物中に懸濁させた。そのスラリーを透明な溶液が得られるまで加熱し、次いで、その溶液をゆっくりと室温まで冷却した。得られる触媒を濾過し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶液(100mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて表題の中間体(55.1g、48%収率)が得られる。

10

【0211】

(b. (R)-{[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニルカルバモイル]フェニル-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの調製)

1Lフラスコに、上記工程の生成物(30.0g、1.07当量)、((R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル酢酸(30.0g、1.0当量)およびN,N-ジメチルホルムアミド(240mL)中の1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールの溶液を充填した。その溶液を、すべての固体が溶解するまで攪拌した。その溶液を氷浴で15分間冷却し、1-[3-ジメチルアミノプロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(26.9g、1.18当量)を添加した。その反応物を0で80分間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機相を順に、水、1Nの塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム、そして飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。その固体を濾過し、濾液を濃縮して表題の中間体を固体(57g、定量的収率)を得た。これをさらに精製することなく使用した。

20

【0212】

(c. (R)-2-アミノ-N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-2-フェニルアセトアミドの調製)

上記工程の粗生成物(57g)を、ジクロロメタン(100mL)と合わせた。その混合物を0まで冷却し、トリフルオロ酢酸(150mL)15分にわたって添加した。その混合物を1.5時間攪拌し、次いで、揮発物を減圧下で除去した。得られた油状物をジクロロメタン(300mL)に取り入れ、1Nの水酸化ナトリウム(200mL)を添加し、その後10Nの水酸化ナトリウム(50mL)を添加した。層を分離し、塩基性の水層をジクロロメタン(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を濃縮して表題の中間体(33.3g、定量的収率)を得た。これをさらに精製することなく使用した。

30

40

【0213】

(d. (R)-N<sup>2</sup>-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-フェニルエタン-1,2-ジアミンの調製)

上記工程の粗生成物(33.3g、1.0当量)をテトラヒドロフラン(250mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。ボラン-硫化ジメチル錯体(45.5mL、4.0当量)を添加した。その溶液を65まで加熱し、2時間攪拌し、次いで、0まで冷却した。メタノール(650mL)を添加し、その後、トリフルオロ酢酸(5mL)を添加し、その混合物をエバポレートして乾燥させた。残渣をメタノール(200mL)に溶解させ、その後、トリフルオロ酢酸(5mL)に溶解させ、再度エバポレートして乾燥させた。残渣をメタノール(150mL)に溶解させ、1Nの水酸化ナトリウム(150mL)を添

50

加し、その後、10Nの水酸化ナトリウム(40 mL)を添加した。その溶液を濃縮して有機溶媒を除去し、残渣の水層をジクロロメタン(400 mL、その後、3×100 mL)で抽出した。その有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を濃縮して粗製の表題の中間体(29.8 g)を得た。

**【0214】**

粗生成物をエタノール(600 mL)に溶解させ、80℃で30分間攪拌した。水(90 mL)中のL-マレイン酸(16.6 g、1.06当量)の溶液を添加し、その後、エタノール(350 mL)を滴下した。その混合物を80℃で30分間攪拌し、次いで、室温で12時間攪拌した。固体を真空濾過により回収し、10%水/エタノール(130 mL)でリンスし、次いで、エタノール(130 mL)でリンスした。結晶を真空下で乾燥させて、表題の中間体(38.6 g)のL-リンゴ酸塩を得た。そのL-リンゴ酸塩を水(150 mL)に溶解させ、ジクロロメタン(175 mL)を添加した。その混合物を攪拌し、0℃まで冷却し、10.0Nの水酸化ナトリウム(50 mL)を添加した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×175 mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム(20 g)で乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を濃縮して表題の中間体(24.9 g、e.e.>99%)を無色の油状物として得た。

10

**【0215】**

(実施例6：N-[5-(R)-2-{2-[4-(R)-2-アミノ-2-フェニル-エチルアミノ]フェニル]エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミドの代替的な合成)

20

(a. N-[5-(R)-2-{2-[4-(R)-2-アミノ-2-フェニル[エチルアミノ]フェニル]-エチルアミノ}-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)-2-ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

窒素下で、(R)-N<sup>2</sup>-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-フェニルエタン-1,2-ジアミン(実施例5)(22.4 g、1.4当量)、N-[2-ベンジルオキシ-5-(R)-プロモ-1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル]フェニル]ホルムアミド(29.2 g、1.0当量)、炭酸カリウム(34.7 g、4.0当量)を、ジメチルスルホキシド(35 mL)と混合した。得られたスラリーを、100℃で85分間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、水(200 mL)および酢酸イソプロピル(200 mL)を添加した。層を分離し、有機層を水(200 mL)で洗浄し、その後、水性飽和塩化ナトリウム(150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム(20 g)で乾燥させた。固体を濾過により除去し、濾液を濃縮して粗製の表題の中間体を灰白色の油状物として得た。

30

**【0216】**

(b. N-[5-(R)-2-{2-[4-(R)-2-アミノ-2-フェニルエチルアミノ]フェニル]-エチルアミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

上記工程の生成物(50.5 g、1.0当量)をテトラヒドロフラン(300 mL)に溶解させ、トリエチルアミン-フッ化三水素(19.1 g、1.5当量)で室温にて12時間処理した。有機上清をデカンテーションし、残りの生成物を含むグミ状固体を残し、これに、酢酸イソプロピル(200 mL)を添加し、その後、1.0Nの水性水酸化ナトリウム(200 mL)を添加した。その混合物を固体のほとんどが溶解するまで攪拌した。二相混合物の上層をデカンテーションし、保管した。酢酸イソプロピル(150 mL)を水層に添加し、すべての固体が溶解するまで攪拌し、次いで、二相混合物を、保管した有機層と合わせた。その層を分離し、塩基性の水層を再度酢酸イソプロピル(150 mL)で抽出した。その有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過により除去し、溶媒をエバポレートして粗製の表題の中間体(38.3 g)を灰白色の残渣として得た。

40

**【0217】**

その粗生成物を、3つのバッチに分けた。代表的なバッチにおいて、粗生成物(18. 50

50

1 g) をアセトニトリル (125 mL) に溶解させ、溶液をエバポレートして乾燥させた。残渣を水 (40 mL)、アセトニトリル (20 mL) および酢酸 (4 mL) で希釈した。その溶液を濾過し、分取用 HPLC で精製し、清浄な画分を合わせ、凍結乾燥により濃縮して表題の中間体のトリフルオロ酢酸塩を無定形固体として得た。3つのバッチの総収量: 20 g、34% 収率。

【0218】

(c. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミドの合成)

上記工程の生成物 (16.0 g、1.0 当量) をテトラヒドロフラン (640 mL) に溶解させ、水酸化パラジウム炭素 (3.2 g、0.2 当量) を窒素流下で添加した。その溶液を水素下で 3 ~ 5 時間攪拌した。その反応フラスコを窒素でパージし、その反応混合物をセライト (30.0 g) で濾過し、テトラヒドロフラン (100 mL) で洗浄した。その溶媒を真空下で除去して粗製の表題の中間体 (16.0) を油状物として得た。

10

【0219】

その粗生成物を3つのバッチに分けた。代表的なバッチにおいて、粗生成物 (4.0 g) を水 (10 mL) に可溶化させ、10 分間攪拌して溶解させた。その溶液を濾過し、分取用 HPLC により精製し、清浄な画分を合わせ、凍結乾燥により濃縮して表題の中間体のトリフルオロ酢酸塩を無定形固体として得た。3つのバッチの総収量: 8.4 g、60% 収率。

20

【0220】

(実施例 7: 結晶性 N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド塩酸塩の合成)

(a. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル] ホルムアミド遊離塩基の調製)

N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル] ホルムアミド (実施例 6、パート b) のトリフルオロ酢酸塩を、ジクロロメタン (100 mL) と 1.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) との間に分配した。有機層を、さらなる 1.0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、続いて水 (100 mL) で洗浄した。その有機層を、無水硫酸ナトリウムで 15 分間乾燥した。固形物を減圧濾過で収集し、溶媒を蒸発して、表題の中間体を油状物として得た。

30

【0221】

(b. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド遊離塩基の調製)

前工程の生成物 (1.5 g) を、20% w/w の炭素担持水酸化パラジウム (300 mg) を添加し、続いて 1:1 テトラヒドロフラン: エタノール混合物 (60 mL) を添加した。生じたスラリーを、水素下で一晩、激しく攪拌した。触媒を濾過によって除去し、その濾液を減圧下で濃縮し、粗製の表題生成物 (1.2 g) を得た。

40

【0222】

(c. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] ホルムアミド塩酸塩の種結晶の調製)

丸底フラスコ中で、前工程の遊離塩基生成物 (120 mg) を、イソプロピルアルコール (3.6 mL) と一緒に、50 で、溶液が均一になるまで攪拌し、その後、0.5 N HCl (0.58 mL) を添加し、その溶液をさらに 5 分間、50 で攪拌した。その溶液を 1.5 時間かけて室温にまで徐々に冷却し、次いで、一晩攪拌した。生じた結晶を

50

濾過し、減圧下で乾燥し、表題の結晶性生成物 ( 78.0 mg ) を得た。

【0223】

( d . 結晶性 N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] - エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド塩酸塩の合成 )

丸底フラスコ中で、工程 b ( 1.0 g ) の遊離塩基生成物を、その溶液が均一になるまで、イソプロピルアルコール ( 30 mL ) 中に溶解し、続いて、0.5 N HCl ( 4.8 mL ) を添加した。その溶液を、数分間加熱し、そして前工程で生成した種結晶 ( 約 5 mg ) を添加した。その溶液を 35 に冷却し、2時間攪拌した。その溶液を、2時間かけて室温までゆっくりと冷却した。生じた結晶を単離し、空気濾過によって乾燥させ、表題の塩酸塩 ( 690 mg ) を得た。イソプロピルアルコール ( 7 mL ) および水 ( 3.36 mL ) を添加し、その結晶を 45 にまで再加熱した。イソプロピルアルコール ( 14 mL ) を添加し、スラリーを1時間攪拌した。その溶液を室温までゆっくりと冷却し、次いで 40 で5時間、再加熱した。その溶液を室温までゆっくりと冷却し、一晚攪拌した。その結晶を濾過によって単離し、空气中で乾燥させ、表題の結晶性塩酸塩 ( 550 mg ) を得た。

10

【0224】

( 実施例 8 : 結晶性 N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] ホルムアミド塩酸塩の特徴付け )

20

実施例 7、パート d で調製した表題の結晶性塩酸塩のサンプルを、以下のように特徴付けた：<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz ) : 9.5 ( s , 1 H ) , 8.2 ( s , 1 H ) , 8.0 ( br s , 1 H ) , 7.1 - 7.4 ( m , 6 H ) , 6.7 - 6.9 ( m , 5 H ) , 6.4 ( d , 2 H ) , 5.5 ( br s , 2 H ) , 4.5 ( d , 1 H ) , 4.0 ( t , 1 H ) , 3.1 ( br s , 2 H ) , 2.6 - 2.8 ( m , 4 H ) , 2.3 ( m , 5 H ) ; m / z : [ M + H<sup>+</sup> ] C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 : 435.4 ; 検出値 435.5 ; 元素分析 ( wt % ) C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · HCl についての計算値 : C , 63.8 , H , 6.6 , N , 11.9 , O , 10.2 , Cl , 7.5 ; 検出値 : C , 63.7 , H , 6.8 , N , 11.8 , O , 9.7 , Cl , 8.1 ; Karl Fisher 分析による含水量 0.9 %。

30

【0225】

示差走査型熱量測定トレース ( TA 機器モデル DSC 2010、30 で平衡化し、5 / 分で 300 に加熱した ) は、約 185 と約 200 との間に吸熱性熱流の鋭いピークを示した。

【0226】

3° / 分の走査速度および 0.03° / ポイントのステップサイズで Cu K 発生 ( 30 kV、15 mA ) を使用して Rigaku X-Ray Miniflex 回折計で得られた粉末 X 線回折像を、図に示す。

【0227】

( 実施例 9 : N - [ 5 - ( ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ ) フェニル ] エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ヒドロキシフェニル ] - ホルムアミドの合成 )

40

( a . ( S ) - { [ 4 - ( 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ ) フェニルカルバモイル ] フェニル - メチルカルバミン酸 tert - ブチルエステルの調製 )

[ 2 - ( 4 - アミノフェニル ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチルエステル ( 3.95 g、16.7 mmol ) および ( ( S ) - tert - ブトキシカルボニルアミノ ) フェニル酢酸 ( 3.97 g、15.7 mmol ) を、N, N - ジメチルホルムアミド ( 31.76 mL ) 中の 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールの 0.5 M 溶液を、窒素下で溶解させ、それを 0 まで冷却した。1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド ( 3.57 g、18.6 mmol ) を、添加し、その混

50

合物を、0 にて10分間攪拌し、室温で1.5時間攪拌した。その混合物を、水と酢酸との間で分配し、その有機物を、1.0N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。その後、その有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。表題中間体を、さらに精製することなく使用した。

## 【0228】

(b. (S) - 2 - アミノ - N - [4 - (2 - アミノエチル)フェニル] - 2 - フェニルアセトアミドの調製)

上記工程の粗生成物を、ジクロロメタン(15 mL)中に溶解し、0 まで冷却させた。トリフルオロ酢酸(15 mL)を添加し、その混合物を、0 にて30分間攪拌した。その溶液を室温まで加温し、1時間攪拌し、その揮発物を、減圧下で除去した。その油状物をジクロロメタン中に溶かし込み、1N水酸化ナトリウムで洗浄した。その有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させて、表題中間体(4.3 g、16.2 mmol)を得た。この表題中間体を、さらに精製することなく使用した。

10

## 【0229】

(c. (S) - N<sup>2</sup> - [4 - (2 - アミノエチル)フェニル] - 1 - フェニルエタン - 1, 2 - ジアミンの調製)

上記工程の粗生成物(4.3 g、16.2 mmol)を、テトラヒドロフラン(50 mL)中に溶解し、ボラン - 硫化ジメチル複合体(5.7 mL)で処理した。その混合物を、65 にて2時間還流させ、そして室温まで冷却した。メタノール(50 mL)を、30分間かけて添加し、その後、トリフルオロ酢酸(3 mL)を添加した。その混合物を、エバポレートして乾燥させた。それを、メタノール(50 mL)およびトリフルオロ酢酸(1 mL)中に溶かし込み、再度エバポレートして乾燥させた。その後、得られた油状物を、メタノール(30 mL)で溶解し、10水酸化ナトリウム(30 mL)で溶解し、その後、10.0N水酸化ナトリウム(5 mL)を添加した。その溶液を、10分間攪拌し、その後、水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。その後、その粗表題中間体(3.7 g、14.4 mmol)を、エチルアルコール(105 mL)中に溶解し、80 まで加熱した。H<sub>2</sub>O中のD - リンゴ酸(2.16 g、16.1 mmol)の溶液を、上記の加熱した溶液に添加し、その後、エチルアルコール(45 mL)を添加した。その溶液を、室温まで冷却し、そして15時間攪拌した。その沈殿物を、濾過し、そして水とジクロロメタンとの間で分配した。その有機物を、1.0N NaOHおよび飽和塩化ナトリウムで洗浄した。その後、その有機物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させて、表題中間体(2.0 g、7.8 mmol)を得た。

20

30

## 【0230】

(d. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアミノ)フェニル] - エチルアミノ} - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)2 - ベンゾイルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

窒素下で、上記工程の粗生成物(431 mg、1.7 mmol)、N - [2 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 2 - ブロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ)エチル)フェニル]ホルムアミド(471 mg、1.0 mmol、および炭酸水素ナトリウム(300 mg、3.5 mmol)を、ジメチルスルホキシド(1.2 mL)で処理し、100 にて1時間加熱した。その混合物を、室温まで冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレートして乾燥させた。その表題中間体を、さらに精製することなく使用した。

40

## 【0231】

(e. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ)フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ベンジルオキシフェニル]ホルムアミドの調製)

上記工程の生成物を、テトラヒドロフラン(5 mL)中に溶解し、そしてトリエチルア

50



ミン・トリヒドロフルオリド (823  $\mu$ L) で8時間処理した。その混合物を、1N水酸化名取オウムとジクロロメタンとの間で分配した。その有機物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートして乾燥させた。その有機物を、逆相HPLCによって精製し、凍結乾燥によって単離して、表題中間体をそのトリフルオロ酢酸塩 (150 mg、0.2 mmol) として得た。

【0232】

(f. N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] - エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル]ホルムアミドの合成)

上記工程の生成物 (150 mg、0.2 mmol) を、エチルアルコール (5 mL) および酢酸 (5 mL) 中に溶解し、20% Pd(OH)<sub>2</sub> (24 mg) を窒素下で添加した。その反応フラスコを、大気圧下にて水素ガスでパージし、水素下で20時間攪拌した。その結晶を濾過し、その揮発物を、エバポレートした。その表題化合物を、逆相HPLCによって精製し、凍結乾燥によってそのトリフルオロ酢酸塩 (79.0 mg、0.12 mmol) として単離した。m/z: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての[M + H<sup>+</sup>]: 計算値 435.2; 実測値 435.8。

10

【0233】

(実施例10: 5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) - フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オンの合成)

20

実施例9の工程d、eおよびfと類似の手順を使用して、工程dのN - [2 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 2 - プロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル) フェニル]ホルムアミドを8 - ベンジルオキシ - 5 - [(R) - 2 - プロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 1H - キノリン - 2 - オンに置き換えて、表題の化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。m/z: [M + H<sup>+</sup>] C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> に対する計算値: 495.2; 実測値 459.4。

(実施例11: 5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((R) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オンの合成)

(a. (R) - (ベンジルオキシカルボニルメチルアミノ) フェニル酢酸の調製)

30

(R) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニル酢酸 (2.0 g、7.0 mmol) を、窒素下でテトラヒドロフランで溶解させ、水酸化ナトリウム (ミネラルオイル中60%分散、840 mg、21 mmol) を添加した。その溶液に、ヨウ化メチル (737 mg、50 mmol) を添加し、反応物を30分間攪拌した。水 (1 mL) を反応物に添加し、揮発物をエバポレートした。その生成物を逆相HPLCにより精製し凍結乾燥により単離して表題の中間体 (1.66 g、5.5 mmol) を得た。

【0234】

(b. { (R) - [4 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノエチル) フェニルカルバモイル] - フェニルメチル}メチルカルバミン酸ベンジルエステルの調製)

[2 - (4 - アミノフェニル) エチル]カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.31 g、5.6 mmol)、上記工程の生成物 (1.66 g、5.6 mmol)、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (1.46 g、10.5 mmol) を、窒素下で、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) で溶解させ、0 まで冷却した。1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (2.02 g、10.5 mmol) を添加し、その混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機物を1.0NのHCl、飽和炭酸水素ナトリウムそして飽和塩化ナトリウムで洗浄した。次いで、その有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させエバポレートして乾燥させた。表題の中間体を、さらに精製することなく使用した。

40

【0235】

(c. { (R) - [4 - (2 - アミノエチル) フェニルカルバモイル] フェニルメチル

50

メチルカルバミン酸ベンジルエステルの調製)

前述の工程の粗生成物を、ジクロロメタン(5 mL)中に溶解し、トリフルオロ酢酸を添加した(5 mL)。この混合物を、30分間攪拌し、次いで、揮発性物質を減圧下で除去した。その油状物を、ジクロロメタン中にとり、1 N 水酸化ナトリウムで洗浄した。そのジクロロメタン相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまでエバポレートして、標題中間体を得、この中間体を、さらに精製せずに使用した。

【0236】

(d. (R) - N - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ] - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルアセトアミドの調製)

上記工程の粗生成物(800 mg、1.9 mmol)を、メタノール(5 mL)で溶解し、ジクロロメタン(5 mL)および10% 炭素担持パラジウム(200 mg)を窒素下で添加した。そのフラスコを大気圧下で水素ガスでパージし、その反応系を2時間水素ガス下で攪拌した。このパラジウム触媒を、濾過により除去し、その揮発性物質をエバポレートして、標題中間体を得た。

【0237】

(e. (R) - N<sup>2</sup> - [ 4 - ( 2 - アミノエチル ) フェニル ] - N<sup>1</sup> - メチル - 1 - フェニルエタン - 1, 2 - ジアミンの調製)

上記工程の粗生成物(523 mg、1.84 mmol)を、テトラヒドロフラン(50 mL)中に溶解し、ボラン - ジメチルスルフィド錯体(0.7 mL)で処理した。この混合物を、65 °Cで2時間還流し、室温まで冷却した。メタノール(10 mL)を添加し、続いて、ジオキサン(1.4 mL)中の4.0 N HClを添加し、この混合物を、10分間攪拌し、次いで、乾燥するまでエバポレートした。その油状物を、メタノール(50 mL)およびトリフルオロ酢酸(1 mL)中に再びとり、乾燥するまでエバポレートした。次いで、得られた油状物を、メタノール(10 mL)でおよびKOH(H<sub>2</sub>O中の20% 溶液を10 mL)で溶解し、10分間攪拌した。その溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまでエバポレートした。標題中間体を得、この油状物を、さらに精製せずに使用した。

【0238】

(f. 5 - ( (R) - 2 - { 2 - [ 4 - ( (R) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] - エチルアミノ } - 1 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ ) エチル ) - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製)

窒素下で、上記工程の生成物(250 mg、0.93 mmol)、8 - ベンジルオキシ - 5 - [ (R) - 2 - プロモ - 1 - ( tert - ブチルジメチルシラニルオキシ ) エチル ] - 1 H - キノリン - 2 - オン(454 mg、0.93 mmol)、および炭酸水素ナトリウム(234 mg、2.8 mmol)を、ジメチルスルホキシド(10 mL)で処理し、100 °Cまで3時間加熱した。この混合物を、室温にまで冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。その有機物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥するまでエバポレートした。標題化合物を、さらに精製せずに使用した。

【0239】

(g. 5 - ( (R) - 2 - { 2 - [ 4 - ( (R) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] - エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの調製)

上記工程の生成物(80 mg、0.12 mmol)を、was dissolved in テトラヒドロフラン(5 mL)中に溶解し、トリエチルアミン - トリヒドロフルオリド(21 μL)で5時間処理した。その溶液を乾燥するまでエバポレートし、その生成物を、逆相HPLCにより精製し、凍結乾燥により単離して、標題中間体を得、そのトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0240】

(h. 5 - ( (R) - 2 - { 2 - [ 4 - ( (R) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニルエチルアミノ ) フェニル ] - エチルアミノ } - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ヒドロキシ -

## 1 H - キノリン - 2 - オンの調製)

上記工程の生成物 (70 mg) を、エチルアルコール (2 mL) 中に溶解し、10% 炭素担持パラジウム (14 mg) を窒素下で添加した。その反応フラスコを、大気圧下で水素ガスでバージし、水素下で2時間攪拌した。その触媒を濾過により除去し、揮発性物質をエバポレートした。標題化合物を逆相 HPLC により精製し、凍結乾燥により、そのトリフルオロ酢酸塩として単離した (40 mg、0.057 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz) : 10.6 (br s, 2H), 9.2 (br d, 2H), 8.8 (br d, 2H), 8.2 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 7.4 - 7.6 (m, 5H), 7.2 (d, 1H, 8.2 Hz), 6.9 - 7.0 (m, 3H), 6.5 - 6.6 (m, 3H), 6.2 (br s, 1H), 5.3 (br d, 1H, J = 7.1 Hz), 4.3 (m, 1H), 3.6 (dd, 1H, J = 7.0, 14.0 Hz), 3.3 (dd, 1H, J = 6.3, 14.0 Hz), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 2.6 - 2.8 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。m/z : [M + H<sup>+</sup>] 計算値 : C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> : 473.3 ; 実測値 : 473.3。

10

## 【0241】

(実施例 12 : N - [5 - ((R) - 2 - {2 - [4 - ((S) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニル - エチルアミノ) フェニル] エチルアミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ホルムアミドの合成)

実施例 11 の工程 f、g、および h と類似の手順を使用して、N - [2 - ベンジルオキシ - 5 - ((R) - 2 - ブロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル) フェニル] ホルムアミドを、工程 f における 8 - ベンジルオキシ - 5 - [(R) - 2 - ブロモ - 1 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) エチル] - 1 H - キノリン - 2 - オンの代わりに用いて、標題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz) : 10.0 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.5 (br s, 2H), 8.5 (br s, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 5H), 6.7 - 6.9 (m, 4H), 6.4 (d, 2H), 6.0 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.6 (dd, 1H, J = 7.1, 14.0 Hz), 3.3 (dd, 1H, J = 6.0, 14.0 Hz), 2.8 - 3 (m, 4H), 2.6 - 2.7 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)。m/z : [M + H<sup>+</sup>] 計算値 : C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> : 449.3 ; 実測値 : 449.5。

20

30

## 【0242】

本発明は、その具体的な実施形態を参照しながら記載されてきたが、種々の変更が行われ得、等価物が、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく置換され得ることが当業者によって理解されるはずである。さらに、多くの改変は、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスの工程を、本発明の目的、趣旨、および範囲に適合させるために行われ得る。全てのこのような改変は、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。さらに、本明細書中上記で引用される、全ての刊行物、特許および特許文書は、個々に参考として援用されるかのように、本明細書に参考として援用される。

## 【図面の簡単な説明】

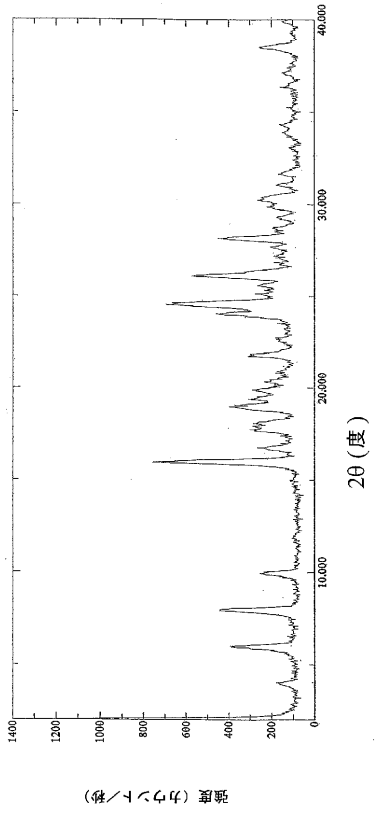
## 【0243】

本発明は、添付の図面を参照することにより説明される。

40

【図 1】図 1 は、N - {2 - [4 - ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルアミノ) フェニル] エチル} - (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ホルムアミド - 4 - ヒドロキシフェニル) エチルアミンヒドロクロリドの粉末 x 線回折パターンを示す。

【図 1】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/030833
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C233/43 C07D215/24 A61K31/167 A61K31/4704 A61P11/08		
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) IPC 7 C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
<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	WO 03/042160 A (THERAVANCE, INC; MORAN, EDMUND, J; JACOBSEN, JOHN, R; AGGEN, JAMES) 22 May 2003 (2003-05-22) claim 18	1-35
A	WO 03/042164 A (THERAVANCE, INC; MORAN, EDMUND, J; JACOBSEN, JOHN, R; LEADBETTER, MICH) 22 May 2003 (2003-05-22) claim 35	1-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 March 2005		24/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cooper, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/030833

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 20-26 and 35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/US2004/030833

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042160	A	22-05-2003	BR 0213795 A	07-12-2004
			CA 2466962 A1	22-05-2003
			EP 1446379 A1	18-08-2004
			HU 0401876 A2	28-12-2004
			WO 03042160 A1	22-05-2003
			WO 03042164 A1	22-05-2003
			US 2003153597 A1	14-08-2003
			US 6670376 B1	30-12-2003
			US 2003229058 A1	11-12-2003
			US 2004059116 A1	25-03-2004
			US 2004063755 A1	01-04-2004
WO 03042164	A	22-05-2003	BR 0213795 A	07-12-2004
			CA 2466962 A1	22-05-2003
			EP 1446379 A1	18-08-2004
			HU 0401876 A2	28-12-2004
			WO 03042160 A1	22-05-2003
			WO 03042164 A1	22-05-2003
			US 2003153597 A1	14-08-2003
			US 6670376 B1	30-12-2003
			US 2003229058 A1	11-12-2003
			US 2004059116 A1	25-03-2004
			US 2004063755 A1	01-04-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 15/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 15/06	
<b>A 6 1 P 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 0 5
<b>C 0 7 D 215/26</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 215/26	

(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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ヤコブセン, ジョン アール.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, オーク バリー ロード 1  
 6

(72) 発明者 サイトウ, ダイスケ ローランド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 0, バーリンゲーム, ボードウェイ アベニュー  
 1 5 1 5, アpartment 1

Fターム(参考) 4C031 FA03 FA04  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28 MA01 MA02 MA04 MA56 NA14  
 ZA02 ZA36 ZA59 ZA81 ZB11 ZC02 ZC41  
 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA31 KA01 MA01 MA04 MA33 MA76  
 NA02 NA14 ZA02 ZA36 ZA59 ZA81 ZB11 ZC02 ZC41  
 4H006 AA01 AA03 AB21