

(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2011-511039

(P2011-511039A)

(43) 公表日 平成23年4月7日(2011.4.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 413/12</b> (2006.01)	C07D 413/12 C S P	4C063
<b>A61K 31/538</b> (2006.01)	A61K 31/538	4C086
<b>A61P 9/12</b> (2006.01)	A61P 9/12	
<b>A61P 9/00</b> (2006.01)	A61P 9/00	
<b>A61P 27/06</b> (2006.01)	A61P 27/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-545472 (P2010-545472)  
 (86) (22) 出願日 平成21年2月6日 (2009.2.6)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年10月6日 (2010.10.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/051350  
 (87) 国際公開番号 W02009/098276  
 (87) 国際公開日 平成21年8月13日 (2009.8.13)  
 (31) 優先権主張番号 08101428.4  
 (32) 優先日 平成20年2月8日 (2008.2.8)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

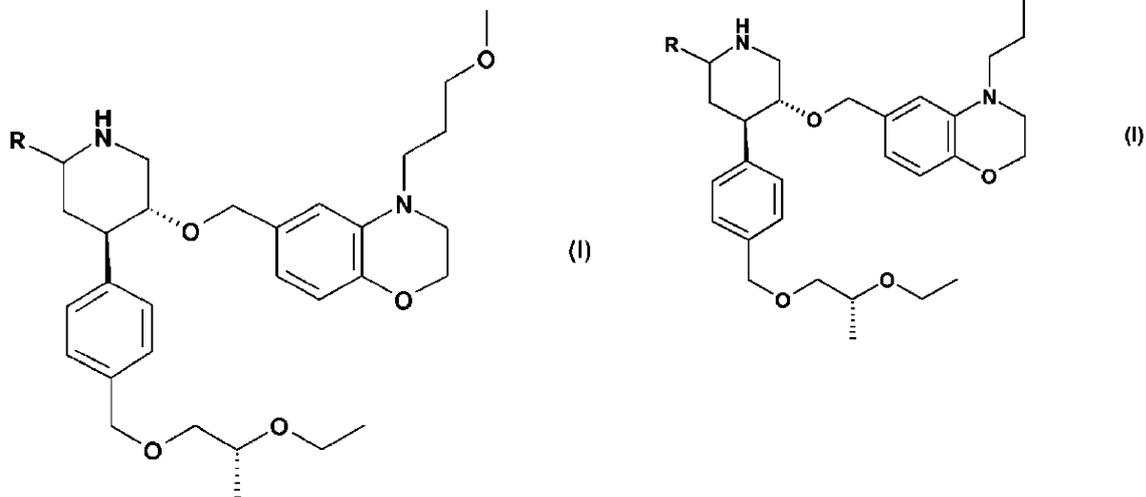
(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ  
 35  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稜  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レニン阻害剤としての置換ピペリジン

## (57) 【要約】

本発明は一般式 (I)



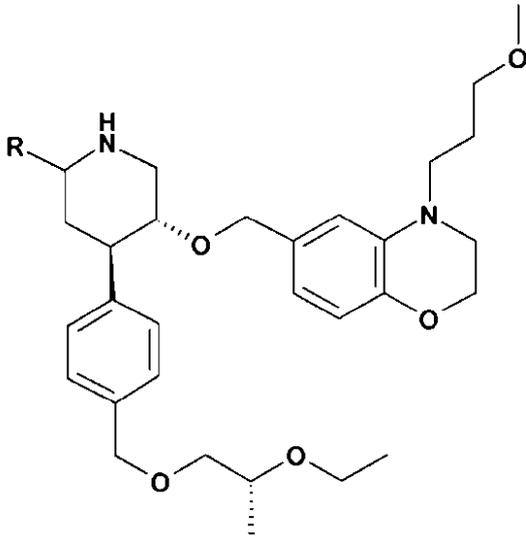
の化合物およびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩(ここでRは記載にて説明された意味を有する)、その製造方法ならびに薬剤、特にレニン阻害剤としての

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



(I)

〔式中、

R は :

C<sub>2</sub> - 8 - アルケニル ;C<sub>2</sub> - 8 - アルキニル ;C<sub>0</sub> - 8 - アルキル - カルボニル - 所望により N - モノ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル化されていてよいアミノ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル ;C<sub>3</sub> - 8 - シクロアルキル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキル ;C<sub>1</sub> - 8 - アルキル - スルホニル - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル ;所望により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル化されていてよいカルバモイル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキル ;所望により O - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル化されていてよいカルボキシル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキル ;所望により N および / もしくは N' モノ - 、ジ - もしくはトリ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル化されていてよいウレイド - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル ;ヘテロシクリルカルボニル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキル ; またはヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキルであり ;

該基の各々は好ましくは :

C<sub>1</sub> - 8 - アルコキシ ;C<sub>1</sub> - 8 - アルコキシ - C<sub>1</sub> - 8 - アルコキシ ;C<sub>1</sub> - 8 - アルキル ;

シアノ ;

ハロゲン ;

ヒドロキシル ;

オキソ ;

トリフルオロメトキシ ; および

トリフルオロメチル ;

から独立して選択される 1 - 4 個の置換基により置換されていてよい]

の化合物またはその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

一般式 (I A) または (I B) :

10

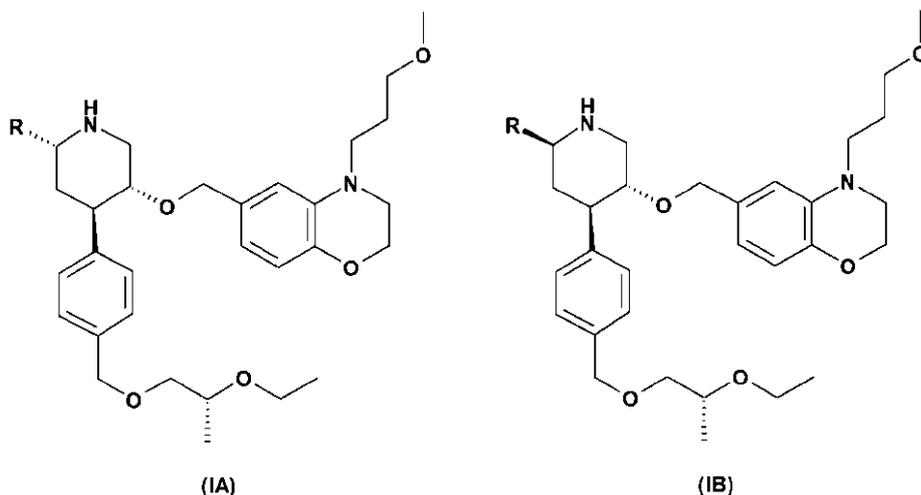
20

30

40

50

## 【化 2】



10

(式中、置換基 R の意味は請求項 1 に記載の式 (I) の化合物に関して示されたとおりである)

に相当する、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

R が所望により好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ-C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される 1 - 2 個の置換基により置換されていてよい C<sub>0-8</sub>-アルキル - カルボニル - 所望により N - モノ - C<sub>1-8</sub>-アルキル化されていてよいアミノ - C<sub>1-8</sub>-アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

R が所望により好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ-C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される 1 - 2 個の置換基により置換されていてよい、所望により N - モノ - または N, N - ジ - C<sub>1-8</sub>-アルキル化されたカルバモイル - C<sub>0-8</sub>-アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R が所望により好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

50

C<sub>1-8</sub> - アルコキシ - C<sub>1-8</sub> - アルコキシ ;  
 C<sub>1-8</sub> - アルキル ;  
 シアノ ;  
 ハロゲン ;  
 ヒドロキシル ;  
 オキソ ;

トリフルオロメトキシ ; および  
 トリフルオロメチル ;

から独立して選択される 1 - 2 個の置換基により置換されていてよい、所望により N およ  
 び / または N' モノ - 、 ジ - または トリ - C<sub>1-8</sub> - アルキル化されたウレイド - C<sub>1-8</sub> -  
 アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R が所望により好ましくは :

C<sub>1-8</sub> - アルコキシ ;  
 C<sub>1-8</sub> - アルコキシ - C<sub>1-8</sub> - アルコキシ ;  
 C<sub>1-8</sub> - アルキル ;  
 シアノ ;  
 ハロゲン ;  
 ヒドロキシル ;  
 オキソ ;

トリフルオロメトキシ ; および  
 トリフルオロメチル ;

から独立して選択される 1 - 2 個の置換基により置換されていてよい、ヘテロシクリル -  
 C<sub>0-8</sub> - アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R が C<sub>0-8</sub> - アルキル - カルボニル - 所望により N - モノ - C<sub>1-8</sub> - アルキル化さ  
 れていてよいアミノ - C<sub>1-8</sub> - アルキル、所望により N - モノ - もしくは N, N - ジ -  
 C<sub>1-8</sub> - アルキル化されていてよいカルバモイル - C<sub>0-8</sub> - アルキルまたはヘテロシ  
 クリル - C<sub>0-8</sub> - アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R が C<sub>0-4</sub> - アルキル - カルボニル - 所望により N - モノ - C<sub>1-4</sub> - アルキル化さ  
 れたアミノ - C<sub>1-4</sub> - アルキル、所望により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C<sub>1-8</sub>  
 - アルキル化されていてよいカルバモイル - C<sub>0-4</sub> - アルキル、モルホリニル - C<sub>0-4</sub>  
 - アルキル、テトラゾリル - C<sub>0-4</sub> - アルキルまたはトリアゾリル - C<sub>0-4</sub> - アル  
 キルである、請求項 1、2 または 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

治療的処置のための、とりわけ高い血圧(高血圧)、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全  
 、糖尿病性腎症、脳卒中および再狭窄の進行の遅延のためまたは予防のための処置におけ  
 る請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物および所望により心血管活性を有する 1 個以  
 上の薬剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

治療上有効量の請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物をそれを必要とする対象に投  
 与することを含む、高い血圧(高血圧)、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、糖尿病性腎  
 症、脳卒中および再狭窄の進行の遅延のためまたは予防のための処置における方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規置換 4 - フェニルピペリジン、その製造方法および薬剤、とりわけレニン

10

20

30

40

50

阻害剤としてのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤として使用するためのピペリジン誘導体は、例えば第WO97/09311号から公知である。しかしながら特にレニン阻止に関しては、効力の高い活性成分が依然必要とされている。この状況では、より良好な経口バイオアベイラビリティに至る化合物の薬物動態特性の改善および/またはその全体的な安全性プロファイルが第一目標である。より良好なバイオアベイラビリティを目的とする特性は、例えば吸収の増大、代謝安定性もしくは溶解性、または最適な親油性である。より良好な安全性プロファイルを目的とする特性は例えばチトクロムP450酵素のような薬物代謝酵素に対する選択性の増大である。

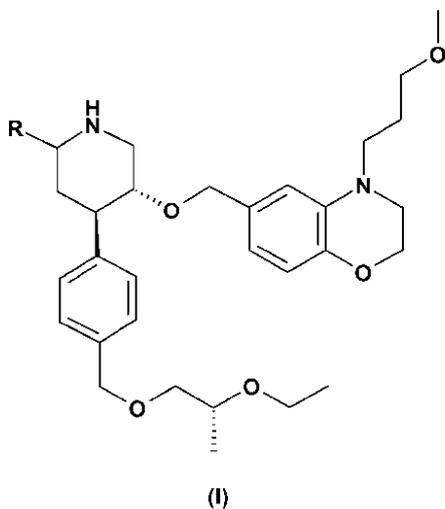
10

【発明の概要】

【0003】

それ故に本発明は一般式(I)：

【化1】



20

〔式中、

Rは：

C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>-アルケニル；

C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>-アルキニル；

C<sub>0</sub>-<sub>8</sub>-アルキル-カルボニル-所望によりN-モノ-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル化されていてよいアミノ-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>-シクロアルキル-C<sub>0</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル-スルホニル-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

所望によりN-モノ-もしくはN,N-ジ-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル化されていてよいカルバモイル-C<sub>0</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

所望によりO-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル化されていてよいカルボキシル-C<sub>0</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

40

所望によりNおよび/もしくはN'モノ-、ジ-もしくはトリ-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル化されていてよいウレイド-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

ヘテロシクリルカルボニル-C<sub>0</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；または

ヘテロシクリル-C<sub>0</sub>-<sub>8</sub>-アルキルであり；

該基の各々は好ましくは：

C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

50

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される 1 - 4 個の置換基により置換されていてもよい]

の置換 4 - フェニルピペリジンおよびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0004】

前記(および本明細書後記)で言及された  $C_{0-8}$  - アルキル基における「 $C_0$  - アルキル」の意味は結合であるか、または末端位置にある場合は水素原子を意味する。

10

【0005】

直鎖状でも分枝鎖状でもよい  $C_{1-8}$  - アルキル基の例は、各々メチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*n* - ブチル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、ペンチルおよびヘキシルである。直鎖状でも分枝鎖状でもよい  $C_{1-8}$  - アルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、イソプロポキシ、*n* - ブトキシ、イソブトキシ、*sec* - ブトキシおよび *tert* - ブトキシのような基である。直鎖状でも分枝鎖状でもよい  $C_{2-8}$  - アルケニル基の例は、例えばビニルおよびプロペニルである。直鎖状でも分枝鎖状でもよい  $C_{2-8}$  - アルキニル基の例は、例えばエチニルである。O -  $C_{1-8}$  - アルキル化カルボキシルの例はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n* - プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n* - ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec* - ブトキシカルボニルおよび *tert* - ブトキシカルボニルのような基である。

20

$C_{0-8}$  - アルキルカルボニルアミノの例は、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、*n* - プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、*n* - ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、*sec* - ブチルカルボニルアミノおよび *tert* - ブチルカルボニルアミノである。所望により N および / または N' モノ -、- ジ - または - トリ -  $C_{1-8}$  - アルキル化されていてよいウレイドの例はウレイド、1 - メチル - ウレイド、3 - メチル - ウレイド、トリメチル - ウレイド、1 - エチル - ウレイド、3 - エチル - ウレイド、トリエチル - ウレイド、1 - エチル - 3 - メチル - ウレイド、3 - エチル - 1 - メチル - ウレイドのような基である。所望により N - モノ - または N, N -

30

ジ -  $C_{1-8}$  - アルキル化されていてよいカルバモイル -  $C_{0-8}$  - アルキルの例はカルバモイル、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N - プロピルカルバモイル、N, N - ジ - メチルカルバモイル、N, N - ジ - エチルカルバモイル、N, N - ジ - プロピルカルバモイル、カルバモイル - メチル、N - メチルカルバモイル - メチル、N - エチルカルバモイル - メチル、N - プロピルカルバモイル - メチル、N, N - ジ - メチルカルバモイル - メチル、N, N - ジ - エチルカルバモイル - メチル、N, N - ジ - プロピルカルバモイル - メチル、カルバモイル - エチル、N - メチルカルバモイル - エチル、N - エチルカルバモイル - エチル、N - プロピルカルバモイル - エチル、N, N - ジ - メチルカルバモイル - エチル、N, N - ジ - エチルカルバモイル - エチル、N, N - ジ - プロピルカルバモイル - エチル、カルバモイル - 2 - プロピル、N - メチルカルバモイル - 2 - プロピル、N - エチルカルバモイル - 2 - プロピル、N - プロピルカルバモイル - 2 - プロピル、N, N - ジ - メチルカルバモイル - 2 - プロピル、N, N - ジ - エチルカルバモイル - 2 - プロピル、N, N - ジ - プロピルカルバモイル - 2 - プロピル、カルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル)、N - メチルカルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル)、N - エチルカルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル)、N - プロピルカルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル)、N, N - ジ - メチルカルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル)、N, N - ジ - エチルカルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル)、N, N - ジ - プロピルカルバモイル - (2 - メチル - 2 - ブチル) のような基である。

40

【0006】

ヘテロシクリルなる用語は 1 から 4 個の窒素および / または 1 もしくは 2 個の硫黄もしくは酸素原子を有する 3 - 8 員単環式、飽和または不飽和複素環式基、例えば飽和または

50

不飽和 N - 含有 C<sub>3</sub> - 8 - ヘテロシクリルを指す。ヘテロシクリル基は、例えば C<sub>1</sub> - 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 8 - アルキル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロメチルにより 1 回以上、例えば 1 回または 2 回置換されていてよい。窒素原子を含むヘテロシクリル基は N 原子を介して、または C 原子を介してのいずれかで分子の残りの部分に連結できる。かかるヘテロシクリル基の例はイミダゾリル、モルホリニル、オキセタニル、オキシラニル、ピラゾリル、ピリジル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリルである。好ましい複素環式基の例はモルホリニル、テトラゾリルおよびトリアゾリルである。

【0007】

ハロゲンはフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。

シクロアルキルとは 3 から 8 個の炭素原子を有する飽和環式炭化水素基、例えばシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルを指し、そして非置換であるか、または C<sub>1</sub> - 8 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 8 - アルコキシ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル、所望によりハロゲンで置換されていてよい C<sub>1</sub> - 8 - アルキルもしくはハロゲンにより回 1 もしくは 2 回置換されていてよい。

【0008】

塩は主に式 (I) の化合物の医薬用に使用可能な、または無毒性の塩である。「医薬用に使用可能な塩」なる用語は塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等のような無機酸または有機酸との塩を包含する。

【0009】

塩形成基を有する化合物の塩はとりわけ酸付加塩、塩基との塩、または複数の塩形成基の存在下では、混合塩または分子内塩である事例もある。

【0010】

かかる塩は酸性基、例えばカルボキシルまたはスルホニル基と式 (I) の化合物から形成され、そして例えば元素周期表の Ia、Ib、IIa および IIb 群の金属から誘導される無毒性金属塩、例えばアルカリ金属、とりわけリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばマグネシウムまたはカルシウム塩、ならびにまた亜鉛塩およびアンモニウム塩のような適当な塩基とのその塩であり、所望によりヒドロキシ置換されていてよいモノ -、ジ - もしくはトリアルキルアミン、とりわけモノ -、ジ - もしくはトリ (低級アルキル) アミンのような有機アミンで、または第四級アンモニウム塩基、例えばエタノール -、ジエタノール - もしくはトリエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミンもしくは 2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミンのような、メチル -、エチル -、ジエチル - もしくはトリエチルアミン、モノ -、ビス - もしくはトリス (2 - ヒドロキシ (低級アルキル)) アミン、N, N - ジ - N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミンのような N, N - ジ (低級アルキル) - N - (ヒドロキシ (低級アルキル)) アミン、または N - メチル - D - グルカミン、または水酸化テトラブチルアンモニウムのような第四級アンモニウム水酸化物で形成されるこれらの塩を含む。塩基性基、例えばアミノ基を有する式 (I) の化合物は例えば適当な無機酸、例えば 1 つもしくは双方のプロトンが置き換えられた塩酸、臭化水素酸、硫酸のようなハロゲン化水素酸、1 つもしくはそれより多いプロトンが置き換えられたリン酸、例えばオルトリン酸もしくはメタリン酸、または 1 つもしくはそれより多いプロトンが置き換えられたピロリン酸で、または有機カルボン酸、スルホン酸もしくはホスホン酸もしくは N - 置換スルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、およびまたアミノ酸、例えば前記で言及されたアルファアミノ酸、およびまたメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、

10

20

30

40

50

ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-もしくは3-ホスホグリセリン酸、グルコース6リン酸、N-シクロ-ヘキシルスルファミン酸(シクラミン酸の形成を伴う)もしくはアスコルビン酸のようなその他の酸性有機化合物と酸付加塩を形成できる。酸性および塩基性を有する式(I)の化合物はまた分子内塩を形成できる。

【0011】

得られた塩をそれ自体公知の様式でその他の塩、例えば適当な溶媒中別の酸のナトリウム、バリウムまたは銀塩のような適当な金属塩で処理することにより、酸付加塩(ここで形成する無機塩は不溶性であり、そして故に平衡反応から分離する)、ならびに遊離酸の放出および塩再形成による塩基塩に変換できる。

10

【0012】

その塩を含む式(I)の化合物はまた水和物の形態で得られるか、または結晶化に使用される溶媒を含むことができる。

【0013】

単離および精製のために、薬学的に許容されない塩の使用もまた見出される。

式(I)の化合物はまた、1個以上の原子がその安定した非放射性同位元素により;例えば水素原子を重水素により置き換えられたこれらの化合物を含む。

【0014】

式(I)の化合物はまた酸素(ヒドロキシル縮合)、硫黄(スルフヒドリル縮合)および/または窒素のような1個以上の部位を通してニトロソ化されている化合物をも含む。当業者に公知の従来の方法を用いて本発明のニトロソ化化合物を製造することができる。例えば化合物をニトロソ化するための公知の方法は第WO2004/098538(A2)号に記載されている。

20

【0015】

式(I)の化合物はまた一個所以上で、硝酸エステル含有リンカーが既存の酸素および/または窒素に結合するように変換されている化合物をも含む。当業者に公知の従来の方法を用いて本発明の化合物のかかる「ニトロ誘導体」を製造することができる。例えば化合物をそのニトロ誘導体に変換するための公知の方法は第WO2007/045551(A2)号に記載されている。

【0016】

式(I)の化合物は少なくとも4個の不斉炭素原子を有し、そしてそれ故に光学的に純粋なジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体、ジアステレオマーラセミ体の混合物の形態で、またはメソ化合物としてでよい。本発明はこれらの形態の全てを包含する。ジアステレオマー混合物、ジアステレオマーラセミ体またはジアステレオマーラセミ体の混合物を通例の手順により、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC等により分離できる。

30

【0017】

式(I)の化合物を光学的に純粋な形態で製造することもできる。それ自体公知の手順により、好ましくは合成段階の早期に光学的に活性な酸、例えば(+)-もしくは(-)-マンデル酸で塩を形成し、そして分別結晶化によりジアステレオマー塩を分離することによるか、または好ましくは相対的に後期の段階でキラル補助基ビルディングブロック、例えば(+)-もしくは(-)-塩化カンファニールで誘導体化し、そしてクロマトグラフィーおよび/もしくは結晶化によりジアステレオマー生成物を分離し、そして引き続いて結合を切断し、キラル補助基を得ることによるかのいずれかで鏡像体への分離を行うことができる。純粋なジアステレオマー塩および誘導体を分析して一般的な分光学的手順で存在するピペリジンの絶対立体配置を決定でき、そして単一結晶X線光学はとりわけ適当な手順を構成する。

40

【0018】

式(I)の化合物における個々のキラル中心で立体配置が選択的に反転されることは可能である。例えばアミノまたはヒドロキシルのような求核性置換基を担持する不斉炭素原子

50

の立体配置を、適切な場合、結合した求核置換基を適当な離核性(nucleofugic)離脱基に変換し、そして元来の置換基を導入する試薬と反応させた後、二次(second-order)求核置換により反転できるか、または欧州特許出願第0236734(A)号における方法に類似して、ヒドロキシル基を有する炭素原子での立体配置を酸化および還元により反転することができる。ヒドロキシル基の反応性官能基修飾とその後の立体配置の反転を伴うヒドロキシルによるその置き換えもまた有利である。

【0019】

後記の化合物の群は排他的であると見なされるべきではなく、むしろこれらの化合物の群の部分相互に、または前記で与えられた、もしくは現実的な様式で削除された定義と交換して、例えば概略をさらに具体的な定義により置き換えることができる。例えば一般的な原子の原子価のような一般の化学原理に従って定義は妥当である。

10

【0020】

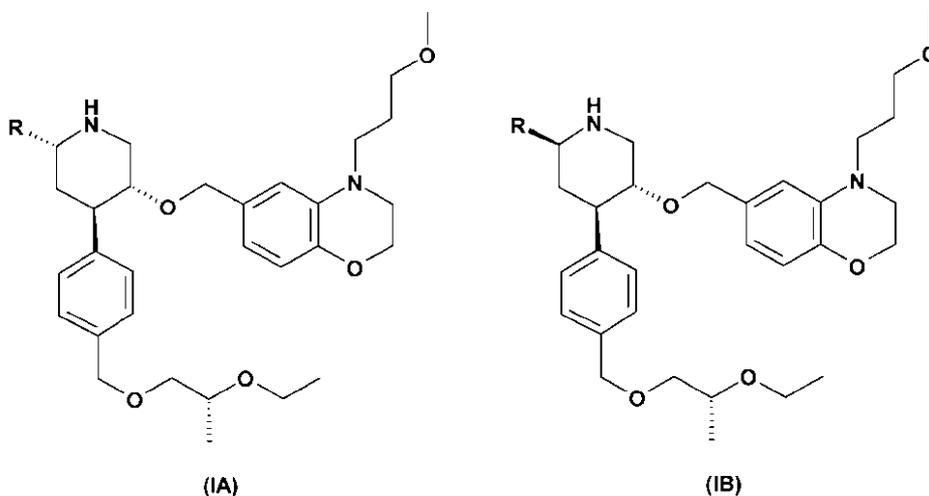
式(I)、(IA)および(IB)の化合物を文献にて開示される製造方法に類似の様式で製造することができる。同様の製造方法は例えば第WO97/09311号および第WO06/103275号に記載される。具体的な製造変法の詳細を実施例にて見出すことができる。

【0021】

好ましい化合物は一般式(IA)または(IB)：

【化2】

20



30

のもの、およびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩であり、Rが式(I)の化合物に関して前記で定義されたとおりである化合物である。

【0022】

さらに式(I)の、さらに好ましくは式(IA)または(IB)の化合物、およびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩の好ましい群は：

Rが所望により、好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ-C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される1-2個の置換基により置換されていてよいC<sub>0-8</sub>-アルキル-カルボニル-所望によりN-モノ-C<sub>1-8</sub>-アルキル化されていてよいアミノ-C<sub>1</sub>

40

50

- 8 - アルキルである化合物である。

【0023】

さらに式(I)の、さらに好ましくは式(IA)または(IB)の化合物、およびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩の好ましい群は：

Rが所望により、好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ-C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される1-2個の置換基により置換されていてよい、所望によりN-モノ-またはN,N-ジ-C<sub>1-8</sub>-アルキル化されていてよいカルバモイル-C<sub>0-8</sub>-アルキルである化合物である。

【0024】

さらに式(I)の、さらに好ましくは式(IA)または(IB)の化合物、およびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩の好ましい群は：

Rが所望により、好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ-C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される1-2個の置換基により置換されていてよい、所望によりNおよび/またはN'モノ-、ジ-またはトリ-C<sub>1-8</sub>-アルキル化されていてよいウレイド-C<sub>1-8</sub>-アルキルである化合物である。

【0025】

さらに式(I)の、さらに好ましくは式(IA)または(IB)の化合物、およびその塩、好ましくはその薬学的に許容される塩の好ましい群は：

Rが所望により、好ましくは：

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルコキシ-C<sub>1-8</sub>-アルコキシ；

C<sub>1-8</sub>-アルキル；

シアノ；

ハロゲン；

ヒドロキシル；

オキソ；

トリフルオロメトキシ；および

トリフルオロメチル；

から独立して選択される1-2個の置換基により置換されていてよいヘテロシクリル-C<sub>0-8</sub>-アルキルである化合物である。

【0026】

Rはとりわけ好ましくはC<sub>0-8</sub>-アルキル-カルボニル-所望によりN-モノ-C<sub>1</sub>

10

20

30

40

50

- 8 - アルキル化されていてよいアミノ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル、所望により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル化されていてよいカルバモイル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキル、またはヘテロシクリル - C<sub>0</sub> - 8 - アルキルである。

R は極めてとりわけ好ましくは C<sub>0</sub> - 4 - アルキル - カルボニル - 所望により N - モノ - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル化されていてよいアミノ - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、所望により N - モノ - もしくは N, N - ジ - C<sub>1</sub> - 8 - アルキル化されていてよいカルバモイル - C<sub>0</sub> - 4 - アルキル、モルホリニル - C<sub>0</sub> - 4 - アルキル、テトラゾリル - C<sub>0</sub> - 4 - アルキルまたはトリアゾリル - C<sub>0</sub> - 4 - アルキルである。

#### 【0027】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグ誘導体はインビボ使用時に化学的または生理学的過程により元来の化合物を遊離するその誘導体である。プロドラッグは例えば生理学的 pH に到達したとき、または酵素的変換により元来の化合物に変換され得る。プロドラッグ誘導体の可能な例は自由に利用可能なカルボン酸のエステル、チオールの S - および O - アシル誘導体、アルコールまたはフェノールであり、アシル基は本明細書で定義されるとおりである。好ましい誘導体は、例えば低級アルキルエステル、シクロアルキルエステル、低級アルケニルエステル、ベンジルエステル、低級オメガ - (アミノ、モノ - もしくはジアルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル) - アルキルエステルのような、または低級アルファ - (アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル) - アルキルエステルのような - もしくは二置換低級アルキルエステル；従来的にはピパロイルオキシメチルエステルおよびそのように使用される同様のエステルのような、生理学的媒質中の加溶媒分解により元来のカルボン酸に変換される薬学的に許容されるエステル誘導体である。

#### 【0028】

遊離化合物、プロドラッグ誘導体および塩化合物の間の密接な関係のために、本発明における特定の化合物はまた可能であり、そして適切であるならば、そのプロドラッグ誘導体および塩形態を含む。

#### 【0029】

式(I)の、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩は天然酵素レニンに対する阻止効果を有する。後者は腎臓から出て血液に入り、そしてそこでアンギオテンシノーゲンの切断をもたらし、デカペプチドアンギオテンシンIを形成し、それは次いで肺、腎臓およびその他の器官でオクタペプチドアンギオテンシンIIに切断される。アンギオテンシンIIは動脈狭窄により直接的に、およびナトリウムイオンを保持し、細胞外液容量の増大に関連するホルモナルドステロンを副腎から放出することにより間接的に、の双方で血圧を上昇させる。この増大はアンギオテンシンII自体の、またはそこから切断生成物として形成されるヘプタペプチドアンギオテンシンIIIの効果に起因する。レニンの酵素活性の阻害剤はアンギオテンシンIの形成の低減、およびその結果として、少量のアンギオテンシンIIの形成をもたらす。この活性ペプチドホルモンの濃度の低減はレニン阻害剤の血圧低下効果の直接的な原因である。

#### 【0030】

レニン阻害剤の効果はとりわけ実験的にインビトロ試験により検出され、ここでアンギオテンシンIの形成における低減を種々の系(ヒト血漿、合成または天然レニン基質と一緒に精製されたヒトレニン)で測定される。とりわけ以下のNussberger et al., J. Cardiovascular Pharmacol., 9: 39-44(1987)のインビボ試験が用いられる。この試験はヒト血漿中のアンギオテンシンIを測定する。引き続いてラジオイムノアッセイで形成されたアンギオテンシンIの量を決定する。この系で種々の濃度のこれらの物質を添加することにより、アンギオテンシンIの形成に及ぼす阻害剤の効果を試験する。IC<sub>50</sub>はアンギオテンシンIの形成を50%まで低減する特定の阻害剤の濃度として定義される。本発明の化合物はインビトロ系において約10<sup>-6</sup>モル/Lから約10<sup>-10</sup>モル/Lの最小濃度で阻止効果を示す。

本発明の例証としては、実施例8および10の化合物は約0.1 - 10 × 10<sup>-9</sup>モル

10

20

30

40

50

/Lの範囲のIC<sub>50</sub>でアンギオテンシンIの形成を阻止する。

【0031】

レニン阻害剤は塩枯渴動物において血圧の下降をもたらす。ヒトレニンはその他の種のレニンとは異なる。ヒトレニンおよび霊長類レニンは酵素活性領域において実質的に相同であるので、ヒトレニンの阻害剤は霊長類(マーモセット類、コモンマーモット(*Callithrix jacchus*))を使用して試験する。とりわけ以下のインビボ試験を用いる：被験化合物を双方の性別の体重約350gの正常血圧の、意識があり、無拘束で、かつ一般的ケージ内のマーモセットで試験する。下行大動脈中のカテーテルで血圧および心拍数を測定し、そして無線により記録する。低塩食1週間とフロセミド(5-(アミノスルホニル)-4-クロロ-2-[(2-フラニルメチル)アミノ]安息香酸)(5mg/kg)の単回筋肉内注射とを組み合わせることによりレニンの内因性放出を刺激する。フロセミド注射後16時間に、被験物質を皮下注射針により大腿動脈に直接的にか、または懸濁液もしくは溶液として胃への経管によるかのいずれかで投与し、そして血圧および心拍数に及ぼすその効果を評価する。本発明の化合物は記載されたインビボ試験において約0.003から約0.3mg/kgのi.v.用量で、および約0.3から約30mg/kgの経口用量で血圧低下効果を有する。

10

【0032】

本明細書に記載される化合物の血圧低減効果を以下のプロトコルを用いてインビボで試験することができる：

5から6週齢の雄ダブル・トランスジェニックラット(dTGR)(ヒトアンギオテンシノーゲンおよびヒトレニンの双方を過剰発現し、そして結果的に高血圧を発達させる)で調査を行う(Bohlender J. et al., J. Am. Soc. Nephrol. 11:2056-2061(2000))。1つはヒトアンギオテンシノーゲンに関する内因性プロモーターを伴い、そして1つはヒトレニンに関する内因性プロモーターを伴う2つのトランスジェニック系を交雑することにより、この二重トランスジェニックラット系を生成した。単一トランスジェニック系はいずれも高血圧性ではなかった。雄および雌双方の二重トランスジェニックラットが重篤な高血圧を発達させ(平均収縮期血圧、およそ200mmHg)、そして未処置の場合、中央値55日の後に死亡する。ヒトレニンをラットにおいて研究することができるという事実はこのモデルの独特な特色である。同齢のSprague-Dawleyラットは非高血圧対照動物として役立つ。動物は処置群に分けられ、そして種々の処置持続時間に関して被験物質またはベヒクル(対照)を摂取する。経口投与用に適用される用量は0.5から100mg/kg体重の範囲でよい。研究の間中、動物は標準的な食餌および水道水を自由に摂取する。収縮期および拡張期血圧、ならびに心拍数を腹部大動脈に移植された変換器により遠隔測定で測定し、動物は自由にそして無拘束で運動させる。

20

30

【0033】

本明細書に記載される化合物の腎臓損傷(タンパク尿)に及ぼす効果を以下のプロトコルを用いてインビボで試験することができる：

前記した通り4週齢雄ダブル・トランスジェニックラット(dTGR)で調査を行う。動物は処置群に分けられ、そして7週間毎日被験物質またはベヒクル(対照)を摂取する。経口投与用に適用される用量は0.5から100mg/kg体重の範囲でよい。研究の間中、動物は標準的な食餌および水道水を自由に摂取する。動物を定期的に代謝ケージ内に置き、アルブミンの24時間尿排泄、利尿、ナトリウム利尿および尿浸透圧を決定する。研究の終わりに、動物を屠殺し、そして腎臓および心臓を除去して重量を決定し、そして免疫組織学的調査(線維症、マクロファージ/T細胞浸潤等)を行うこともできる。

40

【0034】

本明細書に記載される化合物のバイオアベイラビリティを以下のプロトコルを用いてインビボで試験することができる：

研究の間中自由に運動することができる、予めカテーテル化された(経動脈)雄ラット(300g±20%)で調査を行う。別個のセットの動物で化合物を静脈内および経口(経管)投与する。経口投与用に適用される用量は0.5から50mg/kg体重の範囲でよく；

50

静脈内投与用の用量は0.5から20mg/kg体重の範囲でよい。自動サンプリング装置(AccuSampler, DiLab Europe, Lund, Sweden)を使用して、化合物の投与前および引き続いて24時間にわたってカテーテルを通して血液試料を収集する。バリデートされたLC-MS分析方法を用いて化合物の血漿レベルを決定する。各投与経路に関する時点にわたって全ての血漿濃度を平均化した後、血漿濃度-時間曲線で薬物動態分析を実施する。計算されるべき典型的な薬物動態パラメーターには：最大濃度( $C_{max}$ )、最大濃度までの時間( $t_{max}$ )、0時間から最後の定量可能な濃度までの曲線下面積( $AUC_{0-t}$ )、0時から無限大までの曲線下面積( $AUC_{0-inf}$ )、排出速度定数( $K$ )、終末半減期( $t/2$ )、絶対的経口バイオアベイラビリティまたは吸収率( $F$ )、クリアランス( $CL$ )および終末相( $Vd$ )の間の分布容積が含まれる。

10

## 【0035】

5つの主要な代謝CYP450酵素、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6およびCYP3A4はヒトにおいて95%を超える薬物代謝活性に寄与する。

## 【0036】

インビトロ薬物代謝を評価する目標は：

(1)被験化合物およびその代謝物に影響する主要な代謝経路の全てを同定することであって、代謝に寄与する具体的な酵素の同定および形成された中間体の解明を含む；ならびに  
(2)その他の薬物に及ぼす被験薬物の効果およびその代謝に及ぼすその他の薬剤の効果を探索および予測すること；

20

である。

## 【0037】

肝代謝に関する最も完全な様相は、補助因子が自足でき、そして関連する酵素に関する天然の配向および位置が保存されているインタクトな肝臓系(例えば肝細胞、ミクロソーム)で得ることができる。

しかしながら多くの化合物を同時に試験しなければならないとき、より単純なスクリーニング手段が有利である。一般的なCYP450に関するcDNAがクローン化されており、そして組換えヒト酵素タンパク質が種々の細胞において発現されている。これらの組換え酵素の使用により、特異的酵素阻止活性を迅速に評価し、そして/またはミクロソームにおいて同定された結果を確認するための優れた方法が提供される。

30

## 【0038】

本明細書に記載される化合物の代謝特性(ヒトチトクロムP450アイソフォームに関する阻止定数)を以下のプロトコールを用いてインビボで試験することができる：

CYP450酵素に対する阻止活性を評価するために、異なる濃度の被験化合物(連続希釈)の存在下で酵素反応をモニタリングし、そして最大酵素活性と比較する(対照：被験化合物なし)。原理的には3つの異なるメカニズムにより阻止を生じることができる：(1)競合阻止；(2)非競合阻止；および(3)メカニズム基盤の阻止。いずれの事例でも、阻止力は被験化合物の濃度に依存する。被験化合物の濃度範囲にわたってCYP450酵素活性を試験することにより、最大半酵素阻止が観察される被験化合物濃度( $IC_{50}$ 濃度)が同定される。

40

## 【0039】

スクリーニング目的で、被験化合物の阻止潜在能力を、即使用可能なキット(CYP450ハイスループット阻害剤スクリーニングキット、例えばCYP1A2/CEC、#459500、BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ USA)で試験することができ、これは5つの前記で言及された主要なCYPアイソフォームの全てに関して利用可能である。かかるキットでは、昆虫細胞において発現された組換えヒトCYP450アイソフォームを、異なる被験化合物濃度の存在下でアイソフォーム特異的な蛍光発生基質と共にインキュベートする。酵素活性により蛍光発生基質は蛍光色素生成物に変換され、その濃度を蛍光分光光度計で測定する。蛍光は酵素活性に正比例する。CYP450ハイスループット阻害剤スクリーニングキットを使用する典型的な標準アッセイでは、グルコース6-リン酸

50

デヒドロゲナーゼ / NADP / NADPH 再生系および適当な蛍光発生基質：例えば 3 - シアノ - 7 - エトキシ - クマリン (CYP1A2) を含有するリン酸バッファー (50 mM、pH 7.4) 中、化合物を 2 nM から 33 μM の濃度範囲で試験する。対照阻害剤として以下の物質を使用することができる：フラフィリン (CYP1A2)、スルファフェナゾール (CYP2C9)、トランシルプロミン (CYP2C19)、キニジン (CYP2D6) および ケトコナゾール (CYP3A4)。

【0040】

2.5 nM (最終濃度) CYP450 アイソザイムの添加により反応を開始し、37 °C で 15 から 45 分間インキュベートし、そして次に 187.5 mM トリス - ヒドロキシ - アミノメタン塩基 / アセトニトリル (20 / 80、容量 / 容量) の添加により終止する。次いで作成された蛍光色素の量を蛍光分光法により適当な励起および発光波長設定、例えば 410 nm 励起および 460 nm 発光波長 (CYP1A2) で決定する。

10

【0041】

これに代えておよび / または補完的に、R. L. Walsky and R. S. Obach in Validated assay for human cytochrome p450 activities ; Pharmacodynamics, Pharmacodynamics, and Drug Metabolism, Pfizer, Groton, Connecticut ; Drug Metabolism and Disposition : 32 : 647 - 660 (2004) に記載されるように、ヒト肝臓ミクロソーム (例えば BD Biosciences、# 452161) を CYP アイソフォーム 特異的標準基質 (例えば CYP3A4 / 5 に関してはミダゾラム) と組み合わせて使用するアッセイを用いることができる。被験化合物が CYP3A 酵素活性を阻止するかどうかを決定するために、例えば種々の被験化合物濃度でヒト肝臓ミクロソームによるミダゾラムのヒドロキシル化をモニタリングする。ヒドロキシ - ミダゾラム 生成は酵素活性に正比例し、そして液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析により決定することができる。加えて、標準基質の添加の前に被験化合物とミクロソームとの 15 分間プレインキュベーションを伴わずに、および伴ってミクロソームアッセイを行うことができる。非可逆的に P450 酵素を修飾する潜在能力を有する被験化合物または (複数の) その代謝物はプレインキュベーションの後、より強力な阻止効果を有するであろう。

20

【0042】

ヒト肝臓ミクロソームアッセイを用いる典型的な標準アッセイでは、化合物を NADPH 再生系 (グルコース 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ、NADP、NADPH) および 10 μM 基質 (例えば CYP3A4 / 5 に関してはミダゾラム) および 0.1 mg / mL ミクロソームタンパク質を含有するリン酸バッファー (100 mM リン酸カリウム、3.3 mM MgCl<sub>2</sub>、pH 7.4) 中 10 nM から 50 μM の濃度範囲で試験する。対照阻害剤としては、前記で記載されたのと同じ物質 (例えば ケトコナゾール (CYP3A4 / 5)) を使用することができる。化合物のプレインキュベーションが望ましいとき、基質を除く全てのアッセイ構成要素を混合し、そして 37 °C で 15 分間インキュベートする。その期間の後、基質をアッセイ混合物に添加し、そして次に 37 °C のインキュベーションを 15 分間続ける。プレインキュベーションなしの場合、全てのアッセイ構成要素を同時に混合し、そして次に 37 °C で 15 分間インキュベートする。HCOOH / アセトニトリル / H<sub>2</sub>O (4 / 30 / 66、容量 / 容量 / 容量) 溶液の添加により酵素反応の終止を達成する。次いで試料を冷蔵庫内 (4 ± 2 °C) で 1 時間 ± 10 分間インキュベートしてタンパク質沈澱を増大させる。LC / MSMS による分析の直前に試料を 4 °C、3500 g で 60 分間遠心して沈澱したタンパク質を分離する。上澄をアセトニトリル / 水 (50 / 50、容量 / 容量) と混合し、そして次に化合物含量を LC / MSMS で直接分析する。

30

40

【0043】

次いでいずれかの実験設定からのデータの評価を以下のとおり行う：対照における活性に対して具体的な化合物濃度での残留活性の比率を化合物濃度の関数として用いて IC<sub>50</sub> 値をコンピューター計算する。4 パラメーターロジスティック関数を実験データセットに適合させることによりこれを行う。

【0044】

50

式(I)、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を薬剤として、例えば医薬組成物の形態で使用することができる。医薬組成物を経口のような経腸的に、例えば錠剤、ラッカー塗布された錠剤、糖衣錠、硬質および軟質ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョンもしくは懸濁液の形態で、経鼻的に、例えば鼻用スプレーの形態で、直腸的に、例えば坐剤の形態で、または経皮的に、例えば軟膏もしくはパッチの形態で、眼科的に、例えば溶液、懸濁液、軟膏、ゲルの形態で、肺に、例えば肺用エアロゾルの形態で、またはその他の粘膜組織に投与することができる。しかしながら筋肉内または静脈内のような非経口的に、例えば注射用溶液の形態でも可能である。

【0045】

式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を薬学的に不活性な無機または有機賦形剤と共に加工することにより、錠剤、ラッカー塗布された錠剤、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセルを生成することができる。例えば錠剤、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセルのために使用することができるこれらの型の賦形剤は、ラクトース、トウモロコシデンプンもしくはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等である。

10

【0046】

軟質ゼラチンカプセルに適切な賦形剤は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオール等である。

溶液およびシロップの生成に適切な賦形剤は、例えば水、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース等である。

【0047】

注射用溶液に適切な賦形剤は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油、胆汁酸、レシチン等である。

20

坐剤に適切な賦形剤は、例えば天然または硬化油、ワックス、脂肪、半液体または液体ポリオール等である。

【0048】

医薬組成物は加えて保存剤、可溶化剤、増粘性物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色料、芳香剤、浸透圧を改変するための塩、バッファー、コーティング剤または抗酸化剤を含み得る。それらはまた治療的価値のあるその他の物質をも含み得る。

【0049】

本発明はさらに高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、糖尿病性腎症および再狭窄の進行の遅延のため、または予防のための処置における、式(I)、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0050】

本発明はまた式(I)、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、高血圧、心不全、緑内障、心筋梗塞、腎不全、糖尿病性腎症または再狭窄の進行の遅延のため、または予防のための処置における方法を提供する。

【0051】

対象/患者は動物、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋類(例えばカンガルー、ウォンバット)、単孔類(例えばカモノハシ)、げっ歯類(例えばモルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ(例えばマウス)、ウサギ類(例えばウサギ)、鳥類(例えばトリ)、イヌ科(例えばイヌ)、ネコ科(例えばネコ)、ウマ科(例えばウマ)、ブタのようなもの(porcine)(例えばブタ)、ヒツジのようなもの(ovine)(例えばヒツジ)、ウシ属(例えば雌ウシ)、霊長類、サルのようなもの(simian)(例えばサルまたは類人猿)、サル(例えばマーモセット、ヒヒ)、類人猿(例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)またはヒトでよい。

40

【0052】

心血管活性を有する1個以上の薬剤、例えばフェントラミン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、テラゾシン、トラジン、アテノロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、チモロール、カルテオロール等のようなアルファおよびベータ遮断剤；ヒ

50

ドララジン、ミノキシジル、ジアゾキシド、ニトロプルシド、フロセキナン等のような血管拡張薬；アムリノン、ベンシクラン、ジルチアゼム、フェンジリン、フルナリジン、ニカルジピン、ニモジピン、ペルヘキシリン、ベラパミル、ガロパミル、ニフェジピン等のようなカルシウム拮抗剤；シラザプリル、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル等のようなACE阻害剤；ピナシジルのようなカリウム活性化剤(potassium activators)；ケタンセリンのような抗セロトニン作動薬；トロンボキササンシンテターゼ阻害剤；中性エンドペプチダーゼ阻害剤(NEP阻害剤)；アンジオテンシンII拮抗剤；およびヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、アセタゾラミド、アミロライド、ブメタニド、ベンズチアジド、エタクリン酸、フロセミド、インダクリノン、メトラゾン、スピロノラクトン、トリウムテレン、クロルタリドン等のような利尿薬；メチルドパ、クロニジン、グアナベンズ、レセルピンのような交感神経遮断薬；ならびにヒトおよび動物における高血圧、心不全または、糖尿病もしくは急性もしくは慢性腎不全のような腎障害に関連する血管障害の処置に適当なその他の薬剤と組み合わせて、式(I)、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を投与することもできる。かかる組み合わせを別個に、または複数の構成要素を含む製品で使用することができる。

10

20

30

40

50

## 【0053】

式(I)、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物と組み合わせて使用することができるさらなる物質は第WO02/40007号の1頁のクラス(i)から(ix)の化合物(ならびにそこでさらに詳記された好ましいものおよび例)ならびに第WO03/027091号の20および21頁で言及された物質である。

## 【0054】

投薬量は広い範囲内で異なってよく、そして当然各個々の症例で個々の状況に適応させなければならない。一般に経口投与に適切な1日用量は成人(70kg)あたり約3mgから約3g、好ましくは約10mgから約1g、例えばおよそ300mgで、好ましくは単回用量1-3回分に分割すべきであり、それは例えば等しい大きさでよいが、指示されたことが判明すれば規定の上限をこえてもよく、そして小児は通常その年齢および体重に適切な低減用量を摂取する。

## 【0055】

式(I)、好ましくは式(IA)および(IB)の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を、意図される治療効果が持続する限り、またはさらなる治療介入が必要とされない限り、投与間隔を変えて1回または数回で投与することもできる。

## 【実施例】

## 【0056】

## 実施例

続く実施例は本発明を例証する。全ての温度をセルシウス度で、圧力をミリバールで報告する。特記しない場合、反応は室温で行う。略語「Rf = x x (A)」とは、例えばRf値x xが溶媒系Aで得られることを意味する。互いに相対する溶媒の比は常に容量比で報告する。プログラムAutoNom 2000(Automatic Nomenclature)の助けを借りて最終生成物および中間体の化学名が得られた。

## 【0057】

Hypersil BDS C-18(5 μm)；カラム：4 x 125 mmでのHPLCグラジエント

I 90% H<sub>2</sub>O\* / 10% CH<sub>3</sub>CN\* から 0% H<sub>2</sub>O\* / 100% CH<sub>3</sub>CN\*  
5分 + 2.5分で(1.5 mL / 分)

II 95% H<sub>2</sub>O\* / 5% CH<sub>3</sub>CN\* から 0% H<sub>2</sub>O\* / 100% CH<sub>3</sub>CN\* 3  
0分 + 5分で(0.8 mL / 分)

\* 0.1% トリフルオロ酢酸含有

## 【0058】

以下の略語を使用する：

Rf 薄層クロマトグラフィーにおいて物質が移動する距離の、出発点から溶離液先

端までの距離に対する比

R t H P L Cにおける物質の保持時間(分)

m . p . 融点(温度)

以下の略語を使用する：

【表 1】

A c O H	酢酸	
n - B u L i	n-ブチルリチウム	
t - B u O H	t e r t-ブタノール	
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	ジクロロメタン	
C H C l <sub>3</sub>	クロロホルム	10
C H <sub>3</sub> C N	アセトニトリル	
C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
C y	シクロヘキサン	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D I B A L	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D M A	ジメチルアセトアミド	
4 - D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M E	1,2-ジメトキシエタン	
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド	20
D M P U	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)- ピリミジノン	
d p p f	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン[1 2 1 5 0-4 6-8]	
E D C · H C l	塩酸N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カル ボジイミド	
E t <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	30
h	時間	
H C l	塩酸	
H <sub>2</sub> O	水	
K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
L i B H <sub>4</sub>	水素化ホウ素リチウム	
L i C l	塩化リチウム	
M e I	ヨウ化メチル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
m . p .	融点(温度)	40
N <sub>2</sub>	窒素	
N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	
N a H	水素化ナトリウム	
N a H C O <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	

## 【表 2】

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	リン酸水素二ナトリウム	
$\text{NaOH}$	水酸化ナトリウム	
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	硫酸ナトリウム	
$\text{NH}_3$	アンモニア	
$\text{NH}_4\text{Br}$	臭化アンモニウム	
$\text{NH}_4\text{Cl}$	塩化アンモニウム	
$\text{NH}_4\text{OH}$	水酸化アンモニウム	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[5 1 3 6 4 - 5 1 - 3]	10
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	テトラキスートリフェニルホスフィンパラジウム(0)	
$\text{P}(\text{tert-Bu})_3$	トリ-tert-ブチルホスフィン	
$\text{Ra/Ni}$	ラネーニッケル	
$\text{Rf}$	薄層クロマトグラフィーにおいて物質が移動する距離の、出 発点から溶離液先端までの距離に対する比	
$\text{Rt}$	HPLCにおける物質の保持時間(分)	
$\text{RT}$	約23℃に相当する室温	
$\text{TBAcI}$	塩化テトラブチルアンモニウム	20
$\text{TBAF}$	フッ化テトラブチルアンモニウム	
$\text{TBAI}$	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
$\text{TBME}$	tert-ブチルメチルエーテル	
$\text{TFA}$	トリフルオロ酢酸	
$\text{THF}$	テトラヒドロフラン	
$\text{TMS}$	トリメチルシリル	

## 【0059】

## 一般法 A : (N - Tos 脱保護)

$\text{MeOH}$  10 mL 中「トシルアミド」0.09ミリモルの攪拌溶液にリン酸二水素ナ  
トリウム0.44ミリモルおよびナトリウムアマルガム(10%Na)0.90ミリモルを室  
温で添加する。反応混合物を2 - 18時間攪拌し、水で希釈し、そしてEtOAcで抽出  
する。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させる。溶媒を減  
圧下濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  60F)により精  
製して標題化合物が得られる。

## 【0060】

## 一般法 B : (N - p - メトキシフェニル脱保護)

$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1)10 mL 中「p - メトキシアニリン」0.5ミリモルの攪  
拌溶液に $\text{H}_2\text{O}$  5.0 mL 中硝酸セリウムアンモニウム1.43モルの溶液を0 で添加  
する。混合物を30分間攪拌し、続いて亜硫酸ナトリウム1.0gを添加する。さらに3  
0分後、混合物を $\text{H}_2\text{O}$ で希釈し、そしてTBMEで抽出する。有機相を乾燥させ、そし  
て減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  60F)により精  
製して標題化合物が得られる。

## 【0061】

一般法 C : (BH<sub>3</sub>還元)

$\text{THF}$  3 mL 中「ラクタム」1.0ミリモルの攪拌溶液にボランテトラヒドロフラン(  
 $\text{THF}$ 中1M)2 - 4ミリモルを混合し、そして50 で2 - 8時間加熱する。 $\text{MeOH}$   
10 mL の添加により反応混合物をクエンチし、そして減圧下濃縮する。フラッシュク  
ロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$  60F)により残留物から標題化合物が得られる。

## 【0062】

一般法 D : (アミド形成)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 mL 中「酸」1.0 ミリモルおよび「アミン」1.0 ミリモルの攪拌溶液に Et<sub>3</sub>N 5.0 ミリモルおよびトリ - プロピルホスホン酸環式無水物 [68957 - 94 - 8] (酢酸エチル中 50%) 1.0 ミリモルを室温で添加する。反応混合物を 1 - 3 時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、1 N HCl 水溶液およびブラインで洗浄する。有機相を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして溶媒を減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られる。

【0063】

一般法 E : (水素化)

THF 15 mL 中「基質」1.0 ミリモルの攪拌溶液に 10% Pd/C 100 - 200 mg を添加し、そして反応混合物を 15 - 20 で水素化する。反応混合物を濾過し、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られる。

10

【0064】

一般法 F : (メシル化)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL 中「アルコール」1.0 ミリモルの攪拌溶液に Et<sub>3</sub>N 5 ミリモルおよび塩化メタンスルホニル 2 ミリモルを 0 で添加する。反応混合物を 1 時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、1 N HCl 水溶液で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。溶媒を減圧下濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られるか、またはさらに何ら精製することなく次の工程で直接使用する。

20

【0065】

一般法 G : (ニトリルによるメシラートの置換)

DMSO 3 mL 中「メシレート」0.5 ミリモルおよびシアン化ナトリウム 5.5 ミリモルの溶液を 60 で 20 時間攪拌する。引き続いて混合物を EtOAc で希釈し、そしてブラインで洗浄する。水相を EtOAc で抽出する (2 回)。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして蒸発により濃縮する。残留物から粗製標題化合物が得られる。

【0066】

一般法 H : (ニトリル加水分解)

エタノール 55 mL および 2 M NaOH 水溶液 55 mL 中「ニトリル」3.5 ミリモルの懸濁液を 80 で 21 時間攪拌する。引き続いて混合物を濃縮し、そして 1 M HCl 水溶液で残留物を pH 2 - 3 に調整する。混合物を EtOAc で抽出する (2 回)。残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、そして 1 M HCl 水溶液で、および最後にブラインで洗浄する。合わせた有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして蒸発により濃縮する。残留物から粗製標題化合物が得られる。

30

【0067】

一般法 I : (アルコールアルキル化)

THF 800 mL 中「アルコール」235 ミリモルの溶液に水素化ナトリウム (油中 60% 分散物) 239 ミリモルを少しずつ添加する。反応混合物を 30 分間攪拌し、そして「ハロゲン化物」235 ミリモルおよび TBAI 282 ミリモルを添加する。反応物を 70 で 5 時間攪拌する。氷水を添加し、そして混合物を EtOAc で抽出する (2 回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして蒸発により濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により残留物から標題化合物が得られる。

40

【0068】

一般法 J : (メトキシフェノール脱メチル化)

DMF 35 mL 中「メトキシフェノール」3.99 ミリモルの溶液をナトリウムエタンチオラート 39.9 ミリモルで処理し、そして得られた懸濁液を 120 で 21 時間加熱する。反応混合物を 0 まで冷却し、そして 2 M HCl 水溶液を使用して pH 2 に調整する。混合物を水で希釈し、そして TBME で抽出する (2 回)。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を使用し

50

て合わせた有機相を乾燥させ、そして蒸発させる。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により残留物から標題化合物が得られる。

【0069】

一般法K:(フェノールアルキル化)

アセトニトリル2mL中「フェノール」1.0ミリモル、「トシラート」または「プロミド」1.0-1.5ミリモル、炭酸セシウム1.5ミリモルの懸濁液を80℃で2時間攪拌する。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出する(2回)。有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして蒸発させる。フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により残留物から標題化合物が得られる。

【0070】

10

実施例1:

6 - {(3R, 4R, 6S) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - [(R) - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピル] - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル} - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般法Aに従って、6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - [(R) - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン1.0ミリモルを反応させて標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

20

【0071】

出発材料を以下のとおりに製造する:

a) 6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - [(R) - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - プロピル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

トルエン10mL中(R) - 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシ - メチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロピオニトリル1.0ミリモルおよび酸化ジブチルスズ0.3ミリモルの攪拌溶液にトリメチルシリルアジド40.0ミリモルを添加する。反応混合物を125℃まで一晩加熱し、減圧下濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により精製して標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

30

【0072】

b) (R) - 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロピオニトリル

メタンスルホン酸(S) - 2 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシ - メチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル1.0ミリモルから出発して一般法Gに従って標題化合物を製造し、そしてそのRf値に基づいて同定する。

40

【0073】

c) メタンスルホン酸(S) - 2 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル

(S) - 1 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) -

50

フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オール1.0ミリモルから出発して一般法Fに従って標題化合物を製造し、そしてそのRf値に基づいて同定する。

【0074】

d) (S)-1-[(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オール

THF 10 mL中1-[(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン1.0ミリモルの攪拌溶液にボラン-テトラヒドロフラン複合体(THF中1M)2.0ミリモルを室温で添加する。反応混合物を3時間攪拌し、MeOH 60 mLでクエンチし、そして減圧下濃縮する。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により分離して、標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0075】

e) 1-[(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-プロパン-2-オン

THF 10 mL中N-メトキシ-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-アセトアミド1.0ミリモルの攪拌溶液に臭化メチルマグネシウム(THF中3M)1.2ミリモルを0 で添加する。反応混合物を1時間攪拌し、1N硫酸水素カリウム水溶液で希釈し、TBMEで抽出する。有機相を合わせ、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により精製して標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0076】

f) N-メトキシ-2-[(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-N-メチル-アセトアミド

一般法Dに従って、[(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸1.0ミリモルを塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0077】

g) [(2R,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸

[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-アセトニトリル1.0ミリモルから出発して一般法Hに従って標題化合物を製造する。R

10

20

30

40

50

$f = 0.23$  (EtOAc);  $Rt = 5.09$  (グラジエント I)

【0078】

h) [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセトニトリル

メタンスルホン酸(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル 1.0 ミリモルから出発して一般法 G に従って標題化合物を製造する。  $Rt = 5.47$  (グラジエント I)

【0079】

i) メタンスルホン酸(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル

[(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メタノール 1.0 ミリモルから出発して一般法 F に従って標題化合物を製造する。  $Rt = 5.44$  (グラジエント I)

【0080】

j) [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メタノール

THF 10 mL 中 6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモルの攪拌溶液に THF 中 TBAF の 1N 溶液 2.5 ミリモルを室温で添加する。反応混合物を室温で 2 間攪拌し、水で希釈し、そして TBME で抽出する。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$  60F) により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。  $Rt = 5.44$  (グラジエント I)

【0081】

k) 6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

DMF 5 mL 中 6 - [(3R, 4R, 6S) - 4 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモル、(R) - 2 - エトキシ - プロパン - 1 - オール 1.5 ミリモルおよび TBAI 0.10 ミリモルの溶液に水素化ナトリウム(分散油中 55%) 1.65 ミリモルを 0 で添加する。反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌し、水で希釈し、TBME で抽出し、そして有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させる。有機相を減圧下濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( $SiO_2$  60F) により精製して標題化合物が淡黄色油状物として得られる。  $Rf = 0.20$  (EtOAc / ヘプタン 1 : 2)

10

20

30

40

50

## 【0082】

l) 6 - [(3 R, 4 R, 6 S) - 4 - (4 - クロロメチル - フェニル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL 中 {4 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 2 - トリイソプロピルシラニルオキシメチル - ピペリジン - 4 - イル] - フェニル} - メタノール [9 1 1 7 0 7 - 3 1 - 8] 1.0 ミリモル、Et<sub>3</sub>N 1.2 ミリモルおよび TBACI 0.10 ミリモルの溶液に塩化メタンスルホニル 1.1 ミリモルを 0 で添加する。反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水およびブラインで洗浄する。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮して標題化合物が黄色油状物として得られる。Rf = 0.77 (EtOAc / ヘプタン 2 : 1)

10

## 【0083】

m) (R) - 2 - エトキシ - プロパン - 1 - オール

Et<sub>2</sub>O 2 mL 中 (R) - 2 - エトキシ - プロピオン酸メチルエステル 1.0 ミリモルの溶液に 0 で水素化ホウ素リチウム 1.55 ミリモルを添加する。反応混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 18 時間攪拌する。次いで溶液を氷冷飽和 NH<sub>4</sub>Cl にゆっくりと注ぎ、そして混合物を激しく 3 時間攪拌する。水層を Et<sub>2</sub>O (2 回) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 回) で抽出する。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物が淡黄色油状物として得られる。Rf = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Et<sub>2</sub>O 3 : 1)

20

## 【0084】

n) (R) - 2 - エトキシ - プロピオン酸メチルエステル

Et<sub>2</sub>O 1 mL 中 (R) 乳酸メチル [1 7 3 9 2 - 8 3 - 5] 1.0 ミリモルおよびヨウ化エチル 2.0 ミリモルの溶液に、酸化銀 2.0 ミリモルを光から保護して室温で添加する。反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。ヨウ化エチル (1.0 ミリモル) および酸化銀 (1.0 ミリモル) を添加し、そして混合物を室温でさらに 24 時間攪拌した後、ハイフロ (hyflo) を通して濾過し、Et<sub>2</sub>O、次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄する。濾液を減圧下濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が淡黄色油状物として得られる。Rf = 0.39 (ペンタン / Et<sub>2</sub>O 4 : 1)

30

## 【0085】

実施例 2 :

N, N - ジエチル - 2 - {(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル) - アセトアミド

一般法 A に従って、N, N - ジエチル - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセトアミド 1.0 ミリモルを反応させて標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

40

## 【0086】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) N, N - ジエチル - 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセトアミド

一般法 D に従って、[(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベ

50

ンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-酢酸(実施例1g)1.0ミリモルをジエチルアミンと反応させて標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0087】

実施例3:

N-((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-ピペリジン-2-イル}-1-メチル-エチル)-アセトアミド

一般法Aに従って、N-((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチル}-アセトアミド1.0ミリモルを反応させて標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0088】

出発材料を以下のとおりに製造する:

a) N-((S)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチル}-アセトアミド; および

N-((R)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチル}-アセトアミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25 mL中(RおよびS)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシ-メチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルアミン1.0ミリモルおよびEt<sub>3</sub>N 4.0ミリモルの溶液に塩化アセチル2.0ミリモルを0 で添加し、そして得られた混合物を1間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。有機相を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。得られたジアステレオマー混合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60F)により分離して標題化合物が得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0089】

b) (RおよびS)-2-[(2S,4R,5R)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-5-[4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメトキシ]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-イル]-1-メチル-エチルアミン

一般法Eに従って、(RおよびS)-6-[(3R,4R,6S)-6-(2-アジド-プロピル)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン1.0ミリモルをMeOH 20 mL中で水素化して標題化合物がジアステレオマー混合物として得られ、それをそのRf値に基づいて同定する。

【0090】

c) (RおよびS)-6-[(3R,4R,6S)-6-(2-アジド-プロピル)-4-[4-((R)-2-エトキシ-プロポキシメチル)-フェニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-ピペリジン-3-イルオキシメチル]-4-(3-メトキシ-プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン

DMPU 5.0 mL中メタンスルホン酸(RおよびS)-2-[(2S,4R,5R)-4-

10

20

30

40

50

[4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル 1.0 ミリモルの溶液にアジ化ナトリウム 10.0 ミリモルを添加し、そして混合物を 80 まで一晩加熱する。反応混合物を水で希釈し、そして TBME で抽出する。有機相を合わせ、減圧下濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0091】

d) メタンスルホン酸 (R および S) - 2 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチルエステル

一般法 F に従って、(R および S) - 1 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロパン - 2 - オール 1.0 ミリモルを反応させて標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0092】

e) (R および S) - 1 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロパン - 2 - オール

THF 10 mL 中 [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセトアルデヒド 1.0 ミリモルの攪拌溶液に臭化メチルマグネシウム (THF 中 3 M) 2.0 ミリモルを 0 で添加する。反応混合物室温まで加温し、そして 1 間攪拌し、1 N 硫酸水素カリウム水溶液で希釈し、そして TBME で抽出する。有機相を合わせ、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0093】

f) [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセトアルデヒド

トルエン 10 mL 中 [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセトニトリル (実施例 1 h) 1.0 ミリモルに DIBAL (トルエン中 1.5 M) 1.2 ミリモルを -40 で添加する。反応混合物を -40 から -20 で 4 間攪拌し、そして 1 N HCl に注ぐ。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0094】

実施例 3 に関して記載した方法に従って、以下の実施例を同様の方法で製造する：

4 N - ((R) - 2 - {(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1 - メチル - エチル)アセトアミド

10

20

30

40

50

N - {(R) - 2 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1 - メチル - エチル} - アセトアミド 1.0ミリモルから出発する。

【0095】

実施例 5 :

3 - {(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド

一般法 A に従って、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド 1.0ミリモルを反応させて標題化合物が淡黄色油状物として得られる。Rf = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 25% 濃 NH<sub>3</sub> 200 : 20 : 1)、Rt = 4.08 (グラジエント I)

【0096】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド

一般法 D に従って、3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 1.0ミリモルをメチルアミン (EtOH 中 8M) と反応させて標題化合物が黄色油状物として得られる。Rf = 0.28 (EtOAc / ヘプタン 8 : 1); Rt = 5.29 (グラジエント I)

【0097】

b) 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸

THF 10 mL および MeOH 10 mL 中 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル 1.0ミリモルの溶液に 3M 水酸化リチウム溶液 10 mL を添加する。反応混合物を 65 で 4 間攪拌する。有機溶媒を減圧下蒸発させ、そして残留する溶液を 3M HCl 水溶液で pH 2 まで酸性にする。この混合物を EtOAc 100 mL で抽出する (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。有機層を濾過し、そして減圧下蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。Rf = 0.40 (EtOAc / ヘプタン 3 : 1); Rt = 5.40 (グラジエント I)

【0098】

c) 3 - [(2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル

THF 2 mL 中イソ酪酸メチル 4.0ミリモルの溶液に - 78 でリチウムジイソブ

10

20

30

40

50

ロピルアミド溶液 (THF 中 0.5 M) 4.0 ミリモルを添加し、そして反応混合物を -78 で 30 分間攪拌する。次いでヘキサメチルホスホラミド 8.0 ミリモルを -78 で添加し、そして混合物を 30 分間攪拌する。次いで THF 2 mL 中 6 - [(3R, 4R, 6S) - 6 - プロモメチル - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモルの溶液を「エノラート」に -78 で滴加し、そして溶液を 30 分間攪拌する。反応混合物を -12 まで加温し、そしてこの温度で 40 分間攪拌する。溶液を 1 M HCl 水溶液でクエンチし、そして EtOAc 200 mL で抽出する (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。有機層を濾過し、そして減圧下蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。Rf = 0.41 (EtOAc / ヘプタン 1 : 3); Rt = 5.93 (グラジエント I)

【0099】

d) 6 - [(3R, 4R, 6S) - 6 - プロモメチル - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

DMF 4 mL 中メタンスルホン酸 (2S, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチルエステル (実施例 1 i) 1.0 ミリモルの溶液に臭化リチウム 10.0 ミリモルを添加し、そして反応混合物を 65 で 14 分間攪拌する。反応混合物を室温まで加温し、そして H<sub>2</sub>O 100 mL を添加する。この混合物を TBME 100 mL で抽出する (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。有機層を濾過し、そして減圧下蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) により精製して標題化合物が淡黄色樹脂として得られる。Rf = 0.41 (EtOAc / ヘプタン 1 : 1); Rt = 6.18 (グラジエント I)

【0100】

実施例 6 :

3 - {(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド

3 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド 1.0 ミリモルから出発して一般法 A に従って標題化合物を製造し、そしてその Rf 値に基づいて同定する。

【0101】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) 3 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2, N - トリメチル - プロピオンアミド

一般法 D に従って、3 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 1.0 ミリモルをメチルアミン (EtOH 中 8 M) と反応させて標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する

10

20

30

40

50

。

## 【0102】

b) 3 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸

実施例 5 b に記載される手順に従って、3 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル 1.0 ミリモルから標題化合物を製造し、そしてその R f 値に基づいて同定する。

10

## 【0103】

c) 3 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル

THF 25 mL 中カリウム tert - ブトキシド 4.0 ミリモルおよび 18 - クラウン - 6 [17455 - 13 - 9] 0.2 ミリモルの懸濁液に - 78 で THF 5 mL 中 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオン酸メチルエステル 1.0 ミリモルを添加し、そして反応混合物を - 78 で 1 時間攪拌する。次いで THF 3 mL 中 MeI 4.1 ミリモルを - 78 で添加し、そして混合物を - 78 で 65 分間攪拌する。反応混合物を 0.5 M HCl 水溶液で pH 2 までクエンチし、そして EtOAc 200 mL で抽出する (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。有機層を濾過し、そして減圧下蒸発させる。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその R f 値に基づいて同定する。

20

## 【0104】

d) 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオン酸メチルエステル

MeOH 5 mL 中 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオン酸 1.0 ミリモルの溶液に 0 で TMS - ジアゾメタン (ヘキサン中 2 M) 5.0 ミリモルを、メチルエステルへの変換が完了するまで添加する。反応混合物を硫酸マグネシウムで処理して過剰の TMS - ジアゾメタンを破壊する。濾過により固体を除去し、そして有機層を減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその R f 値に基づいて同定する。

30

40

## 【0105】

e) 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオン酸

実施例 1 g に記載される手順に従って、3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン -

50

4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオニトリル 1.0 ミリモルから標題化合物を製造し、そしてその R f 値に基づいて同定する。

【0106】

f) 3 - [(2 S, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - プロピオニトリル

実施例 1 h に記載される手順に従って、メタンスルホン酸 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシ - メチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - エチルエステル 1.0 ミリモルから標題化合物を製造し、そしてその R f 値に基づいて同定する。

【0107】

g) メタンスルホン酸 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - エチルエステル

実施例 1 i に記載される手順に従って、2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - エタノール 1.0 ミリモルを反応させて標題化合物が黄色油状物として得られる。R f = 0.29 (EtOAc / ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5.41 (グラジエント I)

【0108】

h) 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - エタノール

THF 4 mL 中 [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸 (実施例 1 g) 1.0 ミリモルの攪拌溶液にボランテトラヒドロフラン複合体 (THF 中 1 M) 2.2 ミリモルを室温で添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、MeOH 60 mL でクエンチし、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。R f = 0.35 (EtOAc) ; R t = 5.15 (グラジエント I)

【0109】

実施例 7 :

N - (2 - {(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - ピペリジン - 2 - イル} - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アセトアミド

N - {2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチル} - アセトアミド 1.0 ミリモルから出発して一般法 A に従って標題化合物を製造し、そしてその R f 値に基づいて同定する。

【0110】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) N - {2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル)

- フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチル} - アセトアミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mL 中 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチルアミン 1.0 ミリモル、Et<sub>3</sub>N 3.0 ミリモルの溶液に塩化アセチル 1.5 ミリモルを 0 で添加し、そして得られた混合物を 1 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する。有機相を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその R<sub>f</sub> 値に基づいて同定する。

【0111】

b) 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチルアミン

{ 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチル} - カルバミン酸ベンジルエステル 1.0 ミリモルから出発して一般法 E に従って標題化合物を製造し、そしてその R<sub>f</sub> 値に基づいて同定する。

【0112】

c) { 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 1, 1 - ジメチル - エチル} - カルバミン酸ベンジルエステル

6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 6 - (2 - イソシアナト - 2 - メチル - プロピル) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモルおよびベンジルアルコール 20.0 ミリモルの混合物を 115 で 14 時間加熱する。反応混合物を直接フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60 F) により精製して標題化合物が得られ、それをその R<sub>f</sub> 値に基づいて同定する。

【0113】

d) 6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 6 - (2 - イソシアナト - 2 - メチル - プロピル) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

トルエン 10 mL 中 3 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオニルアジド 1.0 ミリモルの溶液を 115 で 1.5 時間加熱する。反応混合物を減圧下濃縮して粗製標題化合物が得られ、それをその R<sub>f</sub> 値に基づいて同定する。

【0114】

e) 3 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオニルアジド

10

20

30

40

50

THF 10 mL 中 3 - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオン酸 (実施例 6b) 1.0 ミリモルおよび Et<sub>3</sub>N 2.5 ミリモルの溶液にクロロギ酸エチル 2.0 ミリモルを 0 で添加し、そして混合物を 0 で 1 時間攪拌する。次いで水 5 mL 中アジ化ナトリウム 20.0 ミリモルの溶液を滴加し、そして反応混合物を 0 で 45 分間攪拌する。混合物を水 2 mL で希釈する。この混合物を EtOAc 50 mL で抽出し (3 回)、そして合わせた有機層を水で洗浄し (2 回)、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させる。有機層を濾過し、そして減圧下蒸発させて、対応する粗製アジ化アシルが得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0115】

実施例 8 :

6 - [(3R, 4R, 6R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - (4 - メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般法 A に従って、6 - [(3R, 4R, 6R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - (4 - メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルメチル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモルを使用して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0116】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) 6 - [(3R, 4R, 6R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - (4 - メチル - 4H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルメチル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

アセトニトリル 2 mL 中 [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸 [1 - ジメチルアミノ - メタ - (E) - イリデン] - ヒドラジド 1.0 ミリモルの溶液に室温で気体メチルアミン約 1 mL を圧縮する。酢酸 (2 mL) を注意深く添加し、次いで反応系を密閉し、そして 100 で 4 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、そして EtOAc で抽出する (3 回)。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 60F) により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0117】

b) [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸 [1 - ジメチルアミノ - メタ - (E) - イリデン] - ヒドラジド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL 中 [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸ヒドラジド 1.0 ミリモルの溶液を室温で N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 1.1 ミリモルで処理し、そして 1 時間還流する。混合物を室温まで冷却し、そして減圧下濃縮して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0118】

10

20

30

40

50

c) [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸ヒドラジド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 13 mL 中 N' - {2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセチル} - ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル 1.0 ミリモルの溶液を 0 でトリフルオロ酢酸 3.3 mL で処理する。反応混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 3 時間攪拌し、そして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で塩基性にする。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出し、合わせた有機抽出物を H<sub>2</sub>O、次いでブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮し、標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0119】

d) N' - {2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - アセチル} - ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL 中 [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸(実施例 1 g) 1.0 ミリモルの溶液を室温で 1 - クロロ - N, N, 2 - トリメチルプロペニルアミン 1.5 ミリモルで処理し、そして室温で 2.5 時間攪拌する。この溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 mL 中カルバジン酸 tert - ブチル[870 - 46 - 2] 5 ミリモルおよび Et<sub>3</sub>N 5 ミリモルの溶液に 0 でゆっくりと添加する。反応混合物を 4 で 16.5 時間攪拌し、次いで H<sub>2</sub>O でクエンチする。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出する(2 回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub> 60 F)により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0120】

実施例 9 :

6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 6 - (2 - [1, 2, 4]トリアゾール - 4 - イル - エチル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

一般法 A に従って、6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - (2 - [1, 2, 4]トリアゾール - 4 - イル - エチル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモルを使用して標題化合物が黄色油状物として得られる。Rf = 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 25% 濃 NH<sub>3</sub> 200 : 20 : 1) ; Rt = 3.67 (グラジエント I)

【0121】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) 6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 - (2 - [1, 2, 4]トリアゾール - 4 - イル - エチル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

トルエン 5 mL 中 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロポキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペ

10

20

30

40

50

リジン - 2 - イル] - エチルアミン 1.0 ミリモルおよび N, N - ジメチル - ホルムアミド  
アジン [1 6 1 1 4 - 0 5 - 9] 3.5 ミリモルの溶液を室温で p - トルエンスルホン酸で  
処理する。反応混合物を 80 で 20 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして Et O A c で  
希釈する。有機相を 1 N クエン酸、飽和 Na H C O<sub>3</sub> 水溶液およびブラインで逐次的に洗  
浄し、Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグ  
ラフィー (S i O<sub>2</sub>、6 0 F) により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。R  
f = 0.27 (C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / M e O H / 25% 濃 N H<sub>3</sub> 200 : 20 : 1) ; R t = 4.  
83 (グラジエント)

【0122】

b) 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - エチルアミン

一般法 E に従って、6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 6 - (2 - アジド - エチル) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 1.0 ミリモルを M e O H 中で反応させて標題化合物が淡黄色油状物として得られる。R f = 0.44 (C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / M e O H / 25% 濃 N H<sub>3</sub> 200 : 20 : 1) ; R t = 4.78 (グラジエント I)

【0123】

c) 6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 6 - (2 - アジド - エチル) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

D M P U 1.5 m L 中メタンスルホン酸 2 - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - エチルエステル (実施例 6 g) 1.0 ミリモルおよびアジ化ナトリウム 10 ミリモルの溶液を 80 で 3 時間攪拌する。溶液を室温まで冷却し、T B M E 3 m L で希釈し、S i O<sub>2</sub> 6 0 F 2 c m を通して濾過し、E t O A c - ヘプタン 1 : 1 で溶出する。濾液を減圧下濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub> 6 0 F) により精製して標題化合物が黄色油状物として得られる。R f = 0.45 (E t O A c / ヘプタン 2 : 1) ; R t = 5.80 (グラジエント I)

【0124】

実施例 10 :

6 - {(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル} - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

一般法 A に従って、6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン 1.0 ミリモルを反応させて標題化合物が得られ、それをその R f 値に基づいて同定する。

【0125】

出発材料を以下のとおりに製造する :

a) 6 - [(3 R, 4 R, 6 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 6 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン

D M S O 7 m L 中 C - [(2 R, 4 R, 5 R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボ

10

20

30

40

50

キシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メチルアミン 1.0 ミリモルの溶液を室温で Et<sub>3</sub>N 4 ミリモル、続いて(ピス - 2 - プロモエチル)エーテル[4497 - 29 - 4] 1.2 ミリモルで処理する。反応混合物を 40 で 16 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈する。有機相を H<sub>2</sub>O で 2 回洗浄する。合わせた水相を EtOAc で抽出する。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 60F)により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0126】

b) C - [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - メチルアミン

一般法 E に従って、[(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチル] - カルバミン酸ベンジルエステル 1.0 ミリモルを MeOH 中で反応させて標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0127】

c) [(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イルメチル] - カルバミン酸ベンジルエステル

6 - [(3R, 4R, 6R) - 6 - イソシアナトメチル - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン 1.0 ミリモルおよびベンジルアルコール 1 mL を 120 で 3 時間攪拌する。反応混合物を室温で冷却し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 60F)により精製して標題化合物が得られ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

【0128】

d) 6 - [(3R, 4R, 6R) - 6 - イソシアナトメチル - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 3 - イルオキシメチル] - 4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン

THF 10 mL 中[(2R, 4R, 5R) - 4 - [4 - ((R) - 2 - エトキシ - プロボキシメチル) - フェニル] - 5 - [4 - (3 - メトキシ - プロピル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 6 - イルメトキシ] - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - イル] - 酢酸(実施例 1 g) 1.0 ミリモルおよび Et<sub>3</sub>N 2.5 ミリモルの溶液にクロロギ酸エチル 2 ミリモルを 0 で添加し、そして混合物を 0 で 1 時間攪拌する。次いで水 2 mL 中アジ化ナトリウム 20 ミリモルの溶液を滴加し、そして反応混合物を 0 で 1 時間攪拌する。混合物を EtOAc 40 mL で希釈し、そして H<sub>2</sub>O 5 mL で 3 回洗浄する。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、そして減圧下蒸発させる。残留物をトルエン 5 mL に再溶解し、そして 120 まで 1.5 時間加熱する。トルエンを減圧下蒸発させて粗製標題化合物を生じ、それをその Rf 値に基づいて同定する。

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/EP2009/051350
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/12 C07D413/14 A61P9/12 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/103277 A (SPEEDEL EXPERIMENTA AG [CH]; HEROLD PETER [CH]; MAH ROBERT [CH]; TSCHI) 5 October 2006 (2006-10-05) page 24, lines 7-10; claim 4; examples 131,136,143,146,147,151,152	1-11
A	WO 2006/103275 A (SPEEDEL EXPERIMENTA AG [CH]; HEROLD PETER [CH]; MAH ROBERT [CH]; TSCHI) 5 October 2006 (2006-10-05) cited in the application page 22, lines 17,18; examples 7,12-14,97	
A	WO 2006/005741 A (SPEEDEL EXPERIMENTA AG [CH]; HEROLD PETER [CH]; MAH ROBERT [CH]; STUTZ) 19 January 2006 (2006-01-19) page 21, lines 28-30; examples 20,26	
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *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 4 March 2009		Date of mailing of the international search report 12/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Skulj, Primoz

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/051350

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	YOKOKAWA F ET AL: "Recent advances in the discovery of non-peptidic direct renin inhibitors as antihypertensives: New patent applications in years 2000-2008" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 200806 6B, vol. 18, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 581-602, XP002505950 ISSN: 1354-3776	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/051350

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006103277 A	05-10-2006	AR 055756 A1	05-09-2007
		CA 2601702 A1	05-10-2006
		EP 1863803 A2	12-12-2007
		JP 2008201787 A	04-09-2008
		JP 2008534558 T	28-08-2008
		US 2008171748 A1	17-07-2008
WO 2006103275 A	05-10-2006	AR 053836 A1	23-05-2007
		CA 2601108 A1	05-10-2006
		EP 1863763 A1	12-12-2007
		JP 2008535825 T	04-09-2008
WO 2006005741 A	19-01-2006	AR 053406 A1	09-05-2007
		BR PI0513199 A	29-04-2008
		CA 2570920 A1	19-01-2006
		CN 101014594 A	08-08-2007
		EP 1776359 A2	25-04-2007
		JP 2008505871 T	28-02-2008
		US 2008076766 A1	27-03-2008

## 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 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>C 0 7 D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/14	

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

(72) 発明者 ペーター・ヘロルト  
スイス、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、ツェルクヴェーク 3 2 番

(72) 発明者 ロバート・マー  
スイス、ツェーハー - 4 1 3 2 ムッテンツ、バーゼルシュトラッセ 4 0 エル番

(72) 発明者 ヴィンセンツォ・チュインケ  
スイス、ツェーハー - 4 1 0 2 ビンニンゲン、ケルンマットシュトラッセ 2 4 番

(72) 発明者 ストイェパン・イエラコヴィッチ  
ドイツ 7 9 1 0 0 フライブルク、メルツハウザーシュトラッセ 3 番

(72) 発明者 デルク・ベーンケ  
ドイツ 7 9 6 3 9 グレンツァッハ - ヴィーレン、イム・レンツェン 5 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC54 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC74 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14  
ZA33 ZA36 ZA42 ZA81

## 【要約の続き】

これらの化合物の使用に関する。