

(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2011-524896
(P2011-524896A)

(43) 公表日 平成23年9月8日(2011.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12 CSP	4C063
A61K 31/538 (2006.01)	A61K 31/538	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	
A61P 11/02 (2006.01)	A61P 11/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-514537 (P2011-514537)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月17日 (2009.6.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年2月16日 (2011.2.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2009/050749
 (87) 国際公開番号 W02009/154557
 (87) 国際公開日 平成21年12月23日 (2009.12.23)
 (31) 優先権主張番号 61/073,420
 (32) 優先日 平成20年6月18日 (2008.6.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

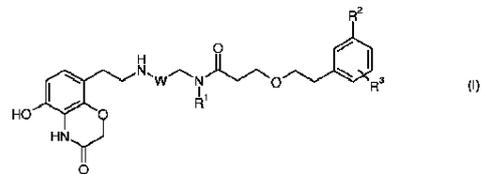
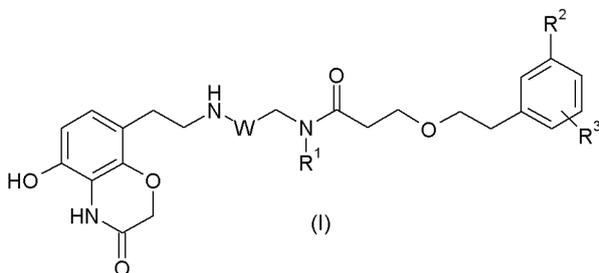
(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルテイエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸器障害の処置用のベータ2-アドレナリン受容体アゴニストとして作用するベンズオキサジノン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(I)



〔式中、W、R¹、R²およびR³は明細書に定義する通りである。〕

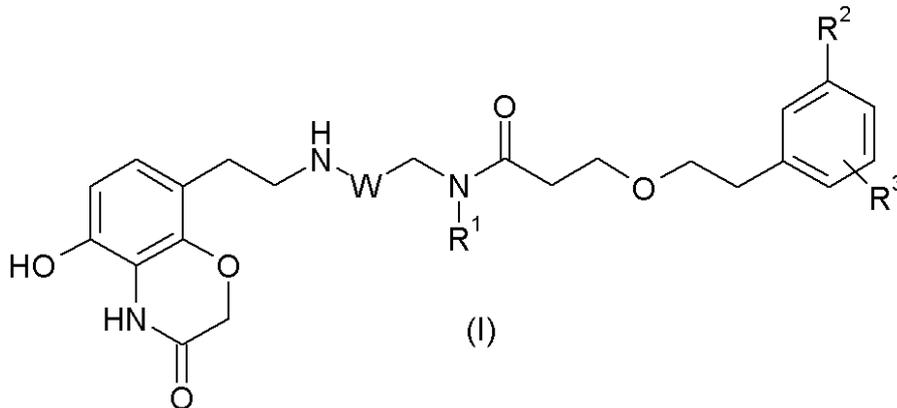
の化合物、その製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

Wは0個、1個または2個のCH₃基で置換されたCH₂であり；R¹はシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはCH(CH₃)(C₁₋₆アルキル)であり；R²は場合により環酸素原子を有してよい5員、窒素含有ヘテロアリアルであり、そしてR²は場合によりC₁₋₆アルキル(それ自体、場合によりで置換されていてよいC₁₋₆アルコキシまたはC₃₋₆シクロアルキル)で置換されていてよく；R³は水素、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、CF₃、C₁₋₄アルコキシ、OCF₃またはシアノである。〕

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹がシクロヘキシルである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R¹がCH(CH₃)CH(CH₃)₂またはCH(CH₃)(CH₂)₃CH₃である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

30

【請求項 4】

Wが非置換CH₂である、請求項 1、2 または 3 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

R³が水素である、請求項 1、2、3 または 4 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

R²が環窒素にC₁₋₆アルキル基(例えばメチルまたはエチル)を担持する、Cで結合するイミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはテトラゾリルである、請求項 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R²が環窒素上にメチルを担持する、Cで結合するピラゾリルである、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

40

【請求項 8】

化合物 N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 に記載する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 10】

50

治療に使用するための、請求項 1 に記載する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

2 アドレナリン受容体活性の調節が有益であるヒト疾患または状態の処置用医薬の製造における、請求項 1 に記載する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 2】

成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息または鼻炎の処置に使用するための医薬の製造における、請求項 1 に記載する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

10

【請求項 1 3】

2 アドレナリン受容体活性の調節が有益である疾患または状態の処置またはリスクを軽減する方法であって、処置を必要とする患者に治療有効量の請求項 1 に記載する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

炎症性疾患または状態の処置またはリスクを軽減する方法であって、処置を必要とする患者に治療有効量の請求項 1 に記載する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 5】

当該疾患または状態が成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息または鼻炎である、請求項 1 3 または 1 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 6】

式 (I) の化合物と：

- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体 (GR 受容体) アゴニスト；
- ・ ステロイド；
- ・ PDE 4 阻害剤；
- ・ ムスカリン受容体アンタゴニスト；
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター；または
- ・ キナーゼ機能の阻害剤

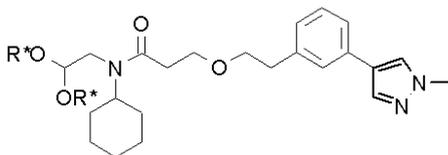
30

から選択される 1 種以上の薬剤を含む、組合せ。

【請求項 1 7】

式：

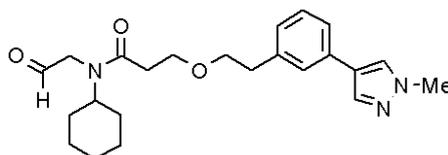
【化 2】



または

40

【化 3】



〔式中、R* は C₁ - 4 アルキルである。〕

の中間体化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、ベンズオキサジノン誘導体、その製造方法、それらを含む医薬組成物および治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アドレナリン受容体は、およびの二つの主要なサブファミリーに分けられるGタンパク質共役受容体の一群である。これらのサブファミリーはさらにサブタイプに分けることができ、その中で、サブファミリーには、少なくとも3種：1、2および3が含まれる。2アドレナリン受容体(以下2受容体と称する)は、主に平滑筋細胞上に発現する。

10

【0003】

気道平滑筋上の2受容体のアゴニズムは、弛緩し、そしてそれ故に気管支拡張を生じる。この機構を介して、2アゴニストは、天然に存在するヒスタミンおよびアセチルコリンおよび実験物質メタコリンおよびカルバコールのような全ての気管支収縮物質に対する機能的アンタゴニストとして作用する。2アゴニストは、喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む気道疾患を処置するのに広く用いられており、これは文献に広範に総説されており、これらの疾患の処置のための国家的指針の中に組み込まれている(British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD)。

【0004】

2アゴニストは、短時間作用型または長時間作用型の何れかに分類される。サルブタモールのような短時間作用型2アゴニスト(SABA)は、2~4時間の作用持続時間を有する。これらは急性の気管支収縮期における救急薬物処置には適当であるが、これらの薬剤の有利な効果が夜間には消失するので、持続的薬物処置には適当ではない。長時間作用型2アゴニスト(LABA)は、現在では約12時間の作用持続時間を有しており、1日2回投与され、持続的な気管支弛緩を提供する。それらは、吸入副腎皮質ステロイドとの併用で投与されるときに、特に有効である。この利益は、吸入副腎皮質ステロイドをSABAと併用するときには見られない(Kips and Pauwels, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 164, 923-932)。LABAは、喘息のために既に吸入副腎皮質ステロイドを受けている患者に対し、夜間の覚醒を低減して、疾患の増悪の発生率を低減するために、付加的治療として推奨されている。

20

30

副腎皮質ステロイドおよびLABAは、患者コンプライアンスを改善するために、単一の吸入器で好都合に併用される。

【0005】

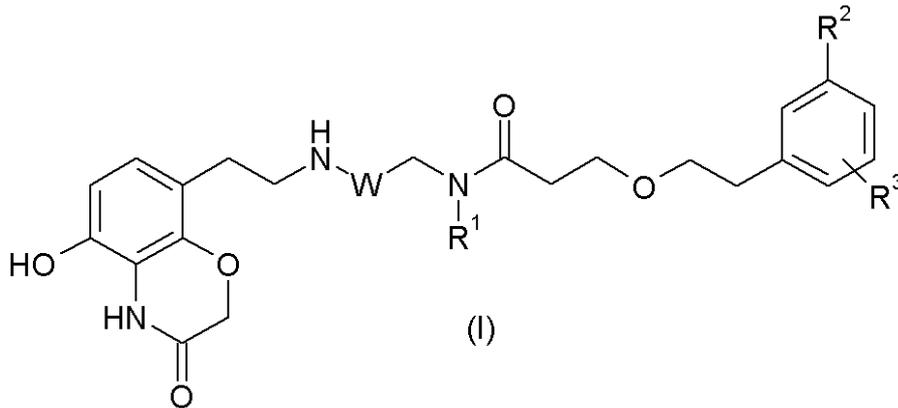
既存のLABAには欠点があって、このクラスの新しい薬物に対する必要性がある。汎用されているLABAであるサルメテロールは安全域が狭く、2受容体の全身的アゴニズムに関係する副作用(例えば振戦、低カリウム血症、頻脈および高血圧)が一般に起こる。サルメテロールはまた、長い作用発現時間を有し、それは救急および維持療法の両方での使用を不可とする。全ての既存のLABAは1日2回投与されて、処置および患者のコンプライアンスを改善するために、1日1回の処置に対する医療上の必要性がある。副腎皮質ステロイドと併用される、そのような1日1回投与の化合物が、喘息処置の主流になるであろう(Barnes, Nature Reviews, 2004, 3, 831-844)。COPDにおける1日1回の気管支拡張剤処置の利点は、非選択的ムスカリンアンタゴニスト、チオトロピウム、で実証されている(Koumis and Samuel, Clin. Ther. 2005, 27(4), 377-92)。しかしながら、チオトロピウムのような抗ムスカリン剤の副作用を避けるために、COPDの処置用の1日1回投与のLABAの必要性がある。

40

【0006】

本発明によって、式(I)：

【化 1】



10

〔式中、Wは、0個、1個または2個の CH_3 基で置換された CH_2 であり；
 R^1 はシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたは $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-6}$ アルキル)であり；
 R^2 は場合により環酸素原子を有してよい5員、窒素含有ヘテロアリアルであり、かつ R^2 は場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよく(それ自体、場合により C_{1-6} アルコキシまたは C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてよい)；
 R^3 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 またはシアノである。〕

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

アルキル、またはアルコキシのアルキル部分は、直鎖または分枝鎖であり、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルまたは $tert$ -ブチルである。

【0008】

$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-6}$ アルキル)基は、例えば、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ または $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。

ハロゲンは、例えば、フッ素、塩素または臭素である。

30

【0009】

場合により環酸素原子を有してよい5員、窒素含有ヘテロアリアルは、例えば、2個、3個または4個(例えば2個または3個)の環ヘテロ原子を含む5員環である。それは、例えば、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはテトラゾリルである。

【0010】

本発明の化合物は選択的 β_2 受容体アゴニストであり、活性の速い発現、1日1回投与および全身暴露の最小化に適する特性を有する。

【0011】

- 特に、全ての本発明の化合物は β_1 、 β_2 、またはドーパミン(D_2)受容体と比較して β_2 受容体で少なくとも10倍有効である。

40

- ある化合物はまた、本発明の化合物を患者に投与してから該化合物が症状の軽減をもたらすまでの時間である、発現時間が顕著に速い。発現は、モルモットまたはヒトから単離した気管を使用してインビトロで予測できる。

- ある化合物は、ヒトにおいて適切な作用時間を有するように最適化されている。作用時間は、哺乳動物系における薬物動態学的(pharmokinetic)半減期または哺乳動物系における薬力学的モデルから予測できる。

- ある化合物は、 CYP (例えば $\text{CYP}3\text{A}4$)阻害が低減されている。

- ある本発明の化合物はまた、高い血漿タンパク質結合を有することにより特徴付けられ、これは血漿中の遊離化合物が少なく、全身性副作用(例えば振戦または低カリウム血

50

症)を減らすことを意味する。

【0012】

一つの特定の面において、本発明は：Wが0個、1個または2個の CH_3 基で置換された CH_2 であり； R^1 がシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたは $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_{1-6}$ アルキル)であり； R^2 が場合により環酸素原子を有してよい5員、窒素含有ヘテロアリールであり、そして R^2 は場合により C_{1-6} アルキルで置換されてよく； R^3 が水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 またはシアノである、式(I)の化合物；またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

式(I)の化合物は、薬学的に許容される酸と塩を形成でき、該塩のイオン性(ionic nature)は、完全なプロトン移動(例えば強酸との)から、共結晶(式(I)の化合物が弱酸と会合している場合)までの範囲である。本発明はかかる物理形態のすべてを包含する。

【0014】

適切な薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩、例えば塩酸塩(例えば一塩酸塩または二塩酸塩)、臭化水素酸塩(例えば一臭化水素酸塩または二臭化水素酸塩)、トリフルオロ酢酸塩(例えば一トリフルオロ酢酸塩または二トリフルオロ酢酸塩)、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩(例えばヘミフマル酸塩)、マレイン酸塩、酒石酸塩(例えばL-(+)酒石酸塩)、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、重硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、マロン酸塩、キシナホ酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ニコチン酸塩、サッカリン酸塩、アジピン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、L-乳酸塩、D-乳酸塩、アスパラギン酸塩、リンゴ酸塩、L-酒石酸塩、D-酒石酸塩、ステアリン酸塩、2-フロエート、3-フロエート、ナバジシル酸塩(ナフトレン-1,5-ジスルホン酸塩またはナフトレン-1-(スルホン酸)-5-スルホン酸塩)、エジシル酸塩(エタン-1,2-ジスルホン酸塩またはエタン-1-(スルホン酸)-2-スルホン酸塩)、イセチオン酸塩(2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩)、2-メシチレンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、D-(-)-マンデル酸塩、S-(+)またはL-マンデル酸塩、2,5-ジクロロベンゼンスルホン酸塩、ケイ皮酸塩、安息香酸塩または1-ヒドロキシ-2-ナフテン酸塩(naphthenoate)である。

【0015】

他の面において、適当な薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩、例えば塩酸塩(例えば一塩酸塩または二塩酸塩)、臭化水素酸塩(例えば一臭化水素酸塩または二臭化水素酸塩)、トリフルオロ酢酸塩(例えば一トリフルオロ酢酸塩または二トリフルオロ酢酸塩)、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、重硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、マロン酸塩、キシナホ酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ニコチン酸塩、サッカリン酸塩、アジピン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、L-乳酸塩、D-乳酸塩、アスパラギン酸塩、リンゴ酸塩、L-酒石酸塩、D-酒石酸塩、ステアリン酸塩、2-フロエート、3-フロエート、ナバジシル酸塩(ナフトレン-1,5-ジスルホン酸塩またはナフトレン-1-(スルホン酸)-5-スルホン酸塩)、エジシル酸塩(エタン-1,2-ジスルホン酸塩またはエタン-1-(スルホン酸)-2-スルホン酸塩)、イセチオン酸塩(2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩)、2-メシチレンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、D-マンデル酸塩、L-マンデル酸塩、2,5-ジクロロベンゼンスルホン酸塩、ケイ皮酸塩または安息香酸塩である。

【0016】

式(I)の化合物は立体異性形態で存在できる。本発明は、式(I)の化合物の全ての幾何および光学異性体(アトロプ異性体を含む)およびラセミ体を含むそれらの混合物の全ての使用を包含することは理解されるべきである。互変異性体およびそれらの混合物の使用も

10

20

30

40

50

、本発明の一面を形成する。鏡像体的に純粋な形態が特に望ましい。

【0017】

式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩は、溶媒和物(例えば水和物)として存在でき、そして本発明は、全ての比率のかかる溶媒和物を全て包含する。

【0018】

一つの特定の面において、本発明は、 R^1 がシクロヘキシルである式(I)の化合物を提供する。

他の面において、本発明は、 R^1 が $CH(CH_3)(C_{1-6}$ アルキル)(例えば、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ または $CH(CH_3)C(CH_3)_3$)である式(I)の化合物を提供する。

10

【0019】

さらに別の面において、本発明は、 R^1 が $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ または $CH(CH_3)(CH_2)_3CH_3$ である式(I)の化合物を提供する。

さらなる面において、本発明は、 W が非置換 CH_2 である式(I)の化合物を提供する。

さらに別の面において、本発明は、 R^2 が場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい5員、窒素含有ヘテロアリアルである式(I)の化合物を提供する。

【0020】

他の面において、本発明は、 R^2 が環窒素上に1個の C_{1-6} アルキル基を担持する、 C で結合する、5員、窒素含有ヘテロアリアル(例えば2個、3個または4個(例えば2個または3個)の環窒素原子を含む)である式(I)の化合物を提供する。それは、例えば、環窒素上に1個の C_{1-6} アルキル基(例えばメチルまたはエチル)を担持する、 C で結合するイミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはテトラゾリルである。それは、例えば1-(C_{1-4} アルキル)ピラゾール-4-イルである。さらなる面において、該アルキル基はメチル、エチル、 n -プロピルまたはイソプロピルである。さらに別の面において、該アルキル基はメチルである。

20

【0021】

さらなる面において、本発明は、 R^2 が環窒素上にメチルを担持する、 C で結合するピラゾリルである式(I)の化合物を提供する。

さらに別の面において、本発明は、 R^3 が水素である式(I)の化合物を提供する。

30

【0022】

さらなる面において、本発明は、次の各化合物を提供する：

N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

；
N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドヘミフマル酸塩；

N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

40

；
N-シクロヘキシル-3-(3-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフ

50

ルオロ酢酸塩；

N - シクロヘブチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

3 - (3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

3 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

【0023】

3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩；

N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 -

10

20

30

40

50

プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (ペンタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

【 0 0 2 4 】

(R) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

(R) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

(R) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

(R) - N - (ヘキサソ - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 ;

N - シクロヘプチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

10

20

30

40

50

;

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩; または

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩。

10

【0025】

さらに別の面において、本発明は、次の各化合物を提供する:

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

20

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

30

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミド;

40

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

3 - (3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド;

50

;

N - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;
 3 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

【0026】

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミド ;

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (ペンタン - 2 - イル)プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

(R) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

(R) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

(R) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (5 -

10

20

30

40

50

メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

【 0 0 2 7 】

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

(R) - N - (ヘキサソ - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド ; または

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド ;

またはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 8 】

他の面において、本発明は、N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドまたはその薬学的に許容される塩(例えばヘミフマル酸塩)を提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明は、さらに上に定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供する。式 (I) の化合物は、文献において既知の合成方法の改変により、以下に記載する合成方法の使用または改変により、または添付する経路 A、B、C および D に示す方法の使用(式 (I) における W が CH_2 であるとき)または改変により製造でき、当該経路において次の略語を使用する :

10

20

30

40

【表 1】

SCX :	スルホン酸吸着剤を用いた固相抽出	
HPLC :	高速液体クロマトグラフィー	
THF :	テトラヒドロフラン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Triton B	ベンジルトリメチル水酸化アンモニウム	
DCM	ジクロロメタン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	10
TEA	トリエチルアミン	
T3P	2-プロパンホスホン酸無水物	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
BOC無水物	ジ-tert-ブチルジカーボネート	
Pd-118	1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド	
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオライド	
HATU	(2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)	20

【0030】

式(I)の化合物を、標準法を使用して別の式(I)の化合物に変換できる。

【0031】

当業者は、本発明の方法において、反応物におけるある種の官能基、例えばヒドロキシルまたはアミノ基が保護基で保護される必要があり得ることを認識するであろう。それ故、式(I)の化合物の製造は、適当な段階で1個以上の保護基の除去を含み得る(例えば文献法によりまたは以下の実施例で使用する方法を改変することにより)。

【0032】

官能基の保護および脱保護は、J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973)により編集されている 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)に記述されている。

30

【0033】

上記式(I)の化合物は、実施例に使用方法または文献に記載された方法の使用または適用により、その薬学的に許容される塩に変換できる。

【0034】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、以下の処置に使用することができる：

1. 気道：以下を含む気道の閉塞性疾患：間欠性および持続性両方の、かつ全ての重症度の、気管支、アレルギー、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性(アスピリンおよびNASAIID誘発性を含む)、および塵埃誘発性喘息、および気道過敏反応の他の原因を含む喘息；慢性の閉塞性肺疾患(COPD)；感染性および好酸球増加性気管支炎を含む、気管支炎；肺気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺臓炎；特発性線維化肺胞炎、特発性間質性肺炎、抗悪性腫瘍治療の合併症としての線維症および結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染症を含む、慢性感染を含む、肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の脈管炎性および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症および分泌状態に関連する慢性咳嗽、および医原性咳嗽の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎、および血管運動神経性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻茸；感冒を含む急性ウイルス

40

50

感染症、および呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルス、コロナウイルス(SARSを含む)またはアデノウイルスによる感染症；または好酸球性食道炎；

【0035】

2. 骨および関節：原発性および、例えば、先天性股関節形成異常に続発性の両方の、変形性関節炎/骨関節症に関連するかまたはそれを含む関節炎；頸部および腰部脊椎炎、および腰痛および頸部痛；骨粗鬆症；関節リウマチおよびスティル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、および鑑別不能型脊椎関節症を含む血清陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎および、ポット氏病およびボンセー症候群を含む、結核のような他の感染関連関節症および骨障害；尿酸痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアパタイト関連性アキレス腱、滑液嚢および滑膜炎を含む急性のおよび慢性の結晶誘発性滑膜炎；ベーチェット病；原発性および続発性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局性強皮症；全身性エリテマトーデス、混合結合組織病、および鑑別不能型結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性筋疾患；リウマチ性多発性筋痛；関節の分布を問わない特発性炎症性関節炎を含む若年性関節炎および関連する症候群、およびリウマチ熱およびその全身性合併症；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャージ-ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発動脈炎、およびウイルス感染、過敏性反応、クリオグロブリンおよびパラタンパク質に関連する血管炎を含む血管炎；腰痛；家族性地中海熱、マックル-ウエルズ症候群、家族性アイルランド熱、菊地病；薬物誘発性関節痛、腱炎、および筋炎；

10

【0036】

3. 疼痛および損傷[例えば運動による損傷]または疾患による筋骨格障害の結合組織リモデリング：関節炎(例えば、関節リウマチ、変形性関節炎、痛風または結晶性関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性または顎関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、ページェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合結合組織障害、脊椎関節症または歯周病(例えば歯周炎)；

20

【0037】

4. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎または他の湿疹性皮膚疾患、および遅延型過敏反応；植物および光線皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水泡症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒疹、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭症、スイート症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂窩織；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性皮膚癌および他の形成異常性病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

30

【0038】

5. 眼：眼瞼炎；通年性のおよび春季のアレルギー性結膜炎；虹彩炎；前部のおよび後部のブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫；網膜を冒す変性または炎症性障害；交感性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス性、真菌性、および細菌性を含む感染症；

【0039】

6. 消化管：舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性食道炎を含む、食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、(潰瘍性大腸結腸炎、顕微鏡的大腸炎および不定大腸炎を含む)大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸障害、過敏性大腸症候群、非炎症性下痢および腸から離れた作用を有し得る食物関連アレルギー(例えば片頭痛、鼻炎または湿疹)；

40

【0040】

7. 腹腔：自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む、肝炎；肝線維症および肝硬変；胆嚢炎；急性および慢性両方の膵臓炎；

【0041】

8. 泌尿器生殖器：間質性腎炎を含む腎炎および糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性の)膀胱炎およびハナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部膿炎；ペイロニー病；勃起障害(男性およ

50

び女性両方)；

【0042】

9. 同種移植拒絶：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または網膜移植後または輸血後の急性および慢性移植拒絶；または慢性移植片対宿主病；

【0043】

10. 中枢神経系：アルツハイマー病およびCJDおよびnvCJDを含む他の認知障害；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髄性症候群；脳のアテローム性動脈硬化症および血管炎；一過性動脈炎、重症筋無力症；内臓痛、頭痛、片頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節痛および骨痛、癌および腫瘍侵襲から起こる疼痛、糖尿病性、帯状疱疹後、およびHIV随伴性ニューロパシーを含む神経因性疼痛症候群を含む急性および慢性疼痛(中枢のまたは末梢の由来にかかわらず急性、間欠性、または持続性)；神経サルコイドーシス；悪性腫瘍性、感染性、または自己免疫過程の中枢および末梢神経系合併症；

【0044】

11. 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質症候群を含む他の自己免疫性およびアレルギー性障害；

【0045】

12. 後天性免疫不全症候群(AIDS)、らい病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群を含む；炎症性または免疫学的要素を伴う他の障害；

【0046】

13. 心血管系：冠動脈および末梢循環に影響を及ぼすアテローム性動脈硬化症；心外膜炎；心筋炎、心筋サルコイド症を含む炎症性および自己免疫性の心筋症；虚血再灌流障害；心内膜炎、心弁膜炎、および感染性(例えば梅毒性)血管炎を含む大動脈炎；血管炎；深部静脈血栓および拡張蛇行静脈の合併症を含む、静脈炎および血栓症を含む近位および末梢の静脈の障害；および

【0047】

14. 腫瘍：転移性疾患および腫瘍再発、および新生物随伴症候群の予防および処置を含む；前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、大腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍および骨髄を冒す悪性疾患(白血病を含む)およびホジキンおよび非ホジキンリンパ腫のようなリンパ球成長系を冒す悪性疾患を含む一般的な癌の処置。

【0048】

それ故、本発明は、治療での使用のための、上記定義の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0049】

さらなる態様において、本発明は、治療での使用用の医薬品の製造における、上記定義の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0050】

本明細書の文脈において、用語“治療”はまた、矛盾する具体的指示がない限り、“予防”を含む。用語“治療的な”および“治療的に”がこれに従って解釈されるべきである。

【0051】

予防は、問題の疾患または状態に以前に罹患したか、または罹患するリスクが高いと考えられるヒトの処置に特に妥当であると期待されている。特定の疾患または状態を発症するリスクがある者としては、疾患または状態の家族歴を有する者、または遺伝子的な検査またはスクリーニングにより疾患または状態を発症する感受性が特に高いと確認された者が含まれる。

【0052】

本発明はまた、さらに、先に定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療的に有効な量を、それを必要とする患者に投与することを含む炎症性疾患または状態(可逆性閉塞性気道疾患または状態を含む)を処置するか、またはそのリスクを低減する

10

20

30

40

50

方法を提供する。

【0053】

特に、本発明の化合物は、成人呼吸困難症候群(A R D S)、肺気腫、気管支炎、気管支拡張症、慢性の閉塞性肺疾患(C O P D)、喘息および鼻炎の処置に使用され得る。

【0054】

上述の治療的な使用のためには、投与される投与量は、使用される化合物、投与の方法、望まれる処置および適用される障害により、当然、変動する。例えば、本発明の化合物の一日投与量は、吸入ならば、体重1キログラム当り0.05マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)~体重1キログラム当り100マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)の範囲にあり得る。これに代えて、もしも化合物が経口で投与されるならば、本発明の化合物の一日投与量は、体重1キログラム当り0.01マイクログラム($\mu\text{g}/\text{kg}$)~体重1キログラム当り100ミリグラム(mg/kg)の範囲にあり得る。

10

【0055】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩はそれ自体で使用してよいが、式(I)の化合物/塩(活性成分)を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物の形態で一般的に投与され得る。適当な医薬製剤の選択および調製のための慣用の手順は、例えば、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”、M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記述されている。

【0056】

投与方式によって、医薬組成物は、0.05~99%w(重量パーセント)、さらに好ましくは、0.05~80%w、まださらに好ましくは、0.10~70%w、そしてなおさらに好ましくは、0.10~50%wの活性成分を好ましくは含み、全ての重量パーセントは総組成物に基づいている。

20

【0057】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に、上記で定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0058】

本発明はさらに、上記定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

30

【0059】

医薬組成物は、局所的に(例えば、皮膚にまたは肺および/または気道に)、例えば、クリーム剤、液剤、懸濁剤、ヘプタフルオロアルカン(H F A)エアゾールおよび乾燥粉剤製剤、例えば、Turbuhaler[登録商標]として知られる吸入器入りの製剤で；または全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、散剤または顆粒剤として経口投与により；または、液剤または懸濁剤として非経口投与により；または皮下投与により；または坐剤として直腸投与により；または経皮的に、投与され得る。

【0060】

本発明の化合物の乾燥粉剤製剤および加圧H F Aエアゾールは、経口のまたは経鼻の吸入により投与され得る。吸入のためには、化合物は望ましくは超微粒子状にされる。超微粒子状の化合物は好ましくは、10 μm 以下の質量中央半径を有して、C₈-C₂₀脂肪酸またはその塩(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、過フッ素化またはポリエトキシ化界面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤を使用して噴射剤としての混液中に懸濁され得る。

40

【0061】

本発明の化合物は、乾燥粉剤吸入器によっても投与され得る。吸入器は、単回または多回使用の吸入器であってよく、そして呼吸作動乾燥粉剤吸入器であってよい。

【0062】

一つの可能性は、本発明の微粉碎した化合物を担体物質、例えば、単糖、二糖または多糖、糖アルコール、または別のポリオールと共に混合することである。適当な担体は、糖

50

類、例えば、乳糖、グルコース、ラフィノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、ショ糖、マンニトール；およびデンプンである。あるいは、微粉碎した化合物は、別の物質により被覆され得る。粉剤混合物は、それぞれが活性化合物の望ましい服用量を含む、硬ゼラチンカプセル中に充填され得る。

【0063】

もう一つの可能性は、微粉碎した粉末を吸入操作中に破壊される球状体に加工することである。この球状化された粉末は多回投与吸入器、例えば、投与単位が、患者により吸入される望ましい服用量を計量するTurbuhaler(登録商標)として知られる器具の薬物貯蔵槽に充填され得る。このシステムにより、活性成分が、担体物質を使用しまたは使用することなく、患者の目標部位に送達される。

10

【0064】

経口投与のためには、本発明の化合物は、アジュバントまたは担体、例えば、乳糖、しょ糖、ソルビトール、マンニトール；でん粉、例えば、馬鈴薯デンプン、トウモロコシデンプンまたはアミロペプチン；セルロース誘導體；結合剤、例えば、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン；および/または滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、蠟、パラフィン等と混和し、次いで、錠剤に打錠され得る。コーティング錠が望まれる場合には、上で記述した通りに製造される錠剤核を、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含む濃厚な糖溶液で被覆し得る。あるいは、錠剤を、容易に蒸発する有機溶媒の中に溶解される適当な高分子で被覆し得る。

20

【0065】

軟ゼラチンカプセルの製造のためには、本発明の化合物を、例えば、植物油またはポリエチレングリコールと混合し得る。硬ゼラチンカプセルは、錠剤用の上述の添加物の何れかを用いる化合物の顆粒剤を含むし得る。また、本発明の化合物の液剤または半固体製剤も硬ゼラチンカプセル中に充填し得る。

【0066】

経口適用用液体製剤は、シロップ剤または懸濁剤、例えば、本発明の化合物を含む液剤の型であってよく、有効成分以外はしょ糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合液である。場合により、そのような液体製剤は、着色剤、矯味剤、サッカリンおよび/または増粘剤としてのカルボキシメチルセルロースまたは当業者に公知の他の添加物を含むし得る。

30

【0067】

本発明の化合物はまた、前記状態の処置に用いられる他の化合物と併用して投与してもよい。

【0068】

それ故に、本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤が、記載される状態の一つまたはそれ以上の処置のための、別の1種または多種の治療剤と同時にまたは逐次的にまたは合剤として投与される、併用療法に関する。

【0069】

特に、(限定するものではないが)関節リウマチ、骨関節炎、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬、および炎症性大腸疾患のような炎症性疾患の処置のために、本発明の化合物を以下の薬剤と併用し得る：局所投与または全身投与によるかに関わらず、非選択的シクロオキシゲナーゼCOX-1/COX-2阻害剤(ピロキシカム、ジクロフェナク；ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンのようなプロピオン酸；メフェナム酸のようなフェナメート、インドメタシン、スリニダク、アザプロパゾン、フェニルブタゾンのようなピラゾロン、アスピリンのようなサリチル酸エステルのような)を含む非ステロイド性抗炎症剤(以下NSAIDと呼称)；シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素供与体(CINOD)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内、または関節内経路のいずれにより

40

50

投与されるかに関わらず);メトトレキサート;レフルノミド;ヒドロキシクロロキン;
d-ペニシラミン;オーラノフィンまたは他の非経口的なまたは経口的な金製剤;鎮痛剤
;ジアセレイン;ヒアルロン酸誘導体のような関節内投与治療;およびグルコサミンのよ
うな栄養補給剤。

【0070】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩のアルファー、ベ
ータおよびガンマインターフェロンを含むサイトカインまたはサイトカイン機能のアゴニ
ストまたはアンタゴニスト(S O C S系のモジュレーターのようなサイトカイン情報伝達
経路に作用する薬剤を含む);インスリン様成長因子I型(I G F - 1);インターロイキン
(I L) - 1 ~ 17を含むI Lおよびアナンキラのようなインターロイキンアンタゴニスト
または阻害剤;抗T N Fモノクローナル抗体(例えばインフリキシマブ、アダリムマブ
、およびC D P - 870)のような腫瘍壊死因子アルファー(T N F -)阻害剤および免
疫グロブリン分子(エタネルセプトのような)を含むT N F受容体アンタゴニストおよびペ
ントキシフィリンのような低分子量薬剤との併用に関する。

10

【0071】

加えて本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩のBリンパ球(C
D 20(リツキシマブ)、M R A - a I L 16 Rのような)またはTリンパ球(C T L A 4 -
I g、H u M a x I 1 - 15)を標的とするモノクローナル抗体との併用に関する。

【0072】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩のC C R 1、C C
R 2、C C R 2 A、C C R 2 B、C C R 3、C C R 4、C C R 5、C C R 6、C C R 7、
C C R 8、C C R 9、C C R 10およびC C R 11(C - Cファミリーについて);C X C
R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4およびC X C R 5(C - X - Cファミリーに
ついて)およびC - X₃ - CファミリーについてC X₃ C R 1のアンタゴニストのような
ケモカイン受容体機能のモジュレーターとの併用に関する。

20

【0073】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の、ドキシサイク
リンのような薬剤を含む、マトリックスメタロプロテアーゼ(M M P)、即ち、ストロメラ
イシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、およびアグリカナーゼ;特にコラゲナーゼ
- 1(M M P - 1)、コラゲナーゼ - 2(M M P - 2)、コラゲナーゼ - 3(M M P - 13)、
ストロメライシン - 1(M M P - 3)、ストロメライシン - 2(M M P - 10)、およびスト
ロメライシン - 3(M M P - 11)およびM M P - 9およびM M P - 12の阻害剤との併用
に関する。

30

【0074】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ジレウトン;
A B T - 761;フェンレウトン;テボキサリン;アボット - 79175;アボット - 8
5761;N - (5 - 置換) - チオフェン - 2 - アルキルスロホンアミド;2,6 - ジ - t
e r t - ブチルフェノールヒドラゾン;ゼネカZ D - 2138のようなメトキシテトラヒ
ドロピラン;化合物S B - 210661;L - 739,010のようなピリジニル - 置換
2 - シアノナフタレン化合物;L - 746,530のような2 - シアノキノリン化合物;
またはM K - 591、M K - 886、およびB A Y x 1005のようなインドールまた
はキノリン化合物:のようなロイコトリエン生合成阻害剤、5 - リポキシゲナーゼ(5 -
L O)阻害剤または5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(F L A P)アンタゴニストと
の併用に関する。

40

【0075】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、L - 651,3
92のようなフェノチアジン - 3 - 1;C G S - 25019cのようなアミジノ化合物;
オンタゾラストのようなベンゾキサラミン;B I I L 284/260のようなベンゼン
カルボキシイミダミド;およびザフィルルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラ
ンルカスト、ベルルカスト(M K - 679)、R G - 12525、R o - 245913、イ

50

ラルカスト(CGP 45715A)およびBAY x 7195のような化合物、からなる群より選択される、ロイコトリエン(LT)B4、LTC4、LTD4、およびLTE4に対する受容体アンタゴニストとの併用に関する。

【0076】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、テオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサンチンのようなホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤；PDE4阻害剤、PDE4Dのアイソフォームの阻害剤、またはPDE5の阻害剤を含む選択的PDEイソ酵素阻害剤との併用に関する。

【0077】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、経口で、局所で、または非経口で投与される；セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバステン、ターフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバステン、クロルフェニラミン、プロメタジン、サイクリジン、またはミゾラスチンのようなヒスタミンI型受容体アンタゴニストとの併用に関する。

10

【0078】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、およびプロトンポンプ阻害剤(オメプラゾールのような)または胃保護作用を有するヒスタミン2型受容体アンタゴニストとの併用に関する。

【0079】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ヒスタミン4型受容体のアンタゴニストとの併用に関する。

20

【0080】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、およびプロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、プソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸トラマゾリン、または塩酸エチルノルエピネフリンのような、アルファ-1/アルファ-2アドレナリン受容体アゴニストの血管収縮剤の交感神経様作用を有する薬剤との併用に関する。

【0081】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、アトロピン、ヒオスシン、グリコピロレート、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンまたはテレンゼピンのようなムスカリン受容体(M1、M2、およびM3)アンタゴニストを含む抗コリン作動薬との併用に関する。

30

【0082】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、クロモグリク酸ナトリウムまたはネドクロミルナトリウムのようなクロモンとの併用に関する。

【0083】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シスレソニドまたはモメタゾンフロエートのような、グルココルチコイド受容体アゴニストとの併用に関する。

40

【0084】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、PPARのような核ホルモン受容体を調節する薬剤との併用に関する。

【0085】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、免疫グロブリン(Ig)またはIg製剤または抗IgE(例えばオマリズマブ)のようなIg機能を調節するアンタゴニストまたは抗体との併用に関する。

【0086】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、サリドマイドま

50

たはその誘導体、レチノイド、ジトラノールまたはカルシボトリオールのような、別の全身または局所投与抗炎症剤との併用に関する。

【0087】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、スルファサラジン、メサラジン、バルサラジドおよびオルサラジンのようなアミノサリチル酸エステルおよびスルファピリジン；およびチオプリンのような免疫調節剤、およびブデソニドのようなコルチコステロイドとの併用に関する。

【0088】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベータラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシドのような抗細菌剤；アシクロビル、ファミシクロビル、パラシクロビル、ガンシクロビル、シドホビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナマビルおよびオセルタマビルを含む抗ウイルス剤；インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサキナビルのようなプロテアーゼ阻害剤；ジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタピンまたはジドブジンのようなヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；またはネビラピンまたはエファビレンズのような非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤との併用に関する。

10

【0089】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、カルシウムチャンネルブロッカー、ベータアドレナリン受容体ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニストのような心血管剤；スタチンまたはフィブラートのような脂質低下剤；ペントキシフィリンのような血液細胞形態のモジュレーター；血小板凝集阻害剤のような血栓溶解剤、または抗凝固剤との併用に関する。

20

【0090】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、抗鬱剤(セルトラリンのような)、抗パーキンソン病薬(デプレニル、L-ドーパ、ロピニロール、プラミベキソール、セレジンおよびラサジリンのようなM A O B阻害剤、タスマールのような化合物P阻害剤、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、N M D Aアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドパミンアゴニストまたは神経性一酸化窒素合成酵素の阻害剤のような)、またはドネベジル、リバステグミン、タクリン、C O X - 2阻害剤、プロペンチリンまたはメトリホナートのような抗アルツハイマー薬のような中枢神経系薬との併用に関する。

30

【0091】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、中枢にまたは末梢に作用する麻酔剤(例えばオピオイドまたはその誘導体)のような急性のまたは慢性の疼痛の処置用の薬剤、カルバマゼピン、フェントイン、バルプロ酸ナトリウム、アミトリプチリンまたは他の抗鬱剤、パラセタモール、または非ステロイド性抗炎症剤との併用に関する。

40

【0092】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、リグノカインまたはその誘導体のような非経口的にまたは局所的に投与される(吸入を含む)局所麻酔薬との併用に関する。本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ラロキシフェンのようなホルモン剤、またはアレンドロネートのようなビホスホネートを含む抗骨粗鬆症薬と併用して使用され得る。

【0093】

本発明はさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(P A F)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(氷)阻害剤；(iv)I M P D H阻害剤；(v)V L A - 4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)チロシンキナーゼ阻害剤(B t k、I t k、J a k 3

50

またはMAP、例えばゲフィチニブまたはメシル酸イマチニブ、のような)、セリン/スレオニンキナーゼ(p 38、JNK、タンパク質キナーゼA、BまたはC、またはIKKのようなMAPキナーゼの阻害剤のような)、または細胞周期調節に關与するキナーゼ(サイクリン依存性キナーゼのような)の阻害剤のようなキナーゼ阻害剤;(viii)グルコース-6リン酸脱水素酵素阻害剤;(ix)キニン-B.sub1.またはB.sub2.受容体アンタゴニスト;(x)抗痛風薬、例えばコルヒチン;(xi)キサンチン酸化酵素阻害剤、例えばアロプリノール;(xii)尿酸排泄薬、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンまたはベンズプロマロン;(xiii)成長ホルモン分泌促進剤;(xiv)トランスホーミング成長因子(TGF) ;(xv)血小板由来成長因子(PDGF);(xvi)線維芽細胞成長因子例えば塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF);(xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);(xviii)カプサイシンクリーム;(xix)NKP-608C、SB-233412(タルネタント)またはD-4418のようなタヒキニンNK.sub1.またはNK.sub3.受容体アンタゴニスト;(xx)UT-77またはZD-0892のようなエラスターゼ阻害剤;(xxi)TNF-アルファー変換酵素阻害剤(TACE);(xxii)誘導性一酸化窒素合成酵素(iNOS)阻害剤;(xxiii)TH2細胞上に発現される化学誘引物質受容体の相同分子、(CRTTH2アンタゴニストのような);(xxiv)P38の阻害剤;(xxv)トール様受容体(TLR)の機能を調節する薬剤、(xxvi)P2X7のようなプリン作動性受容体の活性を調節している薬剤;(xxvii)NFkB、APIまたはSTATSのような転写因子活性化の阻害剤;または(xxviii)グルココルチコイド受容体(GR受容体)アゴニストとの併用に関する。

10

20

【0094】

さらなる態様において、本発明は、式(I)の化合物と、次のものから選択した一つまたはそれ以上の薬剤との併合剤(例えば、COPD、喘息またはアレルギー性鼻炎の処置のための)を提供する:

- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体(GR受容体)アゴニスト;
- ・ PDE4Dのアイソフォームの阻害剤を含むPDE4阻害剤;
- ・ 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンまたはテレンゼピンのようなムスカリン受容体アンタゴニスト(例えば、選択的M3アンタゴニストのような、M1、M2、またはM3アンタゴニスト);
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター(CCR1受容体アンタゴニストのような);
- ・ ステロイド(ブデソニドのような)、または
- ・ キナーゼ機能の阻害剤(例えばIKK2またはp38)。

30

【0095】

さらなる態様において、本発明は、上で定義した式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である第一活性成分の製剤と:

- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体(GR受容体)アゴニスト;
- ・ PDE4Dのアイソフォームの阻害剤を含むPDE4阻害剤;
- ・ 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンまたはテレンゼピンのようなムスカリン受容体アンタゴニスト(例えば、選択的M3アンタゴニストのような、M1、M2、またはM3アンタゴニスト);
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター(CCR1受容体アンタゴニストのような);
- ・ ステロイド(ブデソニドのような)、または
- ・ キナーゼ機能の阻害剤(例えばIKK2またはp38)

40

である第二活性成分の製剤を含む、キットを提供する。

【0096】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、癌の処置用の既存の治療剤との併用でも使用でき、例えば適当な薬剤としては、以下のものを含む:

- (i)アルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、またはニトロソウレア);代謝拮抗剤(例えば、5-フルオロウラシルまたはテガフルのようにフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウ

50

レア、ゲムシタピンまたはパシリタキセルのような葉酸拮抗剤)；抗腫瘍抗生物質(例えばアドリマイシン、プレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシンまたはミトラマイシンのようなアントラサイクリン)；有糸分裂阻害剤(例えば、ピンクリスチン、ピンラスチン、ピンデシンまたはビノレルピンのようなピンカルカロイド、またはタキソールまたはタキソテレのようなタキソイド)；またはトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンまたはカンプトテシンのようなエピポドフィロトキシンのような、腫瘍医学で用いられるような抗増殖性/抗新生物薬物またはそれらの併用)；

(ii)抗エストロゲン剤(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンまたはヨードキシフェン)のような細胞増殖抑制剤、エストロゲン受容体下方調節物質(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤(例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミドまたは酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンまたはブセレリン)、プロゲステロン(例えば酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールまたはエキセメスタンのように)またはフィナスチドのような5-還元酵素の阻害剤；

(iii)癌細胞浸潤を阻害する薬剤(例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤またはウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤)；

(iv)成長因子機能の阻害剤、例えば：成長因子抗体(例えば、抗erbB2抗体トラズツズマブ、または抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、上皮細胞成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)または6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾキン-4-アミン(CI1033)のようなEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、または肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤；

(v)血管内皮成長因子の作用を阻害するもののような血管新生阻害剤(例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体ベパシズマブ、WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856またはWO98/13354に開示されている化合物)、または別の機構で作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 機能の阻害剤またはアンジオスタチン)；

(vi)コンプレタスタタチンA4のような血管損傷剤、またはWO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434またはWO02/08213に開示されている化合物；

(vii)アンチセンス治療に使用される薬剤、例えば、ISIS2503、抗rasアンチセンス剤のような上記の標的の一つを指向するもの；

(viii)遺伝子治療アプローチ、例えば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いるもののような、異常p53または異常BRCA1またはBRCA2、GDEPT(遺伝子を指向する酵素プロドラッグ治療)アプローチのような異常遺伝子を置換するアプローチ、および多剤耐性遺伝子治療のような化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増加させるアプローチに使用される薬剤；または

(ix)免疫療法的アプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインとのトランスフェクションのような、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増強させるためのエクスピボのおよびインビトロのアプローチ、T細胞アネルギーを減少するためのアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした樹枝状細胞のようなトランスフェクトされた免疫細胞を用いるアプローチ、サイトカインをトランスフェクトした腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を用いる処置に用いられる薬剤。

10

20

30

40

50

【0097】

本発明を、ここで、以下の例示的な実施例を参照して、さらに説明する。

【実施例】

【0098】

共通して使用する方法

^1H NMRスペクトルを、Varian UnityInova装置で記録した。クロロホルム-d (CDCl_3 ; H 7.27 ppm)、ジメチルスルホキシド-d (d_6 -DMSO; H 2.50 ppm)またはメタノール-d (CD_3OD ; H 3.31 ppm)のいずれかの中央ピーク、またはテトラメチルシラン(TMS; H 0.00 ppm)の内部標準を参照として使用した。

【0099】

マススペクトルは、Agilent 1100での分析的HPLC後のAgilent MSD(+veおよび-ve APCIおよびEI)またはWaters ZMD(+veおよび-ve EI)で記録した。

【0100】

フラッシュクロマトグラフィーは、シリカ上で、Biotage FLASHTMまたは同等物、例えばBiotage FlashmasterTMまたはIsoluteカラムを使用して行った。断らない限り、出発物質は市販されていた。全ての溶媒および市販反応材は研究室グレードであり、入手物をそのまま使用した。

【0101】

分取HPLCは、Phenomenex Gemini C18 5 μm 、Waters Xterra C8 5 μm またはWaters Xbridge C8 5 μm のいずれかを使用し、アセトニトリル(aceonitrile)を、水性アンモニアまたは水性トリフルオロ酢酸中で使用して; またはWaters Sunfire C18 5 μm を使用して、アセトニトリルを水性トリフルオロ酢酸中で使用して行った。

【0102】

XRPDは、PANalytical CubiX PRO機で、 θ 配置で、0.02°増分あたり100秒間暴露で、2°~40° 2θ の走査範囲にわたり行った。X線を、45 kVおよび40 mAで操作する銅長高精度焦点チューブで発生させた。銅X線の波長は1.5418 Åであった。データを、~2 mgの化合物が入ったゼロ・バックグラウンド・ホルダー上で集めた。ホルダーはシリコンの一結晶から成り、それは、非回折平面に沿って切断し、その後磨いて光学的に平に仕上げた。この表面上へのX線投射は、Bragg消光により打ち消された。

【0103】

DSCサーモグラムは、アルミニウムパンと穿孔した蓋を用いて、TA Q1000 Differential Scanning Calorimeterで行った。サンプル重量は、0.3~5 mgで変化した。この工程を、窒素ガス流(50 ml/分)下で行い、25~300 °Cの範囲の温度で、10 °C/分の一定温度上昇で試験した。

【0104】

製造例および実施例に使用する略語または用語は次の意味を有する:

10

20

30

【表 2】

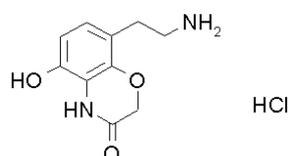
SCX :	スルホン酸吸着剤を用いる固相抽出	
HPLC :	高速液体クロマトグラフィー	
THF :	テトラヒドロフラン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Triton B	ベンジルトリメチル水酸化アンモニウム	
DCM	ジクロロメタン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	10
TEA	トリエチルアミン	
T3P	2-プロパンホスホン酸無水物	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
BOC無水物	ジ-tert-ブチルジカーボネート	
Pd-118	1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド	
DAST	ジエチルアミノ硫黄トリフルオライド	
HATU	(2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)	20

【0105】

製造例 1

8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライド

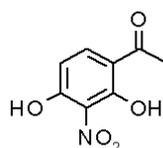
【化 2】



30

工程 i) 1-(2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン

【化 3】



2-ニトロベンゼン-1,3-ジオール(24.5 g)を15分間にわたり、激しく攪拌している塩化アルミニウム(46.3 g)の2-ニトロベンゼン(325 mL)溶液に滴下した。酢酸無水物(15.65 mL)を次いでさらに15分間にわたり混合物に滴下し、次いで混合物を100 で5時間加熱した。環境温度に冷却し、反応を、氷冷2M 塩酸(300 mL)で注意深く停止させた。混合物をエーテル(2×500 mL)で抽出し、合わせたエーテル抽出物を次いで2M 水性水酸化ナトリウム(2×400 mL)で抽出した。合わせた塩基性抽出物をエーテル(4×500 mL)で洗浄し、次いで2M 塩酸(700 mL)でpH 1に酸性化した。得られた沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空下40 で乾燥させて、副題化合物を黄色/褐色固体として得た(29.5 g)。

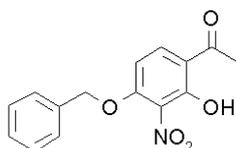
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.32 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 28.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。

50

【 0 1 0 6 】

工程 ii) 1 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル)エタノン
【化 4】

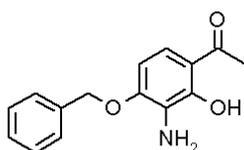


リチウム tert - ブトキシド (4.06 g) を、攪拌している 1 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル)エタノン (10 g) の DMF (100 mL) 溶液に、窒素下、内部温度を 30 以下に維持しながら添加した。さらに 10 分間、環境温度で攪拌後、臭化ベンジル (6.03 mL) を添加し、混合物をさらに 20 時間攪拌した。さらに臭化ベンジル (3 mL) を添加し、混合物を 24 時間攪拌した。反応を水 (300 mL) で停止させ、1 M 水性水酸化ナトリウム (50 mL) を添加し、混合物をエーテル (2 × 300 mL) で洗浄し、分離を促すためにセライトで濾過した。塩基性溶液を氷 / 水で冷却し、氷冷 2 M 塩酸 (200 mL) で酸性化し、得られた沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、乾燥させて、明褐色固体を得た。固体をエタノール (100 mL) で 1 時間スラリー化し、固体を濾過して取り、冷エタノール (20 mL) で洗浄し、真空下 40 で乾燥させて、副題化合物を明褐色固体として得た (6.8 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.04 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 5H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.64 (s, 3H)。

【 0 1 0 7 】

工程 iii) 1 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル)エタノン
【化 5】

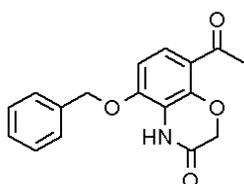


亜鉛末 (5.5 g) を、1 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル)エタノン (5.5 g) の酢酸 (55 mL) 懸濁液に 15 分間にわたり、内部温度を氷浴で 40 以下に維持しながら少しずつ添加した。混合物を環境温度にし、さらに 2 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し (発熱注意、乾燥不可)、酢酸で洗浄し、濾液を氷 / 水 (500 mL) に注いだ。得られた沈殿を濾過して取り、水で洗浄し、真空下 40 で乾燥させて、副題化合物を明褐色固体として得た (4.8 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

【 0 1 0 8 】

工程 iv) 8 - アセチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン
【化 6】



2 - クロロアセチルクロライド (1.77 mL) を、攪拌している 1 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル)エタノン (5.2 g) および炭酸水素ナトリウム (3.74 g) の DMF (30 mL) 中の混合物に滴下し、次いでさらに 2 時間攪拌した。炭

酸セシウム(7.90 g)を添加し、100 で20時間加熱した。混合物を環境温度に冷却し、水(500 mL)で停止させ、酢酸エチル(2 × 200 mL)で抽出し、水(3 × 300 mL)および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。固体残留物をエーテルで処理し、濾過し、乾燥させて、副題化合物をベージュ色固体として得た(5.7 g)。

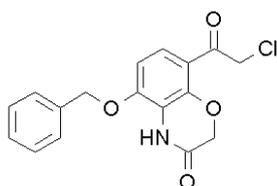
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.33 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0109】

工程v) 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (2 - クロロアセチル) - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3 (4 H) - オン

10

【化7】



ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロアイodate(14.17 g)を、攪拌している8 - アセチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3 (4 H) - オン(5.5 g)のジクロロメタン(100 mL)、酢酸(33 mL)および水(5.5 mL)混合物中の溶液に添加し、反応混合物を65 で20時間攪拌した。反応を環境温度に冷却し、水性重亜硫酸ナトリウム(100 mL中5.78 g)で処理し、さらに30分間攪拌した。混合物をジエチルエーテル(200 mL)で希釈し、得られた固体を濾過して取り、水、さらにジエチルエーテルで洗浄し、真空下40 で乾燥させて、副題化合物を明褐色固体として得た(5.6 g)。

20

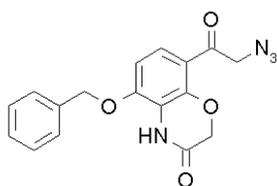
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.41 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (s, 2H)。

【0110】

工程vi) 8 - (2 - アジドアセチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3 (4 H) - オン

30

【化8】



アジ化ナトリウム(1.18 g)を、5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (2 - クロロアセチル) - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3 (4 H) - オン(4.8 g)のDMF(50 mL)懸濁液に添加し、2時間攪拌した。混合物を氷/水に注ぎ、得られた固体を濾過して取り、水で洗浄し、真空下40 で乾燥させて、副題化合物を明褐色固体として得た(4.6 g)。

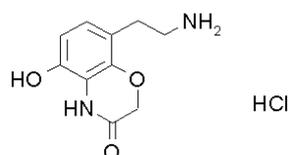
40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.42 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.63 (s, 2H)。

【0111】

工程vii) 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド

【化 9】



方法 A

10%パラジウム炭素(1g)の酢酸(20mL)中のスラリーを、8-(2-アジドアセチル)-5-(ベンジルオキシ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(5.65g)の酢酸(280mL)中の半溶解物(partial solution)に添加した。濃塩酸(14.34mL)を次いで添加し、混合物を5パールで6時間水素化した。水(50mL)を添加して全ての固体を溶解し、続いてさらに10%パラジウム炭素(1g)を添加し、混合物を5パールでさらに20時間水素化した。さらに10%パラジウム炭素(1g)を添加し、混合物をさらに20時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、アセトニトリルと共沸蒸留した。固体残留物をエーテルで処理し、濾過により単離し、乾燥させて、副題化合物を白色固体として得た(2.2g)。

【0112】

方法 B

酢酸(45mL)、濃塩酸(10.2mL)および水(45mL)を、8-(2-アジドアセチル)-5-(ベンジルオキシ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(5g)および10%パラジウム炭素(2.5g)含有水素化溶液に添加し、スラリーとした。混合物を4.7パールで、25で2時間20分間水素化して、半溶解物を得た。溶液を次いで40に温め、4.7パールで68時間水素化した。混合物をGF/F濾紙を通して濾過し、濾液を50mLまで蒸発させた。1-ブタノール(50mL)を添加し、溶液を50mLまで再蒸発させた。1-ブタノール(50mL)を添加して、懸濁液を得て、これを50mLまで再蒸発させて、懸濁液を得て、それを環境温度で2時間攪拌し、次いで濾過し、1-ブタノール(2.5mL)で洗浄し、真空オーブ中、55で一夜乾燥させて、副題化合物を白色固体として得た(3.2g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.94 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 3H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.76 (m, 2H)。

【0113】

製造例 2

8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライドの別製造法(上記製造例1でも製造)

工程 i) 1-(2,4-ジヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタノン

例えば、抽出溶媒をジエチルエーテルからジ-イソプロピルエーテルに代えることができる。

ニトロベンゼン(87.5mL)をアルミニウムトリクロライド(46.33g)に添加した。2-ニトロレソルシノール(25g)のニトロベンゼン(112.5mL)溶液を添加した。混合物を5に冷却し、酢酸無水物(15.68mL)を、内部温度を20以下に維持しながら添加した。混合物を100で2時間加熱し、次いで5に冷却した。冷(3)3M水性塩化水素(200mL)を入れた。混合物を20に加熱し、次いでジ-イソプロピルエーテル(200mL)を入れた。水性相を除き、有機相を2M水性水酸化ナトリウム(200mL)で抽出した。水性相をジ-イソプロピルエーテル(200mL)で洗浄した。水性相を除き、50に加熱した。3M水性塩化水素(467.5mL)を入れ、混合物を20に冷却した。懸濁液を濾過し、水(50mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を得た(31.14g)。

最終濾過を改善するために、次の修飾を施してよい：ジ-イソプロピルエーテル洗浄後、水性相を、同量の予熱した(50)3M水性塩化水素に添加し得る。20に冷却した

ら、懸濁液を濾過して、副題化合物を得てよい。

【0114】

工程 ii) 1 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロフェニル)エタノン
例えば、塩基を RT でのリチウム tert - ブトキシドの DMF 溶液から、還流での重炭酸ナトリウムのアセトニトリル溶液に代えてよく、このとき反応は、2 日間ではなく 6 - 8 時間で最後まで進む。この方法で、生成物は水添加により沈殿する。

アセトニトリル (700 mL) を、製造例 2 工程 i) の生成物 (100 g) および重炭酸ナトリウム (49.0 g) に添加した。混合物を 60 に加熱し、臭化ベンジル (75.62 mL) を添加した。混合物を加熱還流した。6.5 時間後混合物を 60 に冷却し、水 (450 mL) を添加した。混合物を 45 以下に冷却し、メチル tert - ブチルエーテル (450 mL) を添加した。混合物を 20 に冷却し、少なくとも 1.5 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、水 (250 mL)、次いでエタノール (250 mL) で洗浄して、表題化合物を湿った固体として得た (155.65 g)。あるいはこの物質を真空下で乾燥させてよい。

10

【0115】

工程 iii) 1 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - ヒドロキシフェニル)エタノン
還元条件を、例えば、以下のように垂鉛末の酢酸溶液の使用から、白金炭触媒を使用するテトラヒドロフラン中の接触水素化に代えてよい。

テトラヒドロフラン (1000 mL) およびトリエチルアミン (9.70 mL) を、製造例 2 工程 ii) の生成物 (100 g) および白金炭素 (1% ; Johnson-Matthey Type 18MA) (6 g) に添加した。混合物を、50 で、4 パールで最後まで水素化し、次いで 20 に冷却し、濾過した。混合物を、真空下で、最初の容積の約半量まで濃縮し、次いでメチルイソブチルケトン (500 mL) を入れた。混合物を、真空下で、最初の容積の約半量まで濃縮し、次いでメチルイソブチルケトン (500 mL) を入れた。得られた混合物を直接次工程に使用でき、蒸発乾固して、副題化合物を褐色固体として得てもよい。

20

【0116】

工程 iv) 8 - アセチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

塩基を、炭酸セシウムおよび重炭酸ナトリウムの使用から、重炭酸カリウムのみに代えてよい。この方法で溶媒をジメチルホルムアミドから 2 - メチルペンタン - 4 - オン / 水に代え、むしろ生成物の直接沈殿を誘発させ、次いで抽出後処理を必要とする。

30

製造例 2 工程 iii) の生成物 (62.69 g、工程 iii) の通り製造、メチルイソブチルケトン 414 mL 中に、メチルイソブチルケトン (150 mL) を入れた。重炭酸カリウムを入れ、混合物を 50 に加熱し、次いでクロロ - アセチルクロライド (21.30 mL) のメチルイソブチルケトン (62.69 mL) を入れた。30 分後、さらにクロロ - アセチルクロライド (3.87 mL) を入れた。さらに 30 分後クロロ - アセチルクロライド (3.87 mL) を入れた。15 分後重炭酸カリウム (60.98 g) の水 (344.79 mL) 溶液を添加した。混合物を 2 時間加熱還流し、次いで 19 に冷却した。懸濁液を濾過し、残留物を水 (94.04 mL)、次いでエタノール (94.04 mL) で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、副題化合物を得た (58.4 g)。

【0117】

工程 v) 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (2 - クロロアセチル) - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン

例えば、溶媒をジクロロメタン、酢酸および水からエタノール / 水に代えてよく、むしろ生成物の直接沈殿を誘発させ、次いで抽出後処理を必要とする。この方法で水性重亜硫酸ナトリウムでの洗浄を使用する必要はない。

40

製造例 2 工程 iv) の生成物 (23 g) およびベンジルトリメチルアンモニウムジクロロアイオデート (53.85 g) に、エタノール (230 mL) を添加した。混合物を 1 時間加熱還流し、次いで 50 に冷却し、水 (230 mL) を添加した。混合物を 20 に冷却し、少なくとも 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、水 (46 mL)、次いでエタノール (69 mL) で洗浄した。湿った固体に、酢酸エチル (460 mL) を添加した。混合物を 1 時間加熱還流し、次

50

いで20℃に冷却し、少なくとも1時間撹拌した。懸濁液を濾過し、残留物を酢酸エチル(115 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、副題化合物を得た(61.0 g)。

【0118】

工程vi) 8-(2-アジドアセチル)-5-(ベンジルオキシ)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

例えば、溶媒をDMFからNMPに代えてよい。

製造例2 工程v)の生成物(101.0 g)に、N-メチルピロリドン(303 mL)を添加した。混合物に、アジ化ナトリウム(29.69 g)を添加した。混合物を20℃で3時間撹拌し、次いで水(1820 mL)に添加した。N-メチルピロリジノン(10.10 mL)のライン洗液を添加し、混合物を少なくとも30分間撹拌した。懸濁液を濾過し、水(505 mL)、イソプロピルアルコール(202 mL)で洗浄し、次いで乾燥させて、副題化合物を得た(96.064 g)。

10

【0119】

工程vii) 8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライド

例えば、酢酸対水比を、6:1から2:1または1:1に代えてよい。この方法で水を開始時に添加し、触媒を一度に入れる。生成物はn-ブタン/水から結晶化させ得る。

製造例2 工程vi)の生成物(5 g)、パラジウム炭素(60%水分、Johnson-Matthey 10R39)(2.5 g)に、酢酸(45.0 mL)、36 wt%水性塩化水素(10.21 mL)および水(45.0 mL)を添加した。混合物を22-25℃、4.7パールで、1モルの水素が消費されるまで水素化した。反応を次いで45℃、4.7パールで最後まで水素化し、次いで22℃に冷却し、濾過した。溶液を真空下で、約2/3の溶媒を除去することにより濃縮した。1-ブタノール(50 mL)を入れ、溶液を真空で、約半量の溶媒を除去することにより濃縮した。1-ブタノール(50 mL)を入れ、混合物を真空で、約半量の溶媒を除去することにより濃縮した。混合物を20℃に冷却し、少なくとも3時間撹拌した。懸濁液を濾過し、残留物を1-ブタノール(2.5 mL)で洗浄し、乾燥させて、副題化合物を得た(2.90 g)。

20

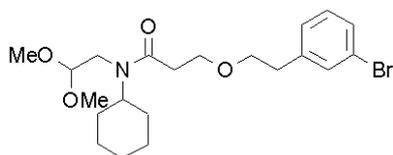
【0120】

製造例3

3-(3-プロモフェネトキシ)-N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)プロパンアミド

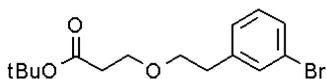
30

【化10】



工程i) tert-ブチル3-(3-プロモフェネトキシ)プロパノエート

【化11】



40

方法A)

2-(3-プロモフェニル)エタノール(98.9 g)およびtert-ブチルアクリレート(88.9 mL)のトルエン(197.8 mL)溶液を、50℃に温めた。Triton B(40%水溶液として、96.3 mL)を4時間にわたり50℃で添加し、次いで混合物を一夜、20℃で撹拌した。混合物をトルエン(395.6 mL)で希釈し、3M塩酸(395.6 mL)で洗浄し、層を分離した。有機層を次工程に直接使用した。

【0121】

方法B)

50

2 - (3 - ブロモフェニル)エタノール(5 g)溶液を、トルエン(30 mL)中で、攪拌し、続いてTriton Bのメタノール(0.57 mL)溶液を添加した。揮発物を残りが~10 mLになるまで除去した。この溶液にtert - ブチルアクリレート(3.94 mL)を添加し、混合物を24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をイソヘキサン - 10%酢酸エチル/イソヘキサンで溶出するシリカで精製した。溶媒を蒸発させて、副題化合物を無色油状物として得た(6.7 g)。

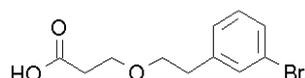
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.44 (t, 9H)

【0122】

10

工程 ii) 3 - (3 - ブロモフェネトキシ)プロパン酸

【化12】



方法 A)

p - トルエンスルホン酸一水和物(9.2 g)を、tert - ブチル 3 - (3 - ブロモフェネトキシ)プロパノエート(132 g、先の工程からの製造例3、工程 I)、方法 A の通り製造)のトルエン(~590 mL)溶液に添加した。溶液を還流するまで加熱し、1.5時間還流させ、次いで20℃に冷却した。2 - メチルテトラヒドロフラン(197.8 mL)を添加し、溶液を水(194.4 mL)および1 M 水酸化ナトリウム(725.3 mL)で抽出した。分離した水性層を2 - メチルテトラヒドロフラン(593.4 mL)で希釈し、3 M 塩酸(483.5 mL)で抽出し、層を分離した。分離した有機層を蒸発乾固して、副題化合物を無色油状物として得ても(99.6 g)、この溶液を次工程に直接使用してもよい。

20

【0123】

方法 B)

tert - ブチル 3 - (3 - ブロモフェネトキシ)プロパノエート(6.7 g、製造例3、工程 i)、方法 B の通りに製造)のDCM(10 mL)溶液に、TEA(10 mL)を添加した。混合物を一夜攪拌し、その後溶媒を真空下で蒸発させた。残留物をトルエンと2回共沸蒸留して、無色油状物(5.63 g)を得た。この物質を次工程に直接使用した。

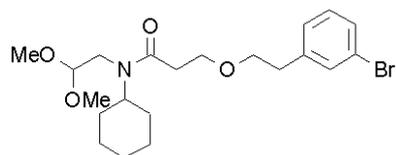
30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 7.46 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.42 (t, 2H)

【0124】

工程 iii) 3 - (3 - ブロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド

【化13】



40

攪拌している3 - (3 - ブロモフェネトキシ)プロパン酸(3.3 g、製造例3、工程 ii)、方法 B の通り製造)のアセトニトリル(60 mL)溶液に、TEA(20.21 mL)およびN - (2,2 - ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン(2.26 g)を添加した。次いでT3P(THF中1.56 M、15.39 mL)を少しずつ添加した。反応を一夜攪拌し、次いで飽和炭酸水素ナトリウムの添加により後処理し、それを酢酸エチルで2回抽出した。貯めた有機物を1回水、1回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、褐色油状物を得て、それをシリカ(5%酢酸エチル/イソヘキサン~20%酢酸エチル/イソヘキサン)で精製した。溶媒を蒸発させて、オレンジ色油状物(4.5 g)を得た。

MS $[\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}]^+ = 410/412$ (MultiMode+)

50

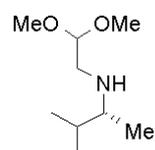
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 4.54 (t, $J = 5.0$ Hz, 0.5H), 4.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 0.5H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 3H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.04 (m, 1H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0125】

製造例 4

(R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - メチルブタン - 2 - アミン

【化14】



10

(R) - 3 - メチルブタン - 2 - アミン (10.50 g) および 2, 2 - ジメトキシアセトアルデヒド (18.18 mL) のメタノール (50 mL) 溶液を、パラジウム炭素 (3 g) の水 (3.0 mL) 溶液に 25 で添加した。混合物を 5 パール下、25 で 24 時間水素化した。反応混合物をセライトを通して濾過し、真空下で濃縮して、(R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - メチルブタン - 2 - アミンを無色液体として得た (16.40 g)。

20

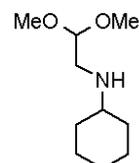
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.77 (dd, $J = 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.44 (qd, $J = 6.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【0126】

製造例 5

N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン

【化15】



30

2 - クロロ - 1, 1 - ジメトキシエタン (206 mL) をシクロヘキサンアミン (575 mL) で処理し、混合物を 120 で 24 時間窒素雰囲気下加熱し、その後室温に冷却した。水酸化ナトリウム (100 g) の 400 mL 水溶液を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで層を分離した。有機フラクションを減圧下の蒸留 (b.p. 105 - 107、1.3 mmHg) により精製して、表題化合物を無色油状物として得た (280 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.46 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.38 (s, 6H), 2.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.92 - 1.57 (m, 5H), 1.31 - 1.00 (m, 6H)。

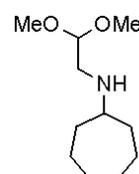
40

【0127】

製造例 6

N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロヘプタンアミン

【化16】



攪拌しているシクロヘプタンアミン (8.62 g) のメタノール (20 mL) 溶液に、2, 2 -

50

ジメトキシアセトアルデヒド(11.49 mL)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。パラジウム炭素10%(1 g)を添加し、混合物を5パールで16時間水素化した。それを濾過し、真空下濃縮して、N-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘプタンアミンを油状物として得た(15.26 g)。

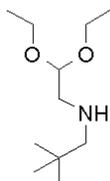
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 1.90 - 1.25 (m, 12H)。

【0128】

製造例7

N-(2,2-ジエトキシエチル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

【化17】



ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(5.30 g)を、0 に冷却したアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(2.91 mL)およびピバルアルデヒド(2.21 mL)のジクロロメタン(50 mL)溶液に添加した。反応を16時間攪拌し、環境条件まで温度を温めた。水(50 mL)を添加し、続いて発泡を引き起こす重炭酸ナトリウム(8.40 g)を注意深く添加した。混合物を1時間激しく攪拌し、次いで分離させた。相を次いで分離し、水性相をさらにジクロロメタン(20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、N-(2,2-ジエトキシエチル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(3.79 g)を油状物として得た。

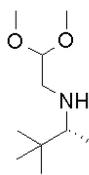
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.71 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 2H), 3.55 (dq, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.91 (s, 9H)

【0129】

製造例8

(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン

【化18】



2,2-ジメトキシアセトアルデヒド(7.54 mL)を、(R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン(5.06 g)のメタノール(20 mL)に添加し、混合物を2時間攪拌した。パラジウム炭素(10%、200 mg)のメタノール(5 mL)中のスラリーを添加し、混合物を5パールで66時間水素化した。混合物を次いで濾過し、真空で濃縮して、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン(8.78 g)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 12.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 12.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.23 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)

【0130】

製造例9

N-(2,2-ジメトキシエチル)シクロペンタンアミン

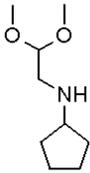
10

20

30

40

【化 1 9】



攪拌しているシクロペンタンアミン(5 g)のメタノール(20 mL)溶液に、2,2-ジメトキシアセトアルデヒド60%水溶液(8.86 mL)を添加し、混合物を環境温度で5時間攪拌した。パラジウム炭素(10%、200 mg)のメタノール(5 mL)中のスラリーを添加し、混合物を5バールで16時間水素化した。それを濾過し、真空で濃縮して、N-(2,2-ジメトキシエチル)シクロペンタンアミン(9.44 g)を油状物として得た。

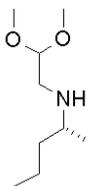
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.05 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H)

【0131】

製造例 10

(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)ペンタン-2-アミン

【化 2 0】



2,2-ジメトキシアセトアルデヒド(0.59 mL)を、(R)-ペンタン-2-アミンヒドロクロライド(0.48 g)およびトリエチルアミン(0.54 mL)のメタノール(4 mL)溶液に添加し、混合物を2時間攪拌した。パラジウム炭素(10%、20 mg)のメタノール(1 mL)中のスラリーを添加し、混合物を5バールで20時間水素化した。混合物を次いで濾過し、真空にした。得られた残留物をジエチルエーテル(5 mL)で摩砕し、得られた白色固体をさらにジエチルエーテル(2 x 5 mL)で抽出した。合わせたエーテルフラクションを真空で濃縮して、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)ペンタン-2-アミン(0.745 g)を油状物として得た。

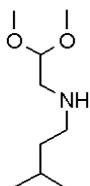
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.99 (ddd, $J = 27.9, 12.7, 5.5$ Hz, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 5H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

【0132】

製造例 11

N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化 2 1】



3-メチルブタン-1-アミン(1.33 mL)および2,2-ジメトキシアセトアルデヒド(1.73 mL)のMeOH(10 mL)溶液を、パラジウム炭素(0.366 g)の水(0.5 mL)溶液に25 で添加した。混合物を5バール下、25 で3時間で水素化した。反応混合物を濾過し、真空で濃縮して、N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-メチルブタン-1-

アミン(1.8 g)を液体として得た。

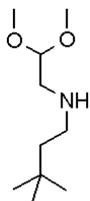
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 1.62 (septet, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)

【0133】

製造例 1 2

N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン

【化 2 2】



10

3, 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン(1.33 mL)および2, 2 - ジメトキシアセトアルデヒド(1.5 mL)のMeOH(10 mL)溶液を、パラジウム炭素(0.316 g)の水(0.5 mL)溶液に25 で添加した。混合物を5 パール下、25 で3時間で水素化した。反応混合物を濾過し、真空で濃縮して、N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン(1.85 g)を液体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 2.75 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)

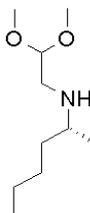
20

【0134】

製造例 1 3

(R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)ヘキサン - 2 - アミン

【化 2 3】



30

2, 2 - ジメトキシアセトアルデヒド(7.54 mL)を、(R) - ヘキサン - 2 - アミン(5.06 g)のメタノール(20 mL)溶液に添加し、混合物を環境温度で5時間攪拌した。10%パラジウム炭素(200 mg)のメタノール(5 mL)中のスラリーを添加し、混合物を5パールで16時間水素化し、次いで濾過し、真空で濃縮して、副題化合物を無色液体として得た(9.22 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.46 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.72 (ddd, $J = 31.1, 11.9, 5.6$ Hz, 2H), 2.60 (sextet, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 6H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)

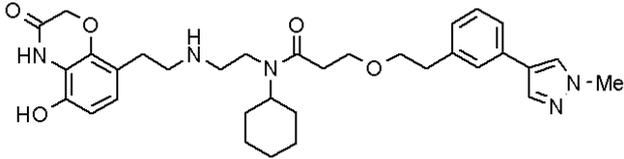
40

【0135】

実施例 1

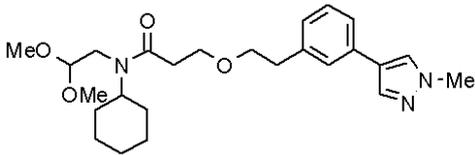
N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化24】



工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

【化25】



製造例 3 工程 iii) で製造した 3 - (3 - プロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) プロパンアミド (1 . 4 g) に、スターラーを備えた 3 5 mL マイクロ波チューブ内で 1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (0 . 9 2 g)、炭酸カリウム (0 . 8 8 g) および $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 1 8 g)、続いてメタノール (8 mL) を添加した。バイアルを密閉し、CEM Discover マイクロ波中、100 で 1 5 分間加熱した。混合物を DCM で希釈し、1 回水、1 回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗物質をオレンジ色油状物として得た。これを溶離剤として酢酸エチルを使用してシリカで精製して、生成物を得た (1 . 5 2 g)。

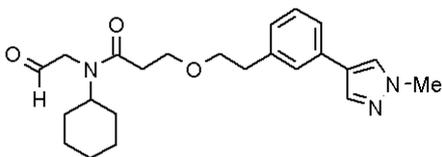
MS [M+H-MeOH]⁺ = 412 (MultiMode⁺)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.78 および 7.77 (2 × s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.23 および 7.22 (2 × t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.52 および 4.36 (2 × t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 および 3.69 - 3.60 (2 × m, 1H), 3.901 および 3.898 (2 × s, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.34 および 3.25 (2 × d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.84 および 2.83 (2 × t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 および 2.63 (2 × t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.04 (m, 10H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0136】

工程 ii) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) - N - (2 - オキシエチル) プロパンアミド

【化26】



N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド (0 . 5 g) を DCM (1 0 mL) 中で攪拌し、続いて p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 4 3 g) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した。酢酸エチル、続いて炭酸水素ナトリウム溶液を添加した。水性相を除き、残った有機相を 1 回水、1 回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、所望の物質を油状物として得た (0 . 4 8 g)。この物質を次工程に直接使用した。

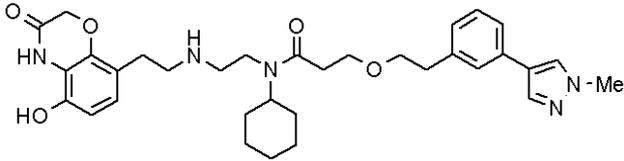
MS [M+H]⁺ = 398 (MultiMode⁺)

【0137】

工程 iii) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 -

ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 2 7】



10
 20
 30
 40
 50
 60
 70
 80
 90
 100
 110
 120
 130
 140
 150
 160
 170
 180
 190
 200
 210
 220
 230
 240
 250
 260
 270
 280
 290
 300
 310
 320
 330
 340
 350
 360
 370
 380
 390
 400
 410
 420
 430
 440
 450
 460
 470
 480
 490
 500
 510
 520
 530
 540
 550
 560
 570
 580
 590
 600
 610
 620
 630
 640
 650
 660
 670
 680
 690
 700
 710
 720
 730
 740
 750
 760
 770
 780
 790
 800
 810
 820
 830
 840
 850
 860
 870
 880
 890
 900
 910
 920
 930
 940
 950
 960
 970
 980
 990
 1000
 1010
 1020
 1030
 1040
 1050
 1060
 1070
 1080
 1090
 1100
 1110
 1120
 1130
 1140
 1150
 1160
 1170
 1180
 1190
 1200
 1210
 1220
 1230
 1240
 1250
 1260
 1270
 1280
 1290
 1300
 1310
 1320
 1330
 1340
 1350
 1360
 1370
 1380
 1390
 1400
 1410
 1420
 1430
 1440
 1450
 1460
 1470
 1480
 1490
 1500
 1510
 1520
 1530
 1540
 1550
 1560
 1570
 1580
 1590
 1600
 1610
 1620
 1630
 1640
 1650
 1660
 1670
 1680
 1690
 1700
 1710
 1720
 1730
 1740
 1750
 1760
 1770
 1780
 1790
 1800
 1810
 1820
 1830
 1840
 1850
 1860
 1870
 1880
 1890
 1900
 1910
 1920
 1930
 1940
 1950
 1960
 1970
 1980
 1990
 2000
 2010
 2020
 2030
 2040
 2050
 2060
 2070
 2080
 2090
 2100
 2110
 2120
 2130
 2140
 2150
 2160
 2170
 2180
 2190
 2200
 2210
 2220
 2230
 2240
 2250
 2260
 2270
 2280
 2290
 2300
 2310
 2320
 2330
 2340
 2350
 2360
 2370
 2380
 2390
 2400
 2410
 2420
 2430
 2440
 2450
 2460
 2470
 2480
 2490
 2500
 2510
 2520
 2530
 2540
 2550
 2560
 2570
 2580
 2590
 2600
 2610
 2620
 2630
 2640
 2650
 2660
 2670
 2680
 2690
 2700
 2710
 2720
 2730
 2740
 2750
 2760
 2770
 2780
 2790
 2800
 2810
 2820
 2830
 2840
 2850
 2860
 2870
 2880
 2890
 2900
 2910
 2920
 2930
 2940
 2950
 2960
 2970
 2980
 2990
 3000
 3010
 3020
 3030
 3040
 3050
 3060
 3070
 3080
 3090
 3100
 3110
 3120
 3130
 3140
 3150
 3160
 3170
 3180
 3190
 3200
 3210
 3220
 3230
 3240
 3250
 3260
 3270
 3280
 3290
 3300
 3310
 3320
 3330
 3340
 3350
 3360
 3370
 3380
 3390
 3400
 3410
 3420
 3430
 3440
 3450
 3460
 3470
 3480
 3490
 3500
 3510
 3520
 3530
 3540
 3550
 3560
 3570
 3580
 3590
 3600
 3610
 3620
 3630
 3640
 3650
 3660
 3670
 3680
 3690
 3700
 3710
 3720
 3730
 3740
 3750
 3760
 3770
 3780
 3790
 3800
 3810
 3820
 3830
 3840
 3850
 3860
 3870
 3880
 3890
 3900
 3910
 3920
 3930
 3940
 3950
 3960
 3970
 3980
 3990
 4000
 4010
 4020
 4030
 4040
 4050
 4060
 4070
 4080
 4090
 4100
 4110
 4120
 4130
 4140
 4150
 4160
 4170
 4180
 4190
 4200
 4210
 4220
 4230
 4240
 4250
 4260
 4270
 4280
 4290
 4300
 4310
 4320
 4330
 4340
 4350
 4360
 4370
 4380
 4390
 4400
 4410
 4420
 4430
 4440
 4450
 4460
 4470
 4480
 4490
 4500
 4510
 4520
 4530
 4540
 4550
 4560
 4570
 4580
 4590
 4600
 4610
 4620
 4630
 4640
 4650
 4660
 4670
 4680
 4690
 4700
 4710
 4720
 4730
 4740
 4750
 4760
 4770
 4780
 4790
 4800
 4810
 4820
 4830
 4840
 4850
 4860
 4870
 4880
 4890
 4900
 4910
 4920
 4930
 4940
 4950
 4960
 4970
 4980
 4990
 5000
 5010
 5020
 5030
 5040
 5050
 5060
 5070
 5080
 5090
 5100
 5110
 5120
 5130
 5140
 5150
 5160
 5170
 5180
 5190
 5200
 5210
 5220
 5230
 5240
 5250
 5260
 5270
 5280
 5290
 5300
 5310
 5320
 5330
 5340
 5350
 5360
 5370
 5380
 5390
 5400
 5410
 5420
 5430
 5440
 5450
 5460
 5470
 5480
 5490
 5500
 5510
 5520
 5530
 5540
 5550
 5560
 5570
 5580
 5590
 5600
 5610
 5620
 5630
 5640
 5650
 5660
 5670
 5680
 5690
 5700
 5710
 5720
 5730
 5740
 5750
 5760
 5770
 5780
 5790
 5800
 5810
 5820
 5830
 5840
 5850
 5860
 5870
 5880
 5890
 5900
 5910
 5920
 5930
 5940
 5950
 5960
 5970
 5980
 5990
 6000
 6010
 6020
 6030
 6040
 6050
 6060
 6070
 6080
 6090
 6100
 6110
 6120
 6130
 6140
 6150
 6160
 6170
 6180
 6190
 6200
 6210
 6220
 6230
 6240
 6250
 6260
 6270
 6280
 6290
 6300
 6310
 6320
 6330
 6340
 6350
 6360
 6370
 6380
 6390
 6400
 6410
 6420
 6430
 6440
 6450
 6460
 6470
 6480
 6490
 6500
 6510
 6520
 6530
 6540
 6550
 6560
 6570
 6580
 6590
 6600
 6610
 6620
 6630
 6640
 6650
 6660
 6670
 6680
 6690
 6700
 6710
 6720
 6730
 6740
 6750
 6760
 6770
 6780
 6790
 6800
 6810
 6820
 6830
 6840
 6850
 6860
 6870
 6880
 6890
 6900
 6910
 6920
 6930
 6940
 6950
 6960
 6970
 6980
 6990
 7000
 7010
 7020
 7030
 7040
 7050
 7060
 7070
 7080
 7090
 7100
 7110
 7120
 7130
 7140
 7150
 7160
 7170
 7180
 7190
 7200
 7210
 7220
 7230
 7240
 7250
 7260
 7270
 7280
 7290
 7300
 7310
 7320
 7330
 7340
 7350
 7360
 7370
 7380
 7390
 7400
 7410
 7420
 7430
 7440
 7450
 7460
 7470
 7480
 7490
 7500
 7510
 7520
 7530
 7540
 7550
 7560
 7570
 7580
 7590
 7600
 7610
 7620
 7630
 7640
 7650
 7660
 7670
 7680
 7690
 7700
 7710
 7720
 7730
 7740
 7750
 7760
 7770
 7780
 7790
 7800
 7810
 7820
 7830
 7840
 7850
 7860
 7870
 7880
 7890
 7900
 7910
 7920
 7930
 7940
 7950
 7960
 7970
 7980
 7990
 8000
 8010
 8020
 8030
 8040
 8050
 8060
 8070
 8080
 8090
 8100
 8110
 8120
 8130
 8140
 8150
 8160
 8170
 8180
 8190
 8200
 8210
 8220
 8230
 8240
 8250
 8260
 8270
 8280
 8290
 8300
 8310
 8320
 8330
 8340
 8350
 8360
 8370
 8380
 8390
 8400
 8410
 8420
 8430
 8440
 8450
 8460
 8470
 8480
 8490
 8500
 8510
 8520
 8530
 8540
 8550
 8560
 8570
 8580
 8590
 8600
 8610
 8620
 8630
 8640
 8650
 8660
 8670
 8680
 8690
 8700
 8710
 8720
 8730
 8740
 8750
 8760
 8770
 8780
 8790
 8800
 8810
 8820
 8830
 8840
 8850
 8860
 8870
 8880
 8890
 8900
 8910
 8920
 8930
 8940
 8950
 8960
 8970
 8980
 8990
 9000
 9010
 9020
 9030
 9040
 9050
 9060
 9070
 9080
 9090
 9100
 9110
 9120
 9130
 9140
 9150
 9160
 9170
 9180
 9190
 9200
 9210
 9220
 9230
 9240
 9250
 9260
 9270
 9280
 9290
 9300
 9310
 9320
 9330
 9340
 9350
 9360
 9370
 9380
 9390
 9400
 9410
 9420
 9430
 9440
 9450
 9460
 9470
 9480
 9490
 9500
 9510
 9520
 9530
 9540
 9550
 9560
 9570
 9580
 9590
 9600
 9610
 9620
 9630
 9640
 9650
 9660
 9670
 9680
 9690
 9700
 9710
 9720
 9730
 9740
 9750
 9760
 9770
 9780
 9790
 9800
 9810
 9820
 9830
 9840
 9850
 9860
 9870
 9880
 9890
 9900
 9910
 9920
 9930
 9940
 9950
 9960
 9970
 9980
 9990
 10000

MS [M+H]⁺ = 590 (MultiMode+)

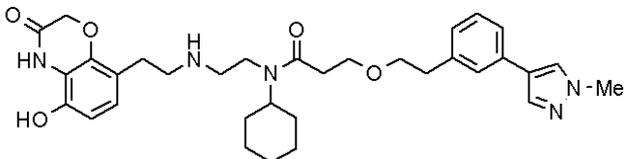
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.89 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.67 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.26 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)

【 0 1 3 8 】

実施例 2

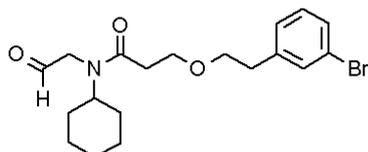
N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 2 8】



工程 i) 3 - (3 - ブロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミド

【化 2 9】

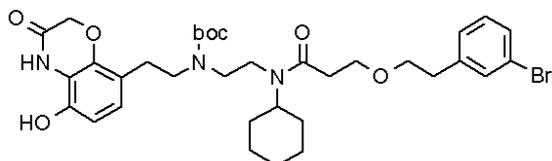


10 攪拌している 3 - (3 - プロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメ
 トキシエチル) プロパンアミド (1 . 5 g) のアセトン (3 0 mL) 溶液に、 2 M 塩酸 (1 5 mL)
 を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、その後溶媒を真空下で除去し、続いて水を添加した。
 水性相を D C M で 3 回抽出し、貯めた D C M を 1 回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾
 燥させ、濾過し、溶媒を除去して、所望の物質を得た (1 . 5 g) 。この物質を次工程に直
 接使用した。

【 0 1 3 9】

工程 ii) tert - ブチル 2 - (3 - (3 - プロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシルプロ
 パンアミド) エチル (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベン
 ゴ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチル) カルバメート

【化 3 0】

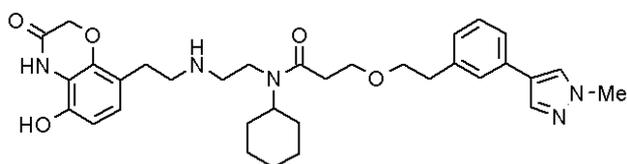


30 攪拌している 3 - (3 - プロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - オキソ
 エチル) プロパンアミド (1 . 5 g) の N M P (1 0 mL) および水 (0 . 5 mL) 溶液に、 8 - (2 -
 アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン
 ヒドロクロライド (1 . 0 2 g) および重炭酸ナトリウム (0 . 3 5 g) を添加した。混合物を
 5 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1 . 2 0 g) を添加し
 た。反応を一夜攪拌し、その後炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、それを次いで D C M で
 3 回抽出した。混合物を蒸発させて、生成物の N M P 溶液を得て、それを 5 0 mL の D C M
 で希釈し、続いて B O C 無水物 (0 . 8 8 mL) およびトリエチルアミン (0 . 5 3 mL) を添加し
 30 た。反応を一夜攪拌し、その後水を添加し、それを 1 回 D C M で抽出した。D C M 相を 2
 回水、2 回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、N M P
 で汚染された生成物を得た。酢酸エチルを添加し、それを続けて 2 回水、2 回塩水で洗
 浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗生成物を、4 0 % 酢酸エチ
 ル / イソヘキサンを使用してシリカで精製して、薄褐色 / 黄色油状物を得て (7 0 0 mg) 、
 それは一保護および二保護物質の混合物から成った。この物質をさらに精製せずに次工程
 に使用した。

【 0 1 4 0】

40 工程 iii) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 -
 (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフル
 オロ酢酸塩

【化 3 1】



50 tert - ブチル 2 - (3 - (3 - プロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシルプロパ
 ンアミド) エチル (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b]

[1,4]オキサジン-8-イル)エチル)カルバメート(500mg)に、35mL マイクロ波バイアル中、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(181mg)、炭酸カリウム(201mg)およびPd(PPh₃)₄(42mg)のエタノール(10mL)溶液を添加した。バイアルを密閉し、攪拌しながら、110 でDiscoverマイクロ波中40分間加熱した。反応を冷却し、続いて酢酸エチルを添加し、それを1回水、1回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去した。残留物を非希釈(neat)酢酸エチルを使用するシリカで精製して、被保護生成物を得た(250mg)。この物質をDCMに取り込み、続いてジオキササン中4M 塩酸を添加し、一夜攪拌した。溶媒を真空で除去して、粗物質を得た(330mg)。これを炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、それをDCMで3回抽出した。貯めた有機物を0.5mLのTF

10

MS [M+H]⁺ = 590 (MultiMode+)

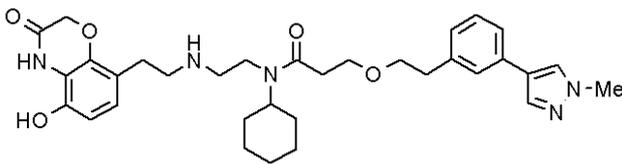
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.89 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.67 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.26 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)

【0141】

実施例 2 a

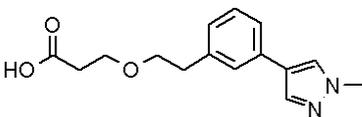
N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドヘミフマル酸塩

【化32】



工程 i) 3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化33】



2-メチルテトラヒドロフラン(142.1mL)を、Pd-118(4.52g)に添加して、赤色溶液を得た。この溶液に水酸化ナトリウム(41.6g)の水(473.5mL)溶液、続いて1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(81.81g)の2-メチルテトラヒドロフラン(142.1mL)溶液、続いて3-(3-プロモフェネトキシ)プロパン酸(94.7g、製造例3、工程(ii)の通りに製造)の2-メチルテトラヒドロフラン(585mL液量)溶液を添加した。混合物を次いで還流するまで加熱し、30分間還流し、次いで20 に冷却した。混合物をGF/F濾紙を通して濾過し、次いで層を分離した。20% w/w クエン酸(568.2mL)、続いて2-メチルテトラヒドロフラン(568.2mL)を分離した水性層に添加した。混合後、層を分離し、有機層を2-メチルテトラヒドロフランで希釈し(950mLまでの溶液とする)、濾過して、副題化合物の小サンプルを灰白色固体として得た(5.63g)。800mLの濾液(総量930mL)を炭含有カートリッジフィルターを通した。溶液を一部真空下で蒸発させて、490mLと測定された溶液を得て、2分割した。溶液の半分を20 に冷却し、ジブチルエーテル(400mL)に20 で添加して、沈殿を得て、それを20 で

40

50

2時間撈拌した。懸濁液を濾過し、ジブチルエーテル(100 mL)で洗淨し、50℃で真空下乾燥させて、副題化合物を得た(34.1 g)。残りの半分の溶液をジブチルエーテル(400 mL)に65℃で添加して、沈殿を得て、それを65℃で10分間維持し、次いで15℃に冷却し、1時間撈拌した。懸濁液を濾過し、ジブチルエーテル(100 mL)で洗淨し、50℃で真空下乾燥させて、副題化合物を白色固体として得た(30.5 g)。

MS [M+H]⁺ = 275.2 (MultiMode+)

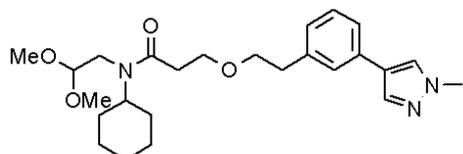
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.45 (t, 2H)。

【0142】

10

工程 ii) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化34】



N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン(21.5 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液を、3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸のテトラヒドロフラン(105 mL)溶液に20℃で添加した。テトラヒドロフラン(15 mL)、続いてトリエチルアミン(51.8 mL)、続いてT3Pのテトラヒドロフラン(121.9 mL)の1.62 M溶液を添加した。溶液を20℃で1時間撈拌し、次いで10℃に冷却した。予冷した(10℃)0.5 M 重炭酸ナトリウム溶液(225 mL)、続いてイソプロピルアセテート(150 mL)を添加した。混合後層を分離し、有機層を20% w/w 塩化ナトリウム溶液(150 mL)で洗淨し、次いで蒸発乾固して、副題化合物を褐色油状物として得た(48.6 g)。

20

MS [M+H-MeOH]⁺ = 412.20 (100%) (MultiMode+)

[M+H]⁺ = 444.20 (MultiMode+)

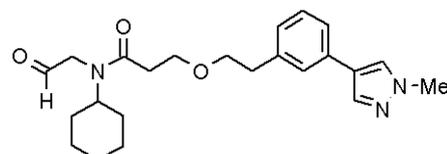
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.61 (t, 0.7H), 4.36 (t, 0.3H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (q, 2H), 3.69 (q, 2H), 3.62 - 3.43 (m, 1.5H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (d, 1.5H), 2.89 (q, 2H), 2.69 (quintet, 2H), 1.86 - 0.99 (m, 10H); 約2 : 1比の回転異性体

30

【0143】

工程 iii) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミド

【化35】



40

N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド(50.3 g)のテトラヒドロフラン(150.9 mL)溶液を、p - トルエンスルホン酸一水和物(86.3 g)のテトラヒドロフラン(100.1 mL)溶液に20℃で添加し、溶液とした。テトラヒドロフラン(50.3 mL)のライン洗液を次いで添加し、溶液を環境温度で1時間撈拌し、その後水酸化ナトリウム(19.6 g)および塩化ナトリウム(100.6 g)の水(502.9 mL)溶液に5℃で添加した。テトラヒドロフラン(25.1 mL)のライン洗液を次いで添加し、溶液を20℃に温めた。1 - ブタノール(100.6 mL)を添加し、層を分離した。分離した有機層を蒸発乾

50

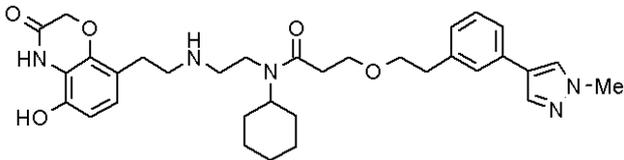
固して、副題化合物をオレンジ色 / 褐色油状物として得ても、この溶液を次工程に直接使用してもよい。

MS [M+H]⁺ = 398.2 (MultiMode+)

【0144】

工程 iv) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドヘミフマル酸塩。

【化36】



N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) - N - (2 - オキソエチル) プロパンアミド (概算 45.1 g) のテトラヒドロフラン / 1 - ブタノール (~ 480 mL) 溶液を、8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (25.0 g) に添加し、テトラヒドロフラン (25.1 mL) で洗浄した。水 (221.3 mL)、続いて水酸化パラジウム炭素 (10.1 g の 20% w/w パラジウム炭素) を添加した。混合物を 2 パールの水素および 20 で 26.5 時間水素化し、次いで濾過して、触媒を除いた。メチルイソブチルケトン (251.4 mL) を添加し、層を分離した。分離した有機層を 3 回 10% w/w 水性重炭酸カリウム (3 x 251.4 mL)、次いで 2 回水 (2 x 251.4 mL) で洗浄し、その後 1 μm フィルターを通して濾過した。フマル酸 (3.7 g) のイソプロパノール / 水 (111 mL のイソプロパノールの 10 vol% 水溶液) 溶液を次いで 20 で添加し、得られた溶液を N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドヘミフマル酸塩 (25 mg) で種晶添加し、環境温度で 21.5 時間攪拌して、沈殿を得て、それを濾過し、テトラヒドロフラン (251.4 mL) で洗浄し、50 で真空下乾燥させて、副題化合物を白色固体として得た (32.6 g)。

MS [M+H]⁺ = 590.20 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.70 (m, 2H, フマル酸の 2H を含む), 6.47 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.48 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.48 - 1.24 (m, 5H), 1.18 - 1.05 (m, 1H); 約 5.2 : 1 比の回転異性体

【0145】

実施例 2 a の固体状態データ

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドヘミフマル酸塩 (XRPD - 図 1 参照)

【表 3】

X R P D データ			D S C データ
2 ϕ (°)	d 間隙(Å)	相対強度(%)	融解開始：174℃ 精度：±2℃
5.6	15.686	5	
10.6	8.334	8	
11.0	8.051	19	
11.2	7.919	53	
12.0	7.367	4	
13.4	6.599	10	
13.9	6.387	3	
14.5	6.128	5	
15.1	5.851	50	
15.6	5.690	33	
16.1	5.515	41	
16.8	5.280	11	
17.4	5.094	16	
18.0	4.932	13	
18.8	4.720	72	
19.3	4.591	3	
19.9	4.460	18	
20.3	4.385	30	
21.3	4.173	63	
22.0	4.040	100	
22.5	3.953	58	
22.8	3.908	44	
23.3	3.820	25	
23.7	3.749	6	

10

20

30

【表 4】

2 4 . 1	3 . 6 9 1	7
2 4 . 5	3 . 6 2 7	3
2 5 . 0	3 . 5 5 9	3 1
2 5 . 3	3 . 5 2 0	4 2
2 5 . 6	3 . 4 7 6	3 5
2 6 . 1	3 . 4 1 2	7
2 6 . 8	3 . 3 3 2	8
2 6 . 9	3 . 3 0 9	7
2 8 . 0	3 . 1 8 8	4
2 8 . 3	3 . 1 5 1	2 6
2 8 . 8	3 . 1 0 1	1 1
3 0 . 3	2 . 9 4 7	3
3 1 . 2	2 . 8 6 4	5
3 1 . 7	2 . 8 2 0	3
3 2 . 2	2 . 7 8 2	5
3 3 . 1	2 . 7 0 7	3
3 3 . 4	2 . 6 7 9	1 0
3 6 . 0	2 . 4 9 3	4
3 6 . 9	2 . 4 3 6	4
精度	— ± 0 . 1 °	2 φ

10

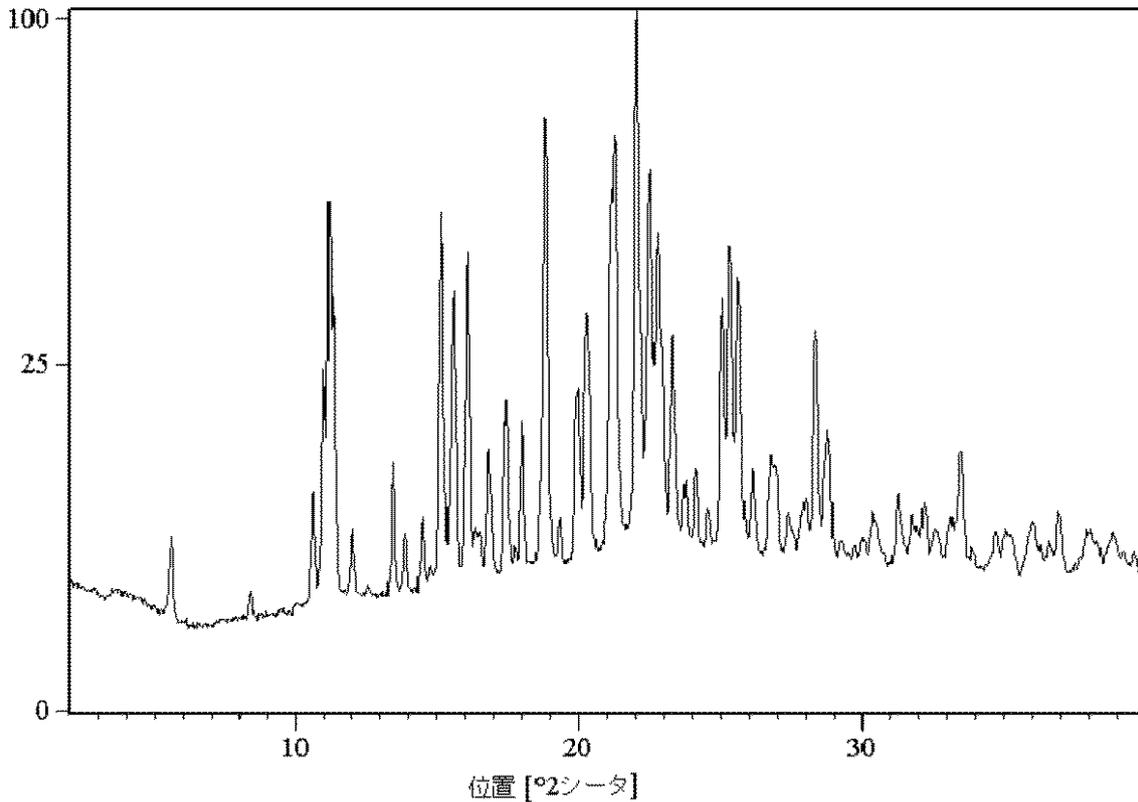
20

【 0 1 4 6 】

【表 5】

図 1

カウント/秒



30

40

【 0 1 4 7 】

50

実施例 2 b

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド :

ベンゼンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩、安息香酸塩、(R) - (-) - マンデル酸塩または L - (+) - 酒石酸塩

p - トルエンスルホン酸一水和物 (5 . 3 1 g) を、N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド (7 . 7 4 g 、 実施例 2 a 、 工程 ii) の通り製造) のテトラヒドロフラン (6 0 mL) 溶液に一度に添加した。得られた溶液を 2 0 で 3 0 分間攪拌した。この溶液を攪拌している 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (4 . 2 7 g) 、 重炭酸ナトリウム (4 . 4 0 g) 、 水 (6 mL) および N M P (6 0 mL) の混合物に添加した。混合物を 1 0 分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (9 . 2 5 g) および酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (1 0 0 mL) で中和し、酢酸エチル (5 × 1 0 0 mL) で抽出した。メタノール (5 0 mL) を添加し、有機物を水と飽和塩水の 1 : 1 混合物 (2 × 7 0 mL) で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 5 0 ~ 1 0 0 % イソヘキサンの酢酸エチル溶液、次いで溶出勾配 2 ~ 1 0 % メタノールのジクロロメタン溶液) で精製して、N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド (5 . 3 8 g) をガム状物として得た。

【 0 1 4 8 】

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド (0 . 1 6 0 g) のエタノール (8 mL) 溶液を、対応する酸 (ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸一水和物、メタンスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、安息香酸、(R) - (-) - マンデル酸については 1 当量 ; L - (+) - 酒石酸、マレイン酸については 0 . 5 当量またはクエン酸については 0 . 3 3 当量) と混合した。溶液をそれぞれ別のバイアルに 8 等分 (1 ml) し、溶媒を窒素流下、5 5 で蒸発させた。

【 0 1 4 9 】

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド (0 . 1 6 0 g) のエタノール (8 mL) 溶液を塩酸 (0 . 3 mL) または臭化水素酸 (0 . 2 mL) と混合した。混合物を真空で濃縮した。エタノール (8 mL) を各塩に添加し、溶液をそれぞれ別のバイアルに 8 等分 (1 ml) し、溶媒を窒素流下、5 5 で蒸発させた。

【 0 1 5 0 】

溶媒 (エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、2 - プロパノール、ニトロメタン、酢酸エチル、1 , 4 - ジオキサン ; 各 1 mL) を次いでこれらの残留物に添加し、混合物を 7 日間スラリー化して、対応する塩を形成させた。

形成したならば、固体をマイクロフィルターカートリッジを使用して遠心により濾過し、真空下乾燥させた。

【 0 1 5 1 】実施例 3

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 -

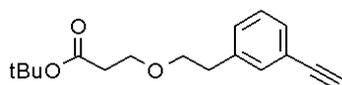
クロ波リアクター中、5分間、100 に加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0 - 10%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、tert-ブチル3-(3-((トリメチルシリル)エチニル)フェネトキシ)プロパノエートを黄色液体として得た(1.56g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.41 - 7.12 (m, 4H), 3.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.24 (s, 9H)。

【0153】

工程 ii) tert-ブチル3-(3-エチニルフェネトキシ)プロパノエート

【化40】



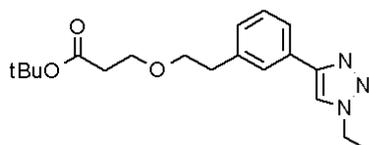
炭酸カリウム(1.20g)をtert-ブチル3-(3-((トリメチルシリル)エチニル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例4、工程i)](2.09g)のDCM(20mL)およびメタノール(20mL)溶液に、25 で窒素下一度に添加した。得られた混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、tert-ブチル3-(3-エチニルフェネトキシ)プロパノエート(1.65g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0154】

工程 iii) tert-ブチル3-(3-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化41】



ヨウ化エチル(0.216mL)を、tert-ブチル3-(3-エチニルフェネトキシ)プロパノエート[実施例4、工程ii)](564mg)、アジ化ナトリウム(160mg)、tert-ブタノール(0.25mL)、水(1mL)およびヨウ化銅(I)(39mg)の混合物に一度に添加し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクターで、70 で、6時間にわたり加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、35%アンモニアを添加した。混合物を30分間攪拌し、分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配20 - 100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで溶出勾配0 - 10%メタノールの酢酸エチル溶液)で精製して、副題化合物を得た(396mg)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 2.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0155】

工程 iv) 3-(3-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

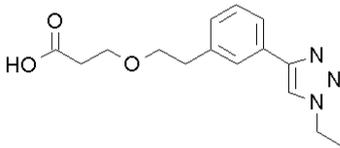
10

20

30

40

【化 4 2】



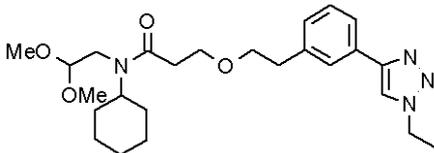
tert - ブチル 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)
フェネトキシ)プロパノエート[実施例 4、工程 iii)](3 8 2 mg)、D C M (5 mL)および T
F A (5 mL)の混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌し、真空下濃縮して、副題化合物をガム状物
として得た(6 2 5 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H),
7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.53 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J =$
5.9 Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.$
9 Hz, 2H), 1.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【 0 1 5 6】

工程 v) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - エチル
- 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 4 3】



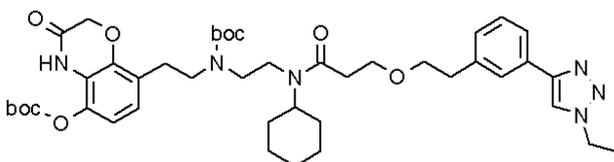
T H F (1 . 5 7 M)に溶解した T 3 P (1 . 4 1 mL)溶液を、攪拌している N - (2 , 2 - ジ
メトキシエチル)シクロヘキサンアミン(0 . 2 4 mL)、3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 4、工程 iv)](0 . 4 5
g)、およびトリエチルアミン(1 . 8 6 mL)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、2 5 で一度
に添加した。得られた溶液を 2 5 で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(5 0 mL)
で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(2 0 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで
乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマト
グラフィー(溶出勾配 0 - 7 0 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物
を得た(0 . 4 6 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.32および8.31 (2 x s, 1H), 7.68および7.66 (2 x s, 1H),
7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.32および7.32 (2 x t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H)
, 4.52および4.36 (2 x t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.04 - 3.94 (m,
1H), 3.76 - 3.61 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H)
, 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 1.79 - 1.03 (m, 10H), 1.56 (t, $J =$
7.4 Hz, 3H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【 0 1 5 7】

工程 vi) tert - ブチル 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキ
ソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 8 - イル)エチル(2 - (N
- シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)
フェネトキシ)プロパンアミド)エチル)カルバメート

【化 4 4】



p - トルエンスルホン酸一水和物(3 7 7 mg)を、N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジ

10

20

30

40

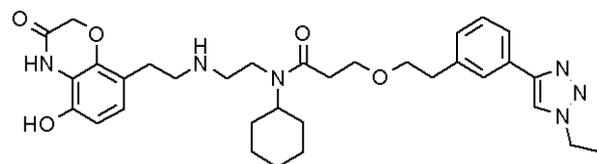
50

メトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 4、工程 v)](455 mg)の D C M (5 mL)溶液に、25 で一度に添加した。得られた混合物を 25 で 30 分間攪拌し、この溶液を調製した 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド(267 mg)および D I P E A (0.551 mL)の N M P (5.0 mL)溶液に添加した。混合物を 5 分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(526 mg)を一度に添加し、得られたスラリーを 25 で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、D C M で抽出した。有機物を濃縮し、残留物を酢酸エチル(10 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(10 mL)で処理した。酢酸エチル(5 mL)中の B O C 無水物(0.36 mL)溶液を添加した。得られた混合物を 25 で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、3 回水(50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 50 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物(245 mg)を固体として得た。固体を次工程に直接使用した。

【0158】

工程 vii) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 45】



t e r t - ブチル 2 - (5 - (t e r t - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチル(2 - (N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド)エチル)カルバメート[実施例 4、工程 vi)](245 mg)、D C M (5 mL)および T F A (2.5 mL)の混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の 15 - 60 % 勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た(62.3 mg)。

MS [M+H]⁺ = 605.3 (計算値 = 605.3451)(MultiMode+)

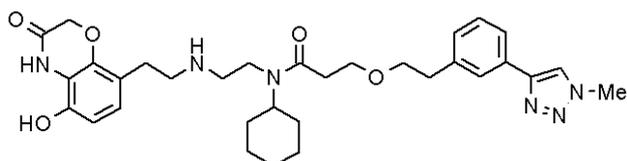
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.28 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 5H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.80 - 1.56 (m, 4H), 1.55 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.44 - 1.24 (m, 5H), 1.17 - 1.02 (m, 1H)。

【0159】

実施例 5

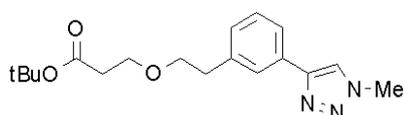
N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 4 6】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化 4 7】



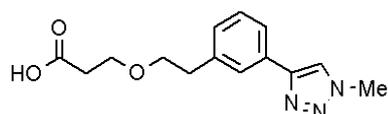
ヨウ化メチル(0.20 mL)を、tert - ブチル 3 - (3 - エチニルフェネトキシ)プロパノエート[実施例 4、工程 ii)](682 mg)、アジ化ナトリウム(194 mg)、tert - ブタノール(0.750 mL)、水(3 mL)およびヨウ化銅(I)(47 mg)の混合物に一度に添加し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、70 で2時間にわたり加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、35%アンモニアを添加した。混合物を30分間攪拌し、分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配20 - 100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで溶出勾配0 - 10%メタノールの酢酸エチル溶液)で精製して、副題化合物を得た(500 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 2.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0160】

工程 ii) 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化 4 8】



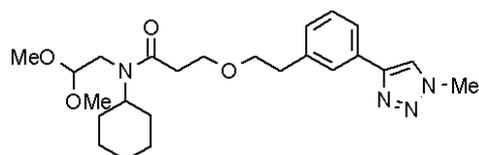
tert - ブチル 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 5、工程 i)](880 mg)、DCM(5 mL)およびTFA(5 mL)の混合物を25 で30分間攪拌し、真空下濃縮して、副題化合物をガム状物として得た(1315 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H)。

【0161】

工程 iii) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 4 9】



10

20

30

40

50

THF (1.57 M)に溶解したT3P (1.656 mL)の溶液を、攪拌しているN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン(0.28 mL)、3-(3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例5、工程ii)](0.51 g)およびトリエチルアミン(2.17 mL)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、25 で一度に添加した。得られた溶液を25 で15分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配20~100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで溶出勾配0-10%メタノールの酢酸エチル溶液)で精製して、副題化合物を得た(0.59 g)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.29 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.56および4.41 (2×t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 4H), 3.38および3.36 (2×s, 6H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 1.85 - 1.03 (m, 10H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

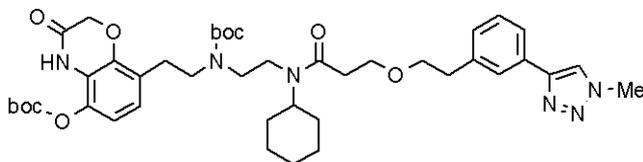
10

【0162】

工程iv) tert-ブチル2-(5-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチル(2-(N-シクロヘキシル-3-(3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド)エチル)カルバメート

【化50】

20



p-トルエンスルホン酸一水和物(504 mg)を、N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例5、工程iii)](59 mg)のDCM(8 mL)溶液に、25 で一度に添加した。得られた混合物を25 で45分間攪拌した。8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライド(357 mg)およびDIEA(0.74 mL)のNMP(3.0 mL)溶液を添加し、混合物を5分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(702 mg)を一度に添加し、得られたスラリーを25 で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、DCMで抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル(10 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(10 mL)で処理した。酢酸エチル(2 mL)中BOC無水物(0.34 mL)溶液を添加した。得られた混合物を25 で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、3回水(50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配50-100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物を固体として得た(290 mg)。

30

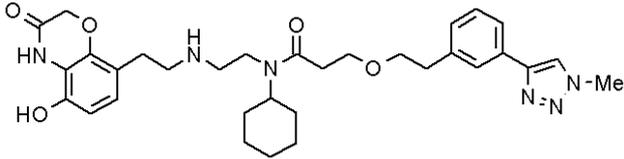
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.26 - 8.16 (m, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.13 (m, 2H), 6.82 - 6.66 (m, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 5H), 3.44 - 3.01 (m, 6H), 2.93 - 2.45 (m, 6H), 1.80 - 0.98 (m, 28H)。

40

【0163】

工程v) N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化51】



tert - ブチル 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチル (2 - (N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド) エチル) カルバメート [実施例 5 、 工程 iv] (290 mg) 、 D C M (5 mL) および T F A (2.5 mL) の混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の 15 - 60 % 勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た (94 mg)。

MS [M+H]⁺ = 591.3 (計算値 = 591.3295) (MultiMode+)

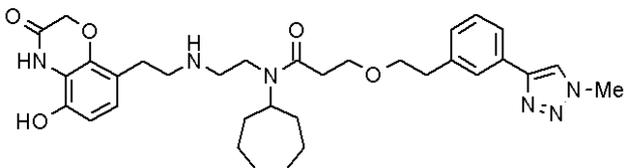
¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 8.21 (s , 1H) , 7.69 (s , 1H) , 7.57 (dt , J = 1.6 および 8.0 Hz , 1H) , 7.32 (t , J = 7.6 Hz , 1H) , 7.19 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 6.69 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 6.47 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 4.60 (s , 2H) , 4.12 (s , 3H) , 3.75 - 3.64 (m , 5 H) , 3.52 - 3.44 (m , 2H) , 3.12 (t , J = 7.3 Hz , 2H) , 3.02 (t , J = 5.6 Hz , 2H) , 2.88 (t , J = 6.7 Hz , 2H) , 2.86 (t , J = 7.0 Hz , 2H) , 2.63 (t , J = 5.9 Hz , 2H) , 1.80 - 1.72 (m , 2H) , 1.69 - 1.58 (m , 2H) , 1.46 - 1.24 (m , 5H) , 1.15 - 1.03 (m , 1H)。

【0164】

実施例 6

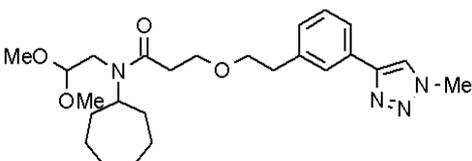
N - シクロヘプチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩

【化52】



工程 i) N - シクロヘプチル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

【化53】



T H F (1.57 M) に溶解した T 3 P (1.656 mL) の溶液を、攪拌している N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) シクロヘプタンアミン (0.30 mL) 、 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパン酸 [実施例 5 、 工程 ii] (0.51 g) および トリエチルアミン (2.17 mL) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、25 で一度に添加した。得られた溶液を 25 で 15 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 0 - 70 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製して、副題化合物を得た (0.51 g)。

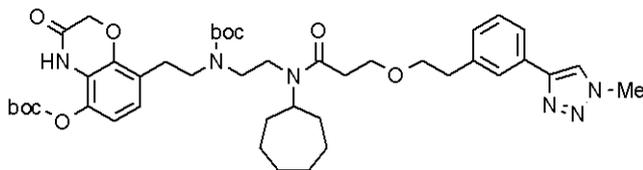
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.25および8.24 (2 × s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32および7.31 (2 × t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.56および4.39 (2 × t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.85 - 3.66 (m, 5H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63および2.60 (2 × t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.32 (m, 10H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0165】

工程 ii) tert - ブチル 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチル (2 - (N - シクロヘプチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド) エチル) カルバメート

10

【化54】



p - トルエンスルホン酸一水和物 (415 mg) を、N - シクロヘプチル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド [実施例 6、工程 i)] (500 mg) の DCM (5 mL) 溶液に、25 で一度に添加した。得られた混合物を 25 で 45 分間攪拌した。8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (293 mg) および D I P E A (0.61 mL) の NMP (5.0 mL) 溶液を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (578 mg) を一度に添加し、得られたスラリーを 25 で 20 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、DCM で抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) で処理した。酢酸エチル (5 mL) 中 BOC 無水物 (0.25 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を 25 で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3 回水 (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 50 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製して、副題化合物を得た (300 mg)。この物質を直接次工程に用いた。

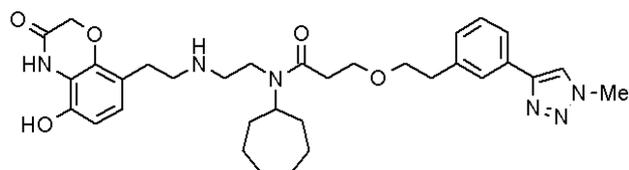
20

30

【0166】

工程 iii) N - シクロヘプチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化55】



40

tert - ブチル 2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチル (2 - (N - シクロヘプチル - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド) エチル) カルバメート (280 mg)、DCM (5 mL) および TFA (2.50 mL) の混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の 15 - 60 % 勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 HPLC で精製して、表題化

50

化合物を白色固体として得た(84 mg)。

MS [M+H]⁺ = 605.3 (計算値 = 605.3451)(MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.21 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.38 (m, 12H)。

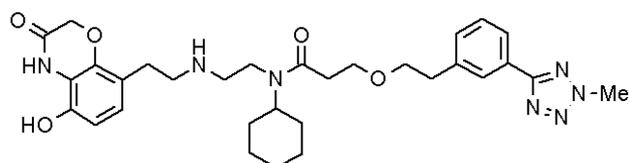
【0167】

実施例 7

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

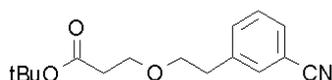
トリフルオロ酢酸塩

【化56】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - シアノフェネトキシ)プロパノエート

【化57】



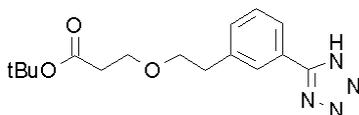
Pd(PPh₃)₄ (0.53 g)を、tert - ブチル 3 - (3 - プロモフェネトキシ)プロパノエート[製造例 3、工程 i)](3.00 g)、およびシアン化亜鉛(1.68 g)のDMF (35 mL)溶液に、窒素下一度に添加した。得られた混合物を130 °Cで30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、セライトを通して濾過した。イソヘキササン(100 mL)を添加し、混合物を水(4 × 20 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 0 - 20 % 酢酸エチルのイソヘキササン溶液)で精製して、副題化合物を得た(2.30 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0168】

工程 ii) tert - ブチル 3 - (3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化58】



トリエチルアミンヒドロクロライド(2.09 g)を、tert - ブチル 3 - (3 - シアノフェネトキシ)プロパノエート[実施例 7、工程 i)](1.74 g)、アジ化ナトリウム(0.99 g)およびtert - ブタノール(12.64 mL)の混合物に一度に添加し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、140 °Cで2時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、2 M 塩酸(5 mL)で酸性化した。混合物をDCMで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッ

10

20

30

40

50

シュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 20 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで溶出勾配 0 - 10 % メタノールの D C M 溶液)で精製して、副題化合物を得た(1.77 g)。

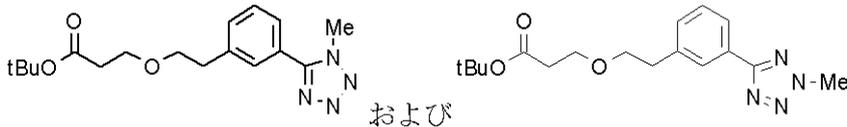
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0169】

工程 iii) tert - ブチル 3 - (3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエートおよび tert - ブチル 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

10

【化59】



トリメチルシリルジアゾメタン(4.5 mL)のジエチルエーテルを氷浴で冷却している tert - ブチル 3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 7、工程 ii)](0.72 g)の D C M (5 mL)溶液およびメタノール(5 mL)溶液に添加した。混合物を 15 分間攪拌し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 10 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物をガム状物として得た(0.51 g)。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

そして tert - ブチル 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエートをガム状物として得た(0.14 g)。

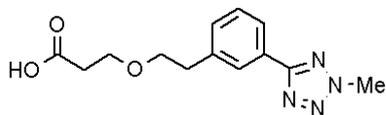
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (dt, $J = 1.6$ および 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

30

【0170】

工程 iv) 3 - (3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化60】



tert - ブチル 3 - (3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 7、工程 iii)](500 mg)、D C M (4 mL)および T F A (4 mL)の混合物を 25 で 30 分間攪拌し、真空下濃縮して、副題化合物をガム状物として得た(612 mg)。

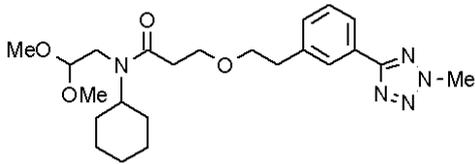
40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.05 (s, 1H), 7.93 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 1.4$ および 7.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)。

【0171】

工程 iv) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 6 1】



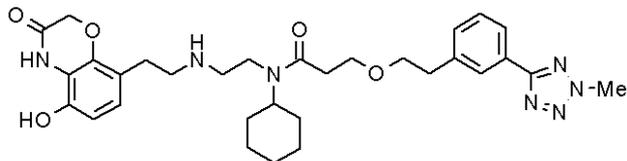
THF (1.57 M) に溶解した T3P (1.91 mL) の溶液を、攪拌している N-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン (0.33 mL)、3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェネトキシ)プロパン酸 [実施例 7、工程 iii)] (0.41 g) および トリエチルアミン (2.51 mL) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に 25℃ で一度に添加した。得られた溶液を 25℃ で 15 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 20 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで溶出勾配 0 - 10 % メタノールの酢酸エチル溶液) で精製して、副題化合物を得た (0.66 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 4.52 および 4.36 (2 × t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.40 および 4.39 (2 × s, 3H), 4.04 - 3.95 および 3.69 - 3.60 (2 × m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.25 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 1.79 - 1.00 (m, 10H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0172】

工程 v) N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 6 2】



p-トルエンスルホン酸一水和物 (565 mg) を、N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェネトキシ)プロパンアミド [実施例 7、工程 iv)] (662 mg) の DCM (5 mL) 溶液に 25℃ で一度に添加した。得られた混合物を 25℃ で 15 分間攪拌した。この溶液を 8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライド (473 mg) および DIPEA (0.88 mL) の NMP (5 mL) 溶液に添加し、混合物を 5 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (787 mg) を一度に添加し、得られたスラリーを 25℃ で 1 時間攪拌した。酢酸 (0.1 mL) を添加し、混合物を一夜攪拌した。さらにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (310 mg) を添加し、混合物を 40℃ でさらに 3 時間攪拌した。次いで反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、DCM で抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) で処理した。酢酸エチル (5 mL) 中の BOC 無水物 (0.53 mL, 2.29 mmol) 溶液を添加した。得られた混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3 回水 (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 20 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製し、純粋フラクションを蒸発乾固した。残留物を DCM (5 mL) および TFA (2 mL) で処理し、混合物を 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 HPLC で精製

して、表題化合物を白色固体として得た(36.9 mg)。

MS [M+H]⁺ = 592.3 (計算値 = 592.3247) (MultiMode+)

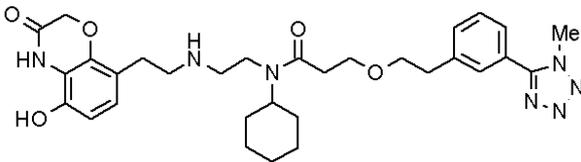
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.96 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 1.5および7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.6および7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 5H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 5H), 1.46 - 1.24 (m, 4H), 1.18 - 1.04 (m, 1H)。

【0173】

実施例 8

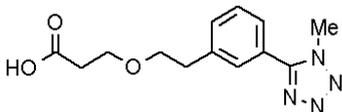
N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化63】



工程 i) 3 - (3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化64】



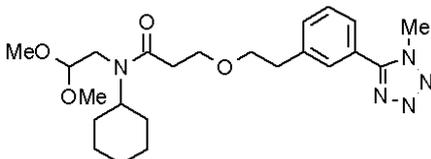
tert - ブチル 3 - (3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 7、工程 iii)](135 mg)、DCM(4 mL)および TFA(4 mL)の混合物を 25 で 30 分間攪拌し、真空下で濃縮して、副題化合物をガム状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H)。

【0174】

工程 ii) N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化65】



THF(1.57 M)に溶解した T3P(0.52 mL)の溶液を、攪拌している N - (2,2 - ジメトキシエチル)シクロヘキサミン(0.09 mL)、3 - (3 - (1 - メチル - 1H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 8、工程 i)](0.11 g)および トリエチルアミン(0.69 mL)のアセトニトリル(2 mL)溶液に 25 で一度に添加した。得られた溶液を 25 で 15 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 20 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物を得た(

10

20

30

40

50

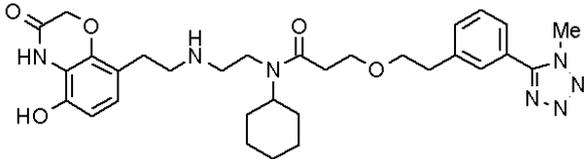
0.10 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.52および4.37 (2 × t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.18および4.18 (2 × s, 3H), 4.05 - 3.95および3.68 - 3.61 (2 × m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 4H), 3.35および3.33 (2 × s, 6H), 3.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.96および2.95 (2 × t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.66および2.64 (2 × t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.82 - 1.04 (m, 10H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0175】

工程 iii) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化66】



p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.09 g) を、N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 8、工程 ii)] (0.1 g) の D C M (2 mL) 溶液に、25 で一度に添加した。得られた混合物を 25 で 15 分間攪拌し、溶液を攪拌している 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (0.07 g) および D I P E A (0.13 mL) の N M P (2 mL) 溶液に添加した。混合物を 5 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (0.15 g) を一度に添加し、得られたスラリーを 25 で 2 時間攪拌した。酢酸 (0.05 mL) を添加し、混合物を一夜攪拌し、さらにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (135 mg) を添加し、混合物をさらに 24 時間攪拌した。次いで反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、D C M で抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (2 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) で処理した。酢酸エチル (3 mL) 中の B O C 無水物 (0.14 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3 回水 (50 mL) で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィ (溶出勾配 20 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固した。残留物を D C M (2 mL) および T F A (1 mL) で処理し、混合物を 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た (14 mg)。

MS $[M+H]^+ = 592.3$ (計算値 = 592.3247) (MultiMode+)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.67 (s, 1H), 7.60 (dt, $J = 2.0$ および 7.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.48 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 1.18 - 1.06 (m, 1H)

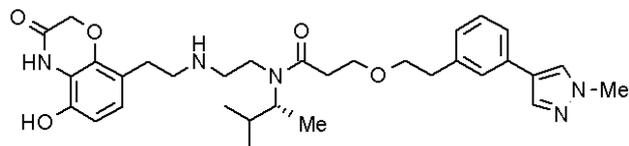
【0176】

実施例 9

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H

-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

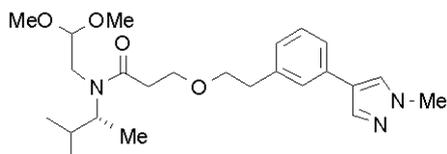
【化67】



工程 i) (R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミド

10

【化68】



THF(1.57M)に溶解したT3P(1.86mL)の溶液を、攪拌している3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例2a、工程i)](567mg)、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-メチルブタン-2-アミン[製造例4](307mg)、およびトリエチルアミン(2.44mL)のアセトニトリル(6mL)溶液に25で一度に添加した。得られた溶液を25で15分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0-100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで溶出勾配5-10%メタノールの酢酸エチル溶液)で精製して、副題化合物をガム状物として得た(210mg)。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.92および7.91 (2x s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.23および7.22 (2x t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59および4.43 (2x t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.45 (m, 5H), 3.36 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.35, 3.34, 3.33, 3.32 (4x s, 6H), 2.84および2.84 (2x t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 1.98 - 1.86および1.79 - 1.66 (2x m, 1H), 1.16および1.14 (2x d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90および0.88 (2x d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79および0.75 (2x d, J = 6.8 Hz, 3H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

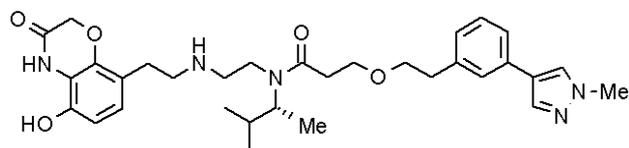
30

【0177】

工程 ii) (R)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

40

【化69】



p-トルエンスルホン酸一水和物(181mg)を、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミド[実施例9、工程i)](205mg)のDCM(2mL)溶液に25で一度に添加した。得られた混合物を25で5分間攪拌し、溶液を調製した8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H

50

) - オンヒドロクロライド (138 mg) および D I P E A (0.27 mL) の N M P (2.0 mL) 溶液に添加した。混合物を5分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (252 mg) を一度に添加し、得られたスラリーを25 で4時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、D C Mで抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル (1 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム (3 mL) で処理した。酢酸エチル (3 mL) 中の B O C 無水物 (0.303 mL) 溶液を添加し、得られた混合物を25 で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3回水 (50 mL) で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 50 - 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液、次いで 0 - 10 % メタノールの酢酸エチル溶液) で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固し、D C M (4 mL)、続いて T F A (2 mL) を添加した。混合物を30分間攪拌し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た (45.9 mg)。

10

MS [M+H]⁺ = 578.3 (計算値 = 578.3342) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.17 - 2.96 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (dt, J = 6.6 および 16.1 Hz, 1H), 2.54 (dt, J = 5.7 および 16.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

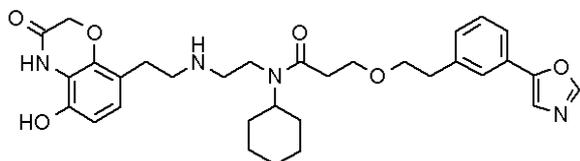
20

【0178】

実施例 10

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1,4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

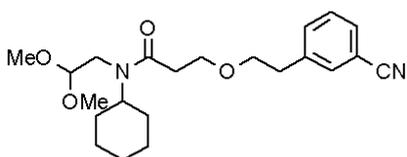
【化70】



30

工程 i) 3 - (3 - シアノフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) プロパンアミド

【化71】



40

3 - (3 - ブロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) プロパンアミド (4 g) [製造例 3] の D M F (30 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (1.59 g) および P d (P h₃ P)₄ (0.52 g) を添加した。反応フラスコに窒素を通気し、次いで窒素下、攪拌しながら 130 で1時間加熱した。反応を酢酸エチル添加により後処理し、それを3回水、2回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、粗生成物を黄色油状物 / ガム状物として得た。さらに 10 - 40 % 酢酸エチル / イソヘキサンで溶出するシリカで精製して、副題化合物を薄黄色油状物として得た (3.44 g)。

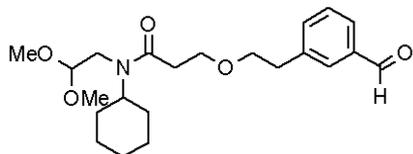
MS [M+H-MeOH]⁺ = 357 (MultiMode+)

50

【0179】

工程 ii) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - ホルミルフェネトキシ)プロパンアミド

【化72】



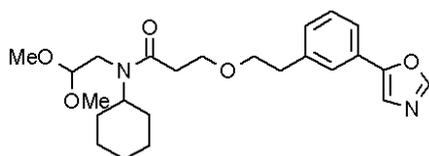
3 - (3 - シアノフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド[実施例10、工程 i)](600 mg)の酢酸(6 mL)、ピリジン(9 mL)および水(6 mL)溶液に、次亜リン酸ナトリウム一水和物(1964 mg)およびラネイ(R)ニッケル(397 mg)を添加した。反応を窒素下、45 で2時間加熱し、次いで室温に冷却し、濾過し、水/酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで希釈し、それを水で洗浄し、次いで塩水で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。残留物を1回エタノールと共沸蒸留して、明黄色油状物を得た(600 mg)。

MS [M+H-MeOH]⁺ = 360 (MultiMode⁺)

【0180】

工程 iii) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化73】



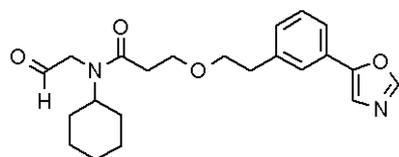
N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - ホルミルフェネトキシ)プロパンアミド[実施例10、工程 ii)](600 mg)に、10 mlマイクロ波バイアル中、トルエンスルホンニルメチルイソシアニド(329 mg)、炭酸カリウム(233 mg)およびメタノール(2 mL)を添加した。バイアルを密閉し、マイクロ波中、80 で40分間加熱し、その後室温に冷却した。溶媒を真空下で蒸発させ、続いて水を添加し、それを1回酢酸エチルで抽出した。有機相を1回水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、所望の物質を得て、それを直接次工程に用いた。

MS [M+H-MeOH]⁺ = 399 (MultiMode⁺)

【0181】

工程 iv) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - オキソエチル)プロパンアミド

【化74】



攪拌しているN - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例10、工程 iii)](660 mg)のアセトン(30 mL)溶液に、2 M塩酸(10 mL)を添加した。混合物を6時間攪拌し、その後溶媒を除去し、続いて塩基性になるまで飽和炭酸水素ナトリウムを添加した。混合物を3回酢酸エチルで抽出し、貯めた有機フラクションを1回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た(525 mg)。この物質を次工程に直接使用した。

10

20

30

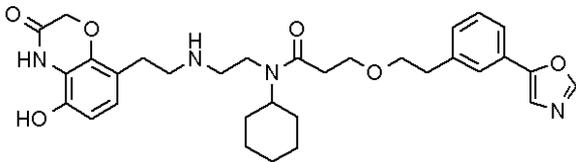
40

50

【 0 1 8 2 】

工程 v) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【 化 7 5 】



攪拌している 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (2 0 0 mg) の N M P (5 mL) および水 (0 . 5 mL) 溶液に、重炭酸ナトリウム (6 8 . 7 mg) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、その後 N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (オキサゾール - 5 - イル) フェネトキシ) - N - (2 - オキソエチル) プロパンアミド [実施例 1 0 、 工程 iv)] (3 4 6 mg) を添加し、15分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (3 4 6 mg) を添加した。反応を 2 時間攪拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、それを D C M で 3 回抽出した。貯めた有機フラクションを濃縮し、溶離剤として T F A / アセトニトリルを使用する逆相分取 H P L C で精製した。溶媒を除去し、続いてジエチルエーテルを添加し、それを蒸発させて、表題化合物を得た (1 4 mg) 。

MS [M+H]⁺ = 577 (MultiMode+)

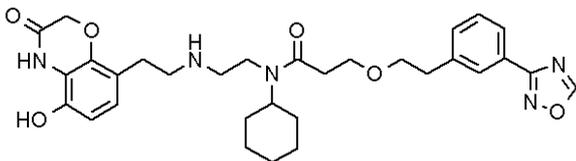
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.21 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 4H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.46 - 1.26 (m, 4H), 1.17 - 1.07 (m, 1H)

【 0 1 8 3 】

実施例 1 1

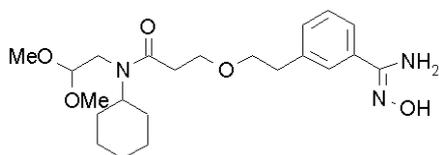
3 - (3 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【 化 7 6 】



工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) フェネトキシ) プロパンアミド

【 化 7 7 】



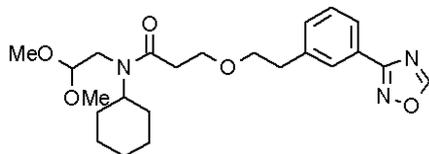
3 - (3 - シアノフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) プロパンアミド [実施例 1 0 、 工程 i)] (1 . 5 g) に、35 mL マイクロ波バイアル中、炭酸カリウム (0 . 8 0 g) 、 ヒドロキシルアミンヒドロクロライド (0 . 4 0 2 g) 、 水 (2 . 5 mL) およびエタノール (1 0 mL) を添加した。バイアルを密閉し、3日間攪拌し、その後

90 で合計3時間加熱した。反応を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出し、それを貯め、2回水、2回塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、無色ガム状物を得た(1.7 g)。この物質を次工程に直接使用した。

【0184】

工程ii) 3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネトキシ)-N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)プロパンアミド

【化78】



10

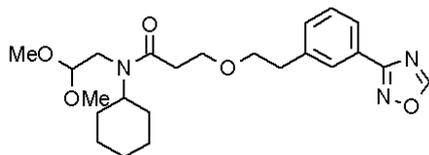
N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例11、工程i)](530 mg)に、10 mL マイクロ波バイアル中、トリメチルオルトホルメート(1 mL)を添加し、密閉し、100 で20分間加熱した。バイアルを次いで120 で3時間加熱し、その後p-トルエンスルホン酸(3 mg)を添加し、次いで120 でさらに60分間加熱した。エタノール(30 mL)を添加し、溶媒を蒸発させて、副題化合物を得た(500 mg)。

MS [M+H-MeOH]⁺ = 400 (MultiMode+)

【0185】

工程iii) 3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネトキシ)-N-シクロヘキシル-N-(2-オキソエチル)プロパンアミド

【化79】



20

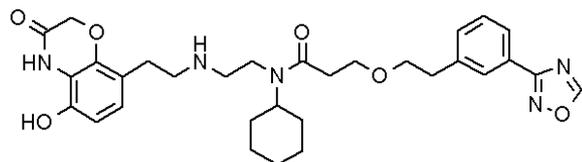
3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネトキシ)-N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)プロパンアミド[実施例11、工程ii)](500 mg)のNMP(4 mL)溶液にp-トルエンスルホン酸(441 mg)を添加し、混合物を8時間撹拌した。後処理後物質を次工程に直接使用した。

30

【0186】

工程iv) 3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネトキシ)-N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化80】



40

撹拌している8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライド(284 mg)の水(0.5 mL)およびNMP(5 mL)溶液に、重炭酸ナトリウム(292 mg)および3-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネトキシ)-N-シクロヘキシル-N-(2-オキソエチル)プロパンアミド[実施例11、工程iii)](447 mg)を添加した。混合物を20分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(492 mg)を添加した。反応を一夜撹拌し、その後飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、それをDCMで3回抽出した。溶媒を除き、残留

50

物を、溶離剤としてTFA/アセトニトリルを使用する逆相分取HPLCで精製した。溶媒を除去し、続いてジエチルエーテルを添加し、それを蒸発させて、表題化合物を得た(110 mg)。

MS [M+H]⁺ = 578 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 5H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)

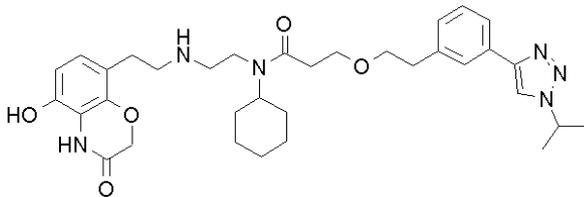
【0187】

10

実施例 12

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

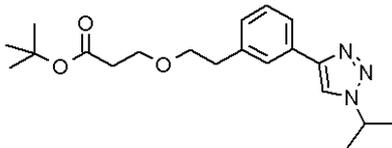
【化81】



20

工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化82】



30

2 - ヨードプロパン(0.168 mL)を、tert - ブチル 3 - (3 - エチルフェネトキシ)プロパノエート[実施例 4、工程 ii)](383 mg)、アジ化ナトリウム(109 mg)、tert - ブタノール(0.75 mL)、水(3 mL)およびヨウ化銅(I)(26.6 mg)の混合物に添加し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、3時間、80 で加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、35%アンモニア(1 mL)および酢酸エチル(2 mL)を添加した。混合物を30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配20~100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、表題化合物(291 mg)を油状物として得た。

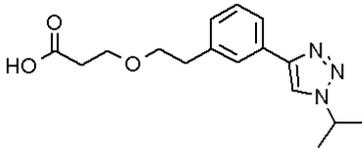
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.79 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.697 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H)

40

【0188】

工程 ii) 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化 8 3】



副題化合物(777 mg)を、tert-ブチル 3-(3-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 12、工程 i)]から、実施例 4、工程 iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

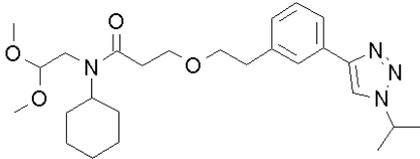
MS [M+H]⁺ = 304 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.92 (septet, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【0189】

工程 iii) N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 8 4】



副題化合物(230 mg)を、3-(3-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 12、工程 ii)]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサミンから、実施例 4、工程 v)に記載された方法に準じる方法および溶出勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液を使用して製造した。

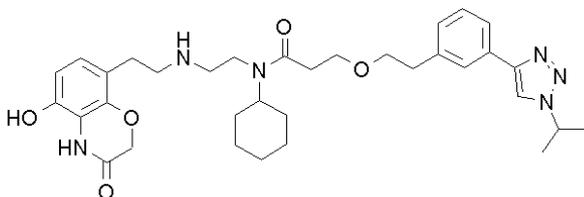
MS [M+H-MeOH]⁺ = 441 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.36 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.32および7.31 (2 × t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 4.51および4.36 (2 × t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.94および3.69 - 3.60 (2 × m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.34および3.25 (2 × d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 1.79 - 1.01 (m, 10H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0190】

工程 iv) N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩。

【化 8 5】



p-トルエンスルホン酸一水和物(156 mg)を、N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 12、工程 iii)](242 mg)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に一度に添加した。得られた溶液を 20 で 40 分間攪拌した。この溶液

10

20

30

40

50

を撹拌している 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (146 mg)、重炭酸ナトリウム (129 mg)、水 (0.3 mL) および NMP (3 mL) の混合物に添加した。混合物を 10 分間撹拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (271 mg) および酢酸 (0.03 mL) を添加した。混合物を 2 時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (20 ml) で中和し、酢酸エチル / MeOH (10%、3 × 50 ml) で抽出した。有機物を水と飽和塩水の 1 : 1 混合物 (2 × 10 ml) で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 0 ~ 10% メタノールのジクロロメタン溶液) で精製し、溶離剤として水性 0.1% トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 HPLC で再精製して、表題化合物を得た (175 mg)。

10

MS [M+H]⁺ = 619.4 (計算値 = 619.3608) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.86 (septet, J = 6.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.57 (m, 5H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.45 - 1.24 (m, 4H), 1.18 - 1.04 (m, 1H)。

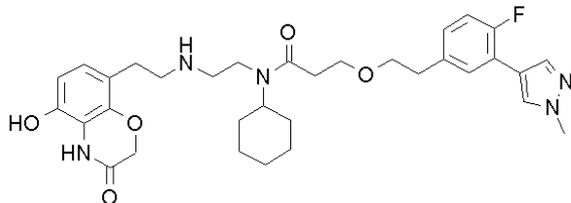
20

【0191】

実施例 13

N - シクロヘキシル - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

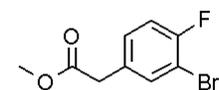
【化 86】



30

工程 i) メチル 2 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)アセテート

【化 87】



ジエチルエーテル中の (ジアゾメチル)トリメチルシラン (12.87 mL) 溶液を氷浴冷却している、2 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)酢酸 (3 g) のジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (5 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間撹拌し、真空で濃縮して、メチル 2 - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)アセテート (3.20 g) を得て、それをさらに精製せずに次に使用した。

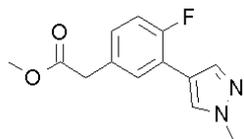
40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (t, J = 8.4, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)。

【0192】

工程 ii) メチル 2 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)アセテート

【化 8 8】



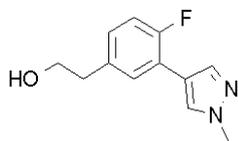
Pd - 118 (0.201 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、5 分間攪拌し、その後炭酸カリウム (5.34 g)、水 (20 mL) および 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (2.95 g) を添加した。混合物をさらに 5 分間攪拌し、次いでメチル 2 - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) アセテート [実施例 13、工程 i)] (3.18 g) の MeCN (2 mL) 溶液を添加し、反応をヒーティング・ブロック (80) で 25 分間加熱した。混合物を冷却し、DCM (100 mL) で抽出した。有機物を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて、褐色油状物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 0 ~ 60 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製して、副題化合物 (3.36 g) をゴム状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H)

【0193】

工程 iii) 2 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール

【化 8 9】



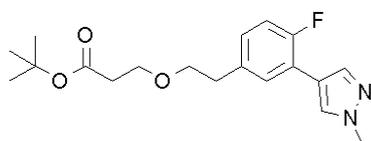
ジイソブチルアルミニウムヒドライドのジクロロメタン溶液 (1 M、35 mL) を、攪拌しているメチル 2 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アセテート [実施例 13、工程 iii)] (3.36 g) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、反応混合物の温度を穏やかな還流に維持しながら滴下した。混合物を 15 分間攪拌し、MeOH (3 mL) の滴下により注意深く停止させた。混合物を 2 M HCl (100 mL) に注ぎ、DCM / MeOH 混合物 (9 : 1、5 x 50 mL) で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、2 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール (2.2 g) を得て、それを精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)

【0194】

工程 iv) tert - ブチル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパノエート

【化 9 0】



Triton B (0.4 ml、0.88 mmol) を、攪拌している 2 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール [実施例 13、工程 iii)] (1.7 g

)および *tert*-ブチルアクリレート(8 mL)の混合物に添加した。混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0~100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、*tert*-ブチル3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート(2.65 g)を無色液体として得た。

MS [M+H-C₄H₈]⁺ = 293 (MultiMode+)

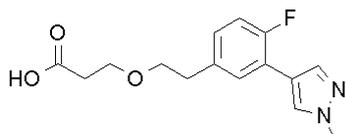
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

【0195】

10

工程v) 3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化91】



副題化合物(4.32 g)を、*tert*-ブチル3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例13、工程iv)]から、実施例4、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

20

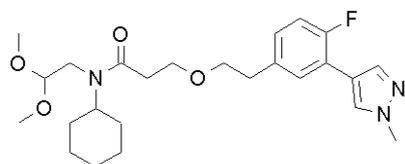
MS [M-H]⁻ = 291 (MultiMode-)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H)

【0196】

工程vi) N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化92】



30

副題化合物(3.3 g)を、3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例13、工程v)]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミンから、実施例12、工程iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H-MeOH]⁺ = 430 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.99および7.98 (2×s, 1H), 7.86 (and 7.85 (2×s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 4.51および4.36 (2×t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.00および3.62 (tt, J = 3.2および12.0 Hz, 1H), 3.920および3.918 (2×s, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.65および2.63 (2×t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.01 (m, 10H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

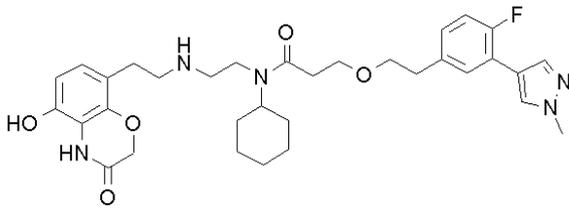
40

【0197】

工程vii) N-シクロヘキシル-3-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

50

【化 9 3】



表題化合物(324 mg)を、N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 13、工程vi)]から、実施例 12、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

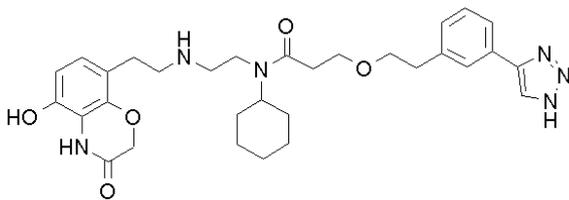
MS [M+H]⁺ = 608.3 (計算値 = 608.3248) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 1.9および7.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.47 - 1.25 (m, 4H), 1.18 - 1.03 (m, 1H)

【0198】

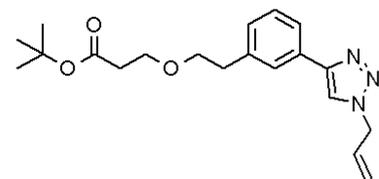
実施例 14

3 - (3 - (1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩【化 9 4】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化 9 5】



シクロプロピルプロマイド(0.177 mL)を、tert - ブチル 3 - (3 - エチニルフェネトキシ)プロパノエート[実施例 4、工程ii)](506 mg)、アジ化ナトリウム(144 mg)、tert - ブタノール(0.5 mL)、水(2 mL)およびヨウ化銅(I)(35.1 mg)の混合物に添加し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、3時間、70 で加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、35%アンモニア(1 mL)および酢酸エチル(2 mL)を添加した。混合物を30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配20 ~ 100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、表題化合物(470 mg)を油状物として得た。

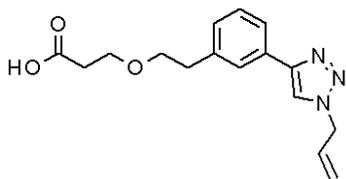
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

7.33 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (ddt, J = 5.9, 10.3および16.9 Hz, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 2H), 5.03 (dt, J = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

【0199】

工程 ii) 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化96】



10

副題化合物(713 mg)を、tert - ブチル 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 14、工程 i)]から、実施例 4、工程 iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

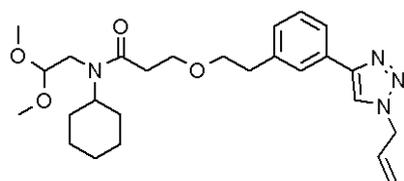
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (ddt, J = 6.3, 10.2および16.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.41 (m, 2H), 5.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H)

20

【0200】

工程 iii) 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド

【化97】



30

副題化合物(584 mg)を、tert - ブチル 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 4、工程 iii)]および N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロヘキサミンから、実施例 12、工程 iii)に記載された方法に準じる方法および溶出勾配 20 ~ 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液を使用して製造した。

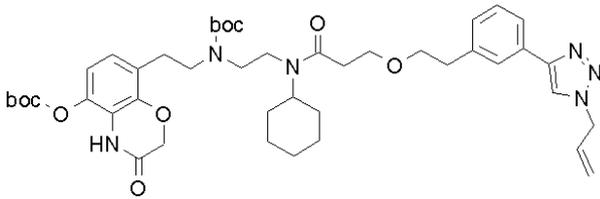
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.29 (s, 1H), 7.69および7.67 (2 s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.322および7.318 (2 x t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 5.06 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.52および4.36 (2 x t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.99および3.65 (tt, J = 5.3および11.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.34および3.25 (2 x d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 1.79 - 1.02 (m, 10H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

40

【0201】

工程 iv) tert - ブチル 2 - (3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシルプロパンアミド)エチル(2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチル)カルバメート

【化98】



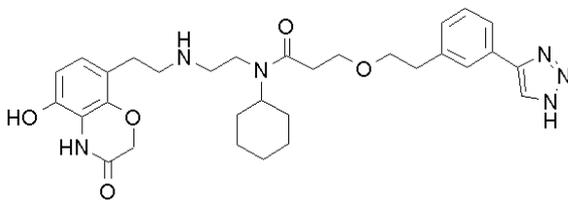
p - トルエンスルホン酸一水和物 (236 mg) を、3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド[実施例 14、工程 iii)] (292 mg) の D C M (3 mL) 溶液に一度に添加した。得られた溶液を 25 °C で 15 分間攪拌し、この混合物を攪拌している 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (152 mg) および酢酸 (0.05 mL) の N M P (3 mL) 溶液に添加した。D I P E A (0.325 mL) を添加し、混合物を 5 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (380 mg) を一度に添加し、得られたスラリーを室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、D C M で抽出した。有機物を濃縮した。残留物をメタノール (5.0 mL) および炭酸カリウム (171 mg) で処理した。ジ - tert - ブチルジカーボネート (296 mg) を添加した。得られた混合物を 25 °C で 45 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3 回水 (20 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 20 ~ 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製して、副題化合物 (225 mg) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.35 - 7.13 (m, 2H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 6.17 - 6.02 (m, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 2H), 5.08 - 4.99 (m, 2H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.18 - 4.06 および 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.43 - 2.46 (m, 12H), 1.81 - 0.99 (m, 28H)

【0202】

工程 v) 3 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化99】



tert - ブチル 2 - (3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシルプロパンアミド)エチル (2 - (5 - (tert - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチル)カルバメート[実施例 14、工程 iv)] (220 mg)、1, 3 - ジメチルピリミジン - 2, 4, 6 (1 H, 3 H, 5 H) - トリオン (126 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (31 mg) を D C M (2 mL) に溶解し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、100 °C で、90 分間加熱した。室温に冷却後、T F A (1 mL) を添加し、混合物を 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物 (63.5 mg) を固体として得た。

MS [M+H]⁺ = 577.3 (計算値 = 577.3138) (MultiMode+)

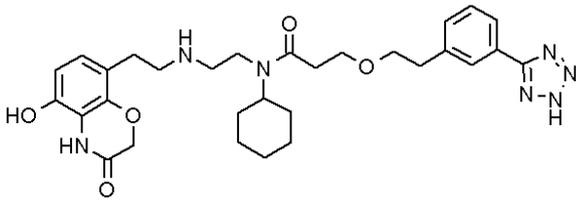
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 3H), 1.46 - 1.24 (m, 4H), 1.16 - 1.05 (m, 1H)。

【0203】

実施例 15

3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[*b*][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化100】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエートおよび tert - ブチル 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化101】



臭化アリル(0.4 mL)を、tert - ブチル 3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 7、工程 ii)](1.05 g)および炭酸カリウム(905 mg)のアセトニトリル(10 mL)溶液に一度に添加した。得られた混合物を65 で1時間攪拌した。rtに冷却後、反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(1 x 20 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0 ~ 80 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物 tert - ブチル 3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート(427 mg)および tert - ブチル 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート(136 mg)を得た。

tert - ブチル 3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 2H), 5.26 (dt, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)

tert - ブチル 3 - (3 - (1 - アリル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパノエート:

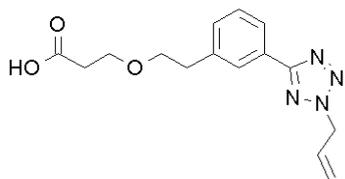
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 6.07 (ddt, $J = 5.5, 10.6$ および17.2 Hz, 1H), 5.39 (dt, $J = 1.5$ および10.4 Hz, 1H), 5.16 (dt, $J = 1.8$ および17.1 Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 1.6$ および5.5 Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)

, 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)

【0204】

工程 ii) 3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化102】



10

副題化合物(500mg)を、tert-ブチル3-(3-(2-アリル-2H-テトラゾール-5-イル)フェネトキシ)プロパノエートから、実施例4、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M-H]⁻ = 301 (MultiMode-)

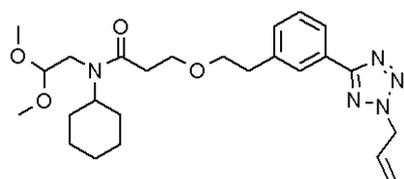
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 7.95 (dt, J = 1.4および7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 1.3および7.6 Hz, 4H), 5.48 - 5.40 (m, 2H), 5.27 (dt, J = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H)

20

【0205】

工程 iii) 3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド

【化103】



30

副題化合物(450mg)を、3-(3-(2-アリル-2H-テトラゾール-5-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例7、工程ii)]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサミンから、実施例14、工程iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

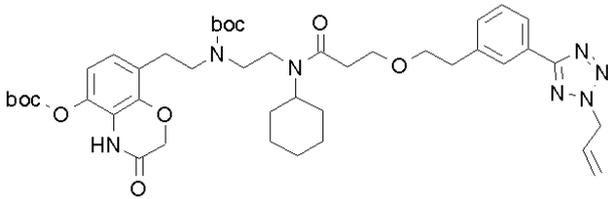
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 6.29 - 6.11 (m, 1H), 5.47 - 5.30 (m, 4H), 4.56および4.39 (2 × t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.372および3.368 (2 × s, 6H), 3.34および3.29 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 1.84 - 1.02 (m, 10H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0206】

40

工程 iv) tert-ブチル2-(3-(3-(2-アリル-2H-テトラゾール-5-イル)フェネトキシ)-N-シクロヘキシルプロパンアミド)エチル(2-(5-(tert-ブトキシカルボニルオキシ)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチル)カルバメート

【化 1 0 4】



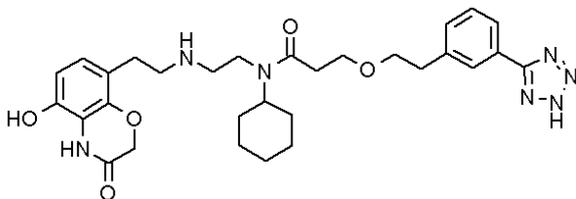
p - トルエンスルホン酸一水和物 (179 mg) を、3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド[実施例 15、工程 iii)] (222 mg) の D C M (3 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、この溶液を攪拌している 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (120 mg) および酢酸 (0.05 mL) の N M P (3 mL) 溶液に添加した。D I P E A (0.246 mL) を添加した。混合物を 5 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (261 mg) を一度に添加し、得られたスラリーを室温で 5 時間攪拌した。次いで反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、D C M で抽出した。有機物を濃縮した。残留物を M e O H (5 mL) および炭酸カリウム (140 mg)、続いてジ - t e r t - ブチルジカーボネート (230 mg) で処理した。得られた混合物を 25 で 45 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、3 回水 (20 mL) で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィ (溶出勾配 20 ~ 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製して、表題化合物 (173 mg) をガム状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.81 - 6.66 (m, 2H), 6.23 - 6.05 (m, 1H), 5.41 - 5.24 (m, 4H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 5H), 3.48 - 2.44 (m, 12H), 1.80 - 1.00 (m, 28H)

【 0 2 0 7】

工程 iv) 3 - (3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 5】



t e r t - ブチル 2 - (3 - (3 - (2 - アリル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル)フェネトキシ) - N - シクロヘキシルプロパンアミド)エチル(2 - (5 - (t e r t - ブトキシカルボニルオキシ) - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチル)カルバメート[実施例 15、工程 v)] (170 mg)、1, 3 - ジメチルピリミジン - 2, 4, 6 (1 H, 3 H, 5 H) - トリオン (97 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (24 mg、0.02 mmol) を D C M (2 mL) に溶解し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、30 分間、100 で加熱した。r t に冷却後、T F A (1 mL) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。混合物を真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、溶離剤として水性 0.1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物 (41.8 mg) を固体として得た。

MS $[M+H]^+ = 578.3$ (計算値 = 578.3091) (MultiMode+)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.92 (s, 1H), 7.80 (dt, $J = 1.6$ および 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 1.5$ および 7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz,

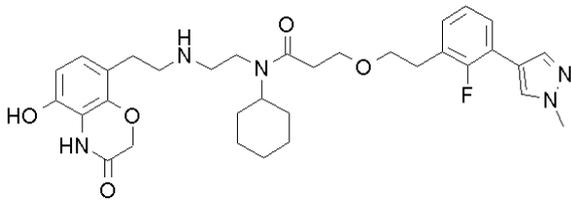
1H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 3H), 1.44 - 1.23 (m, 4H), 1.16 - 1.03 (m, 1H)

【0208】

実施例 16

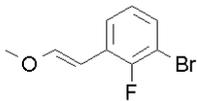
N - シクロヘキシル - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化106】



工程 i) 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (2 - メトキシビニル)ベンゼン

【化107】



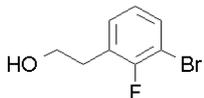
カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(トルエン中 0.5 M、31.5 mL)を、氷浴冷却している、攪拌している(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロライド(5.07 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)中のスラリーに、反応混合物の温度を 10 以下に維持しながら添加した。混合物を 30 分間攪拌した。THF(5 + 3 mL)中 3 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド(2 g)溶液を滴下し、冷却浴を除いた。混合物を環境温度で 1.5 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で停止させ、酢酸エチル(70 mL)で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。エーテル(50 mL)を添加し、混合物を一夜冷蔵庫に入れた。固体を濾過して取りおよび濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 0 ~ 20 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物(1.84 g)を液体として得た。(異性体の 5 : 3 混合物)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (異性体混合物) 7.98 (ddd, J = 1, 5, 7.1 および 8.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.18 (m, 3H), 7.17 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 6.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0209】

工程 ii) 2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル)エタノール

【化108】



メタンスルホン酸(0.4 mL)を、1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (2 - メトキシビニル)ベンゼン[実施例 16、工程 i)](1.8 g)、テトラヒドロフラン(15 mL)および水(1.5 mL)の混合物に添加し、マイクロ波チューブに密閉した。反応をマイクロ波リアクター中、80 で 90 分間加熱した。重炭酸ナトリウム(654 mg)を少しずつ添加し、混合物

10

20

30

40

50

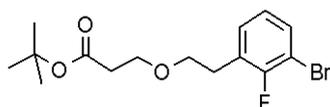
を10分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(295 mg)を少しずつ添加し(ガス発生)、混合物を30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、DCM(3×30 mL)で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0~30%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物(1.26 g)を液体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

【0210】

工程iii) tert-ブチル3-(3-プロモ-2-フルオロフェネトキシ)プロパノエート

10

【化109】



副題化合物(1.99 g)を、2-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)エタノール[実施例16、工程ii)]から、実施例13、工程iv)に記載された方法に準じる方法および溶出勾配0-10%酢酸エチルのイソヘキサン溶液を使用して製造した。

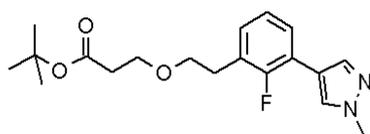
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (td, J = 6.8, 1.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

20

【0211】

工程iv) tert-ブチル3-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化110】



30

Pd-118(104 mg)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、5分間攪拌し、その後炭酸カリウム(2.364 g)、水(10 mL)および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.305 g)を添加した。混合物をさらに5分間攪拌し、次いでtert-ブチル3-(3-プロモ-2-フルオロフェネトキシ)プロパノエート[実施例16、工程iii)](1.98 g)を添加し、反応をヒーティング・ブロック(80)で2時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。有機物を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を蒸発させて、褐色油状物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0~60%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物(1.480 g)をガム状物として得た。

40

MS [M+H-C₄H₉]+ = 293 (MultiMode+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 2.5および7.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0212】

工程v) 3-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (td, $J = 1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.49 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.82 - 1.58 (m, 5H), 1.48 - 1.24 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)

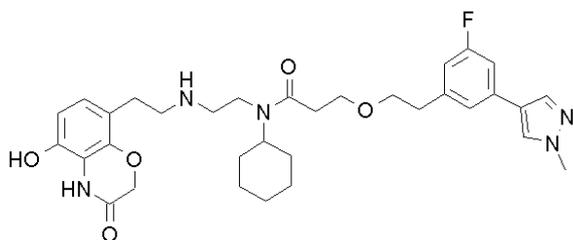
【0215】

実施例 17

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

10

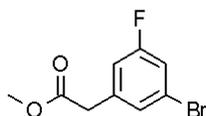
【化114】



20

工程 i) メチル 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル)アセテート

【化115】



副題化合物 (1.0 g) を、2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル)酢酸から、実施例 13 工程 i) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

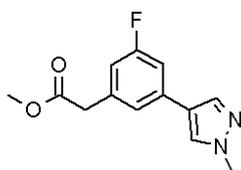
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.23 (s, 1H), 7.17 (dt, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 9.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)

30

【0216】

工程 ii) メチル 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)アセテート

【化116】



副題化合物 (1.09 g) を、メチル 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル)アセテート [実施例 17、工程 i)] から、実施例 13 工程 ii) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

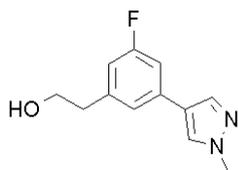
40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (dt, $J = 9.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.86 (dt, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H)

【0217】

工程 iii) 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール

【化 1 1 7】



副題化合物(0.98g)を、メチル2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アセテート[実施例17、工程ii)]から、実施例13 工程i ii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

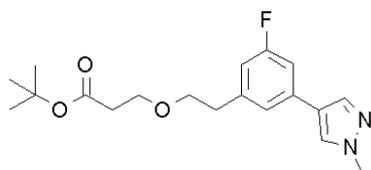
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)

10

【0 2 1 8】

工程iv) tert-ブチル3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化 1 1 8】



副題化合物(1.05g)を、2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)エタノール[実施例17、工程iii)]から、実施例13 工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

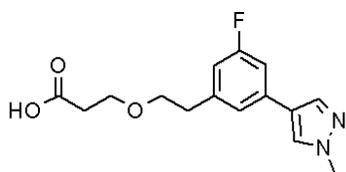
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)

20

【0 2 1 9】

工程v) 3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化 1 1 9】



副題化合物(1.05g)を、tert-ブチル3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例17、工程vi)]から、実施例4、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293$ (MultiMode+)

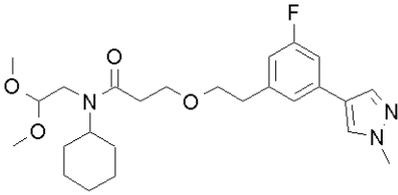
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (dt, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 1.5, 2.3$ および 9.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)

40

【0 2 2 0】

工程vi) N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化120】



副題化合物(3.3 g)を、3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例17、工程v]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミンから、実施例12、工程iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

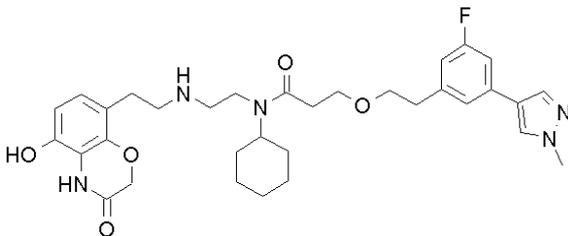
MS [M+H-MeOH]⁺ = 430 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97 (s, 1H), 7.81および7.80 (2×s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (dt, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.52および4.36 (2×t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00および3.64 (2×tt, J = 3.6および11.7 Hz, 1H), 3.902および3.898 (2×s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.33および3.25 (2×d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.85および2.84 (2×t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65および2.63 (2×t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 1.49 - 1.19 (m, 4H), 1.16 - 1.01 (m, 1H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

【0221】

工程vii) N-シクロヘキシル-3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化121】



表題化合物(345 mg)を、N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例17、工程vi]から、実施例12、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 608.3 (計算値 = 608.3248) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (dt, J = 1.8および10.2 Hz, 1H), 6.81 (dt, J = 1.8および9.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 1.17 - 1.03 (m, 1H)。

【0222】

実施例18

N-シクロペンチル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

10

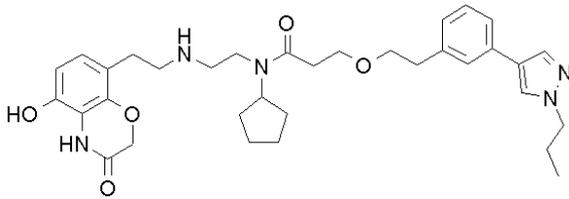
20

30

40

50

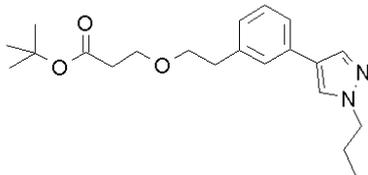
【化 1 2 2】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパノエート

【化 1 2 3】

10



Pd - 118 (51.7 mg) をアセトニトリル (8 mL) に溶解し、5 分間攪拌し、その後炭酸カリウム (1.1 g)、水 (8 mL) および 1 - プロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (750 mg) の MeCN (1 mL) 溶液を添加した。混合物をさらに 5 分間攪拌し、次いで tert - ブチル 3 - (3 - プロモフェネトキシ) プロパノエート (870 mg、製造例 3、工程 i) の通りに製造) 溶液を添加し、反応をヒーティング・ブロック (80) で 30 分間加熱した。混合物を冷却し、DCM で抽出した。有機物を相セパレーターカートリッジを使用して分離し、溶媒を蒸発させて、褐色油状物を得た。粗生成物を溶出勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物 (1 g) をガム状物として得た。

20

MS [M+H-C₄H₉]⁺ = 303 (MultiMode+)

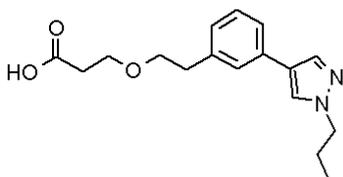
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.93 (sextet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

30

【0 2 2 3】

工程 ii) 3 - (3 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパン酸

【化 1 2 4】



40

副題化合物 (1.65 g) を、tert - ブチル 3 - (3 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパノエート [実施例 18、工程 i)] から、実施例 4、工程 iv) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

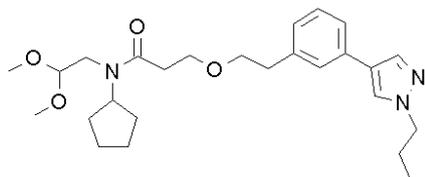
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.97 (sextet, J = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

【0 2 2 4】

50

工程 iii) N - シクロペンチル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - プロ
 ピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

【化 1 2 5】



THFに溶解したT3P(0.637mL、1.57M)溶液を、攪拌している3-(3-(1
 -プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例18、工程i
 i](151mg)、トリエチルアミン(0.906mL)およびN-(2,2-ジメトキシエチル)
 シクロペンタンアミン[製造例9](106mg)のアセトニトリル(2mL)溶液に22で空
 下に添加した。得られた溶液を22で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナ
 トリウムで中和し、DCMで抽出した。有機物を相セパレーターカートリッジを通して濾
 過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を溶出勾配0~100%酢酸エチルのイソ
 ヘキサン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(
 150mg)を油状物として得た。

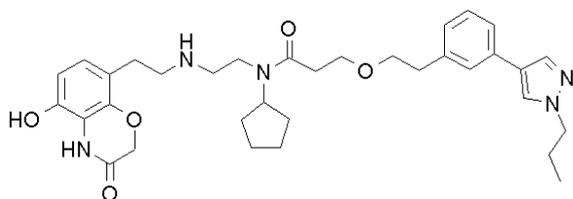
MS [M+H-MeOH]⁺ = 426 (MultiMode+)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J
 = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60および4.4
 1 (2 × t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 -
 3.67 (m, 4H), 3.39および3.26 (2 × d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H),
 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.92 (sextet, J = 7.2 Hz, 2
 H), 1.85 - 1.47 (m, 8H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); 回転異性体の~1:1混合物が
 観察される。

【0225】

工程 iv) N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 -
 (3 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフ
 ルオロ酢酸塩

【化 1 2 6】



表題化合物(65mg)を、N - シクロペンチル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3
 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド[実施例
 18、工程iii]から、実施例12、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製
 造した。

MS [M+H]⁺ = 604.3 (計算値 = 604.3499) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J
 = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J =
 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.09 (t,
 J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.43 (t,
 J = 5.7 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J =
 6.8 Hz, 4H), 2.66 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 (sextet, J = 7.1 Hz, 2H), 1.88 -
 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 0.9

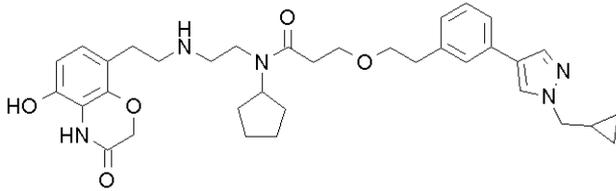
0 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

【 0 2 2 6 】

実施例 19

N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

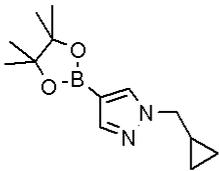
【 化 1 2 7 】



10

工程 i) 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【 化 1 2 8 】



20

水素化ナトリウム(0.195 g)を2mlの乾燥THFで洗浄した。DMF(4mL)を添加し、続いて4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール(0.63 g)を少しずつ添加した。混合物を30分間攪拌し、(プロモメチル)シクロプロパン(0.313 mL)を添加した。混合物を60 で50分間、そしてrtで16時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウムおよび酢酸エチル(70 mL)で停止させた。混合物を水(4 x)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール(717 mg)を得て、それを精製せずに次工程に使用した。

30

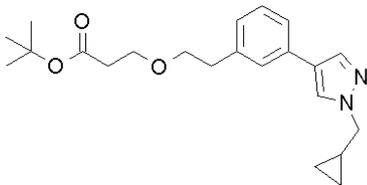
MS [M+H]⁺ = 249 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.99 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.31 - 1.23 (m, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H)

【 0 2 2 7 】

工程 ii) tert - ブチル 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【 化 1 2 9 】



40

Pd - 118 (28.6 mg)をアセトニトリル(6 mL)に溶解し、5分間攪拌し、その後炭酸カリウム(606 mg)、水(6 mL)および1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール[実施例 19、工程 i)](435 mg)のMeCN(1 mL)溶液を添加した。混合物をさらに5分間攪拌し、次いでtert - ブチル 3 - (3 - プロモフェネトキシ)プロパノエート(481 mg、製

50

造例 3、工程 i) の通りに製造) を添加し、反応をヒーティング・ブロック (80) で 60 分間加熱した。混合物を冷却し、DCM で抽出した。有機物を相セパレーターカートリッジを使用して分離し、溶媒を蒸発させて、褐色油状物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (溶出勾配 0 ~ 100 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液) で精製して、副題化合物 (398 mg) をガム状物として得た。

MS [M+H-C₄H₉]⁺ = 315 (MultiMode+)

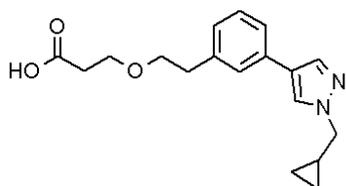
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.42 - 1.24 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H)

10

【0228】

工程 iii) 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化130】



20

副題化合物 (0.65 g) を、tert - ブチル 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート [実施例 19、工程 ii)] から、実施例 4、工程 iv) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 315 (MultiMode+)

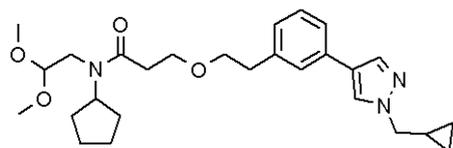
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 4.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 1H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m, 2H)

【0229】

工程 iv) N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド

30

【化131】



副題化合物 (246 mg) を、3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸 [実施例 19、工程 iii)] および製造例 9 の通りに製造した N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロペンタンアミンから、実施例 18、工程 iii) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

40

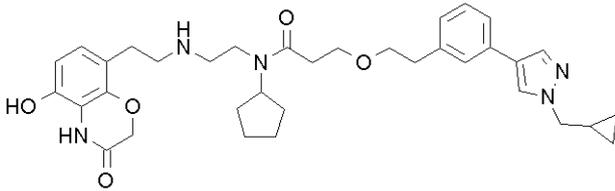
MS [M+H-MeOH]⁺ = 438 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 および 4.37 (2 × t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.00 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.35 および 3.22 (2 × d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 8H), 1.38 - 1.23 (m, 1H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.44 - 0.33 (m, 2H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0230】

50

工程 v) N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩
【化 1 3 2】



10

表題化合物 (8 2 mg) を、 N - シクロペンチル - 3 - (3 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド[実施例 1 9、工程 iv)] から、実施例 1 2、工程 iv) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 616.3 (計算値 = 616.3499) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (quintet, J = 8.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.721 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.715 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 0.65 - 0.56 (m, 2H), 0.45 - 0.34 (m, 2H)

20

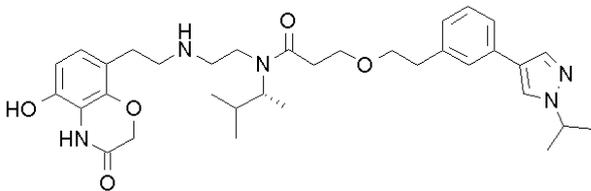
【 0 2 3 1 】

実施例 2 0

(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

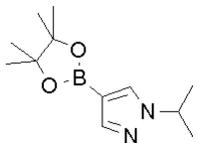
30

【化 1 3 3】



工程 i) 1 - イソプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

【化 1 3 4】



40

水素化ナトリウム (0 . 4 1 2 g、油中 6 0 %) を 2 ml の乾燥 T H F で洗浄した。 D M F (6 mL) を添加し、続いて 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 g) を少しずつ添加した。混合物を 3 0 分間攪拌し、2 - ヨードプロパン (1 . 5 4 6 mL) を添加した。混合物を 6 0 で 5 0 分間、そして 2 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウムおよび酢酸エチル (7 0 ml) で停止

50

させた。混合物を水(4×)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0~60%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物(840mg)を固体として得た。

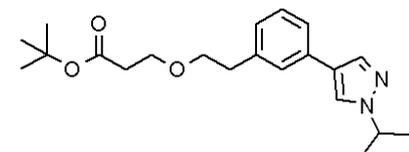
MS [M+H]⁺ = 237 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.52 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.32 (s, 12H)

【0232】

工程ii) tert-ブチル3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化135】



副題化合物(1.03g)を、tert-ブチル3-(3-プロモフェネトキシ)プロパノエート[製造例3、工程i)]および1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール[実施例20、工程i)]から、実施例18、工程i)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

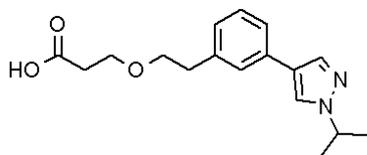
MS [M+H-C₄H₉]⁺ = 303 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.43 (s, 9H)

【0233】

工程iii) 3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化136】



副題化合物(1.84g)を、tert-ブチル3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例20、工程ii)]から、実施例4、工程iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 303 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.30 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 4.81 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 3.775 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.767 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

【0234】

工程iv) (R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミド

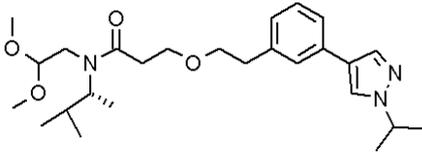
10

20

30

40

【化 1 3 7】



副題化合物(105 mg)を、3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例20、工程iii]および製造例4の通りに製造した(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-メチルブタン-2-アミンから、実施例18、

工程iiiに記載された方法に準じる方法を使用して製造した。 10

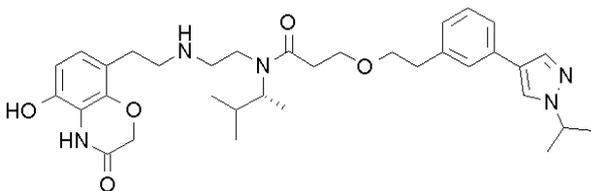
MS [M+H-MeOH]⁺ = 428 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.01および8.00 (2×s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.23および7.22 (2×t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59および4.43 (2×t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 3.37 - 3.27 (m, 8H), 2.85および2.84 (2×t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.49 (m, 2H), 1.97 - 1.85および1.78 - 1.66 (2×m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.15および1.14 (2×d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90および0.87 (2×d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79および0.74 (2×d, J = 6.3 Hz, 3H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0 2 3 5】

工程v) (R)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 20

【化 1 3 8】



p-トルエンスルホン酸一水和物(69.5 mg)を、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミド[実施例20、工程iv](105 mg)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に一度に添加した。得られた溶液を20 で30分間攪拌した。この溶液を攪拌している8-(2-アミノエチル)-5-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンヒドロクロライド(64.3 mg)、重炭酸ナトリウム(57.6 mg)、水(0.2 mL)およびNMP(2 mL)の混合物に添加した。混合物を10分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(121 mg)および酢酸(0.01 mL)を添加した。混合物を2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム(8 mL)で中和し、酢酸エチル/MeOH(10%、3×5 mL)で抽出した。有機物を水と飽和塩水の1:1 混合物(3 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配0~15%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、溶離剤として水性0.1%トリフルオロ酢酸のメタノール溶液を使用するPhenomenex Geminiカラムの分取HPLCで再精製して、表題化合物(40.4 mg)を白色固体として得た。 40

MS [M+H]⁺ = 606.3 (計算値 = 606.3655) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.603および4.601 (2×s, 2H), 4.52 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 - 3. 50

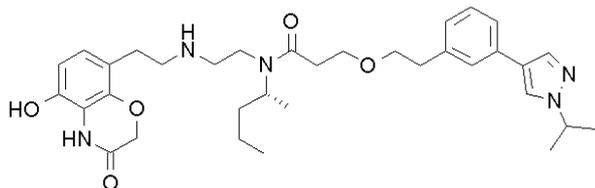
52 (m, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 4H), 2.86 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

【0236】

実施例 2 1

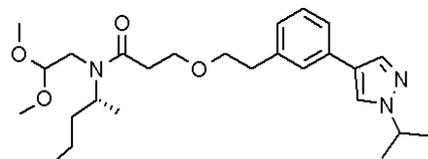
(R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (ペンタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化139】



工程 i) (R) - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (ペンタン - 2 - イル)プロパンアミド

【化140】



副題化合物(100 mg)を、3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 2 0 工程 iii)]および((R) - N - (2,2 - ジメトキシエチル)ペンタン - 2 - アミン[製造例 1 0]から、実施例 1 8、工程 iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

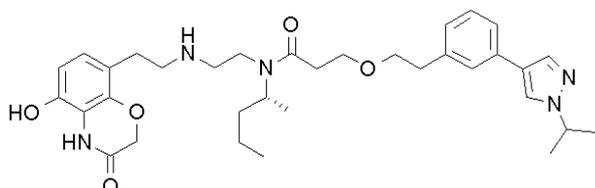
MS [M+H-MeOH]⁺ = 428 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.01および8.00 (2 × s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56および4.40 (2 × t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.53 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.16および3.96 - 3.86 (2 × m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.72 - 2.50 (m, 2H), 1.60 - 1.14 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.10 and 1.09 (2 × d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0237】

工程 ii) (R) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (ペンタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化141】



表題化合物(58 mg)を、(R) - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - イソ

10

20

30

40

50

プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (ペンタン - 2 - イル)プロパンアミド[実施例 2 1、工程 i)]から、実施例 2 0、工程 v)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 606.3 (計算値 = 606.3655) (MultiMode+)

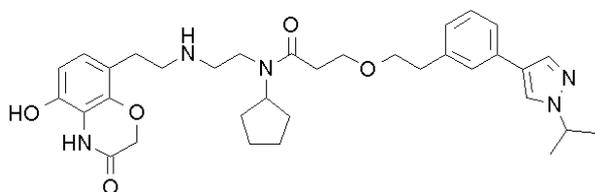
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.17 - 2.99 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 2H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.06 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

【0238】

実施例 2 2

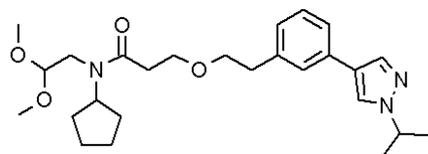
N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 4 2】



工程 i) N - シクロペンチル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 1 4 3】



副題化合物 (1 4 0 mg) を、3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 2 0 工程 iii)]および N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロペンタンアミン[製造例 9]から、実施例 1 8、工程 iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

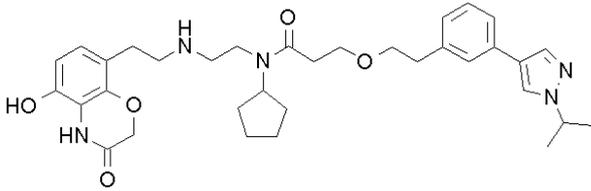
MS [M+H-MeOH]⁺ = 426 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.01および8.00 (2 × s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56および4.37 (2 × t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.53 (septet, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 3.35および3.22 (2 × d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.45 (m, 8H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 回転異性体の ~ 2 : 1 混合物が観察される。

【0239】

工程 ii) N - シクロペンチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 4 4】



表題化合物 (31 mg) を、N - シクロペンチル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 22、工程 i)] から、実施例 20、工程 v) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 604.3 (計算値 = 604.3499) (MultiMode+)

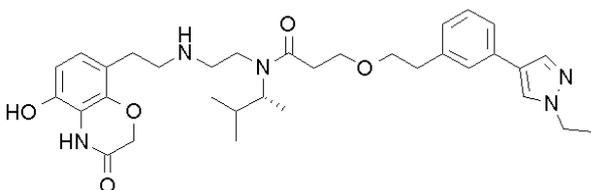
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (septet, J = 6.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.34 (m, 8H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H)

【0240】

実施例 23

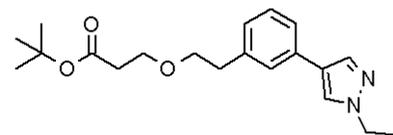
(R) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 4 5】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化 1 4 6】



副題化合物 (0.64 g) を、tert - ブチル 3 - (3 - プロモフェネトキシ)プロパノエート[製造例 3、工程 i)] および 1 - エチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールから、実施例 18、工程 i) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H-C₄H₈]⁺ = 289 (MultiMode+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)

【0241】

10

20

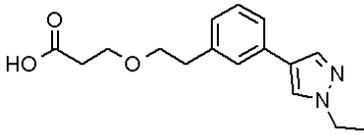
30

40

50

工程 ii) 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化 1 4 7】



副題化合物 (1.12 g) を、tert - ブチル 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例 23、工程 i)] から、実施例 4、工程 iv) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

10

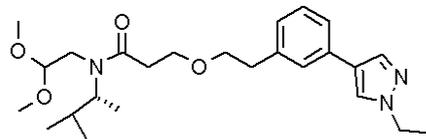
MS [M+H]⁺ = 289 (MultiMode+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.21 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.60 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

【0 2 4 2】

工程 iii) (R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミド

【化 1 4 8】



20

副題化合物 (133 mg) を、3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 23、工程 ii)] および N - (2, 2 - ジメトキシエチル)シクロペンタンアミン[製造例 4] から、実施例 18、工程 iii) に記載された方法に準じる方法を使用して、反応時間を 2 時間に延長して製造した。

MS [M+H-MeOH]⁺ = 414 (MultiMode+)

30

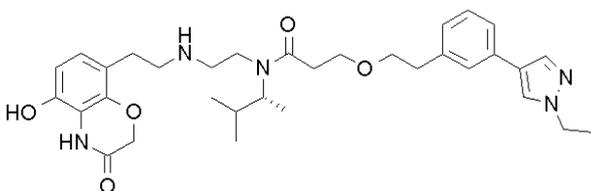
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97 および 7.96 (2 × s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.23 および 7.22 (2 × t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.59 および 4.43 (2 × t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.34 および 3.34 および 3.33 および 3.31 (4 × s, 6H), 2.85 および 2.84 (2 × t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.98 - 1.85 および 1.79 - 1.67 (2 × m, 1H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.16 および 1.14 (2 × d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.90 および 0.88 (2 × d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.79 および 0.75 (2 × d, J = 6.7 Hz, 3H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0 2 4 3】

工程 iv) (R) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

40

【化 1 4 9】



50

表題化合物(31 mg)を、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(3-メチルブタン-2-イル)プロパンアミド[実施例23、工程iii]から、実施例20、工程v)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 592.3 (計算値 = 592.3499) (MultiMode+)

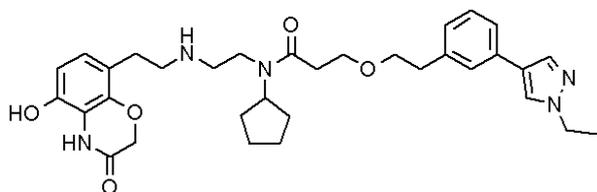
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 2.96 (m, 4H), 2.89 - 2.82 (m, 4H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

【0244】

実施例24

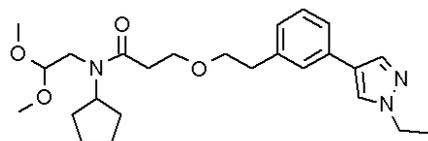
N-シクロペンチル-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化150】



工程i) N-シクロペンチル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化151】



副題化合物(138 mg)を、3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例23 工程ii]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロペンタンアミン[製造例9]から、実施例18、工程iii)に記載された方法に準じる方法を使用して、反応時間を1時間に延長して製造した。

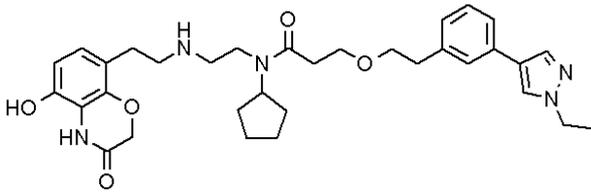
MS [M+H-MeOH]⁺ = 412 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56および4.37 (2x t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.35および3.22 (2x d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 8H), 1.47 (t, J = 7.3 Hz, 3H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0245】

工程ii) N-シクロペンチル-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 5 2】



表題化合物 (53 mg) を、N - シクロペンチル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 24、工程 i)] から、実施例 20、工程 v) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

10

MS [M+H]⁺ = 590.3 (計算値 = 590.3342) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.48 - 1.36 (m, 2H)

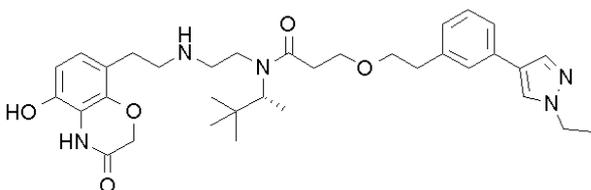
20

【0 2 4 6】

実施例 2 5

(R) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

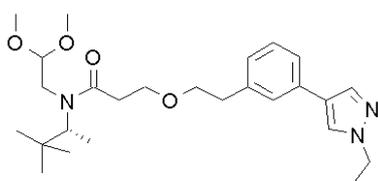
【化 1 5 3】



30

工程 i) (R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 1 5 4】



40

3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 23、工程 ii)] (115 mg) および D I P E A (0.349 mL) の D M F (3 mL) 溶液に、H A T U (183 mg) を添加し、混合物を環境温度で 10 分間攪拌した。この溶液に (R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン (83 mg、製造例 8) を添加し、反応混合物を環境温度で 4 時間攪拌した。H A T U (144 mg) および (R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - アミン (90 mg) を添加し、混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機物を水、次いで塩水で十分に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生

50

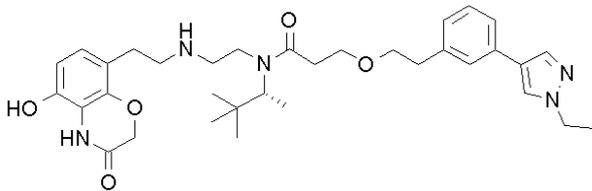
成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 25 - 30% 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、表題化合物(130 mg)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.97および7.96 (2x s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.23および7.22 (2x t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.65および4.45 (2x t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.80 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 4H), 3.35および2.79 (2x s, 6H), 3.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H); 回轉異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0247】

工程 ii) (R) - N - (3,3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化155】



表題化合物(33 mg)を、(R) - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - N - (3,3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 25、工程 i)]から、実施例 20、工程 v)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606.3$ (計算値 = 606.3655) (MultiMode+)

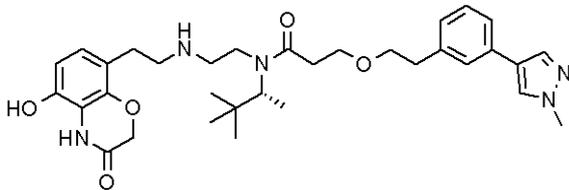
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.598 (s, 1H), 4.596 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 4H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.15 - 2.94 (m, 4H), 2.89 - 2.74 (m, 5H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 1.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H)

【0248】

実施例 26

(R) - N - (3,3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化156】



工程 i) (R) - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - N - (3,3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

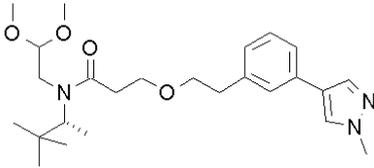
10

20

30

40

【化 1 5 7】



表題化合物 (415 mg) を、(3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例 2 a 工程 i) から、実施例 2 4、工程 i) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

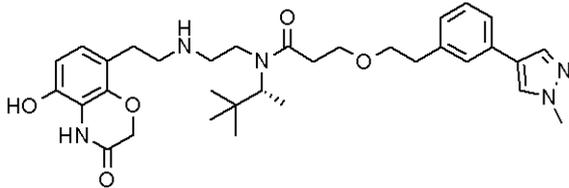
MS [M+H-MeOH]⁺ = 414 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.92 および 7.91 (2 x s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.23 および 7.22 (2 x t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.65 および 4.45 (2 x t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.38 - 3.24 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H); 回転異性体の ~ 3 : 1 混合物が観察される。

【0 2 4 9】

工程 ii) (R) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 5 8】



表題化合物 (81 mg) を、(R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - (3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 2 6、工程 i)] から、実施例 2 0、工程 v) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 592.3 (計算値 = 592.3499) (MultiMode+)

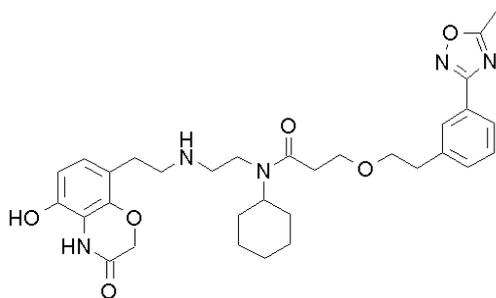
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.595 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 5H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.15 - 2.93 (m, 4H), 2.89 - 2.74 (m, 5H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H)

【0 2 5 0】

実施例 2 7

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

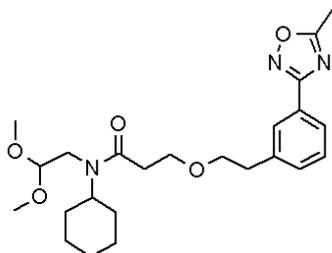
【化 1 5 9】



10

工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

【化 1 6 0】



20

副題化合物 (1 0 0 mg) を、実施例 1 1 工程 ii) に記載された方法に準じる方法を使用して、1, 1, 1 - トリメトキシエタンを使用して製造した。p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 mg) 添加後、反応を 1 2 0 で 3 0 分間加熱した。粗生成物を 4 0 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を得た。

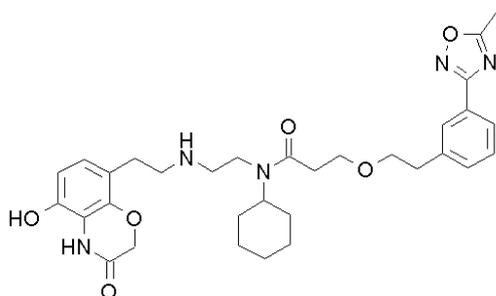
MS [M+H-MeOH]⁺ = 414 (MultiMode+)

【 0 2 5 1】

工程 ii) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

30

【化 1 6 1】



40

p - トルエンスルホン酸一水和物 (5 5 . 5 mg) を、N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド [実施例 2 7 、 工程 i)] (1 0 0 mg) の T H F (3 mL) 溶液に添加し、2 0 分間撹拌した。8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (5 4 . 9 mg) を N M P (3 mL) 、水 (0 . 3 mL) および重炭酸ナトリウム (4 7 . 1 mg) 中で 2 0 分間撹拌し、その後 T H F 溶液に添加した。合わせた溶液を 2 0 分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (9 5 mg) を添加した。混合物を 1 6 時間撹拌し、その後炭酸水素ナトリウム溶液で希

50

積し、DCMで3回抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去し、真空。残留物を、溶離剤として水性0.1%トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用するPhenomenex Geminiカラムの分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(40mg)。

MS [M+H]⁺ = 592.3 (計算値 = 592.3135) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 4H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.47 - 1.24 (m, 4H), 1.17 - 1.06 (m, 1H)

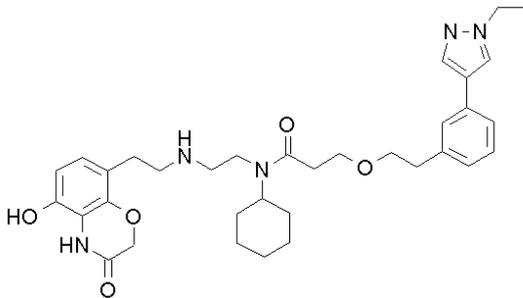
10

【0252】

実施例 28

N-シクロヘキシル-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド

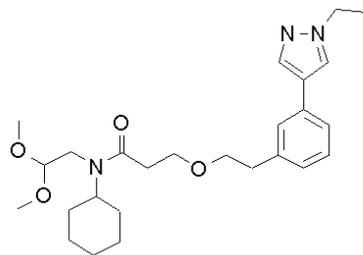
【化162】



20

工程 i) N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化163】



30

副題化合物(1.11g)を、実施例1 工程 i)に記載された方法に準じる方法を使用して、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用して製造した。反応を100℃で25分間加熱した。粗生成物を60%酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。

40

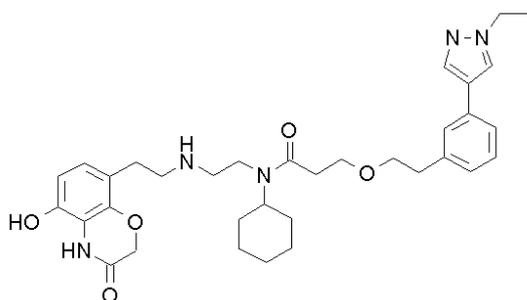
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16および8.15 (2×s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 4.46および4.36 (2×t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 - 3.89および3.63 - 3.53 (2×m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.30および3.19 (2×d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 0.98 (m, 11H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

【0253】

工程 ii) N-シクロヘキシル-3-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-

50

ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド
【化164】



10

N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 28、工程 i)](374 mg)の THF (3 mL) 溶液に、p - トルエン(toulene)スルホン酸一水和物(202 mg)を添加し、混合物を 20 分間攪拌して、アルデヒドを形成させた。8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン - 3(4 H) - オンヒドロクロライド(200 mg)を NMP (3.00 mL)、水(0.3 mL)および重炭酸ナトリウム(172 mg)中で 20 分間攪拌し、その後アルデヒド溶液に添加し、得られた混合物を 20 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(346 mg)を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、DCMで 3 回抽出した。貯めた有機物を硫酸ナトリウムおよび溶媒で乾燥させた。残留物を溶離剤として水性 0.1%トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用するPhenomenex Geminiカラムの分取 HPLCで精製した。生成物を溶離剤として 6% MeOH / DCMを使用するシリカで再精製して、表題化合物を得た(150 mg)。

20

MS [M+H]⁺ = 604.2 (計算値 = 604.3499)(MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 5H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 3H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.46 - 1.25 (m, 4H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)。

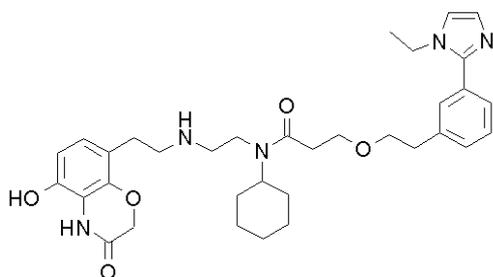
30

【0254】

実施例 29

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

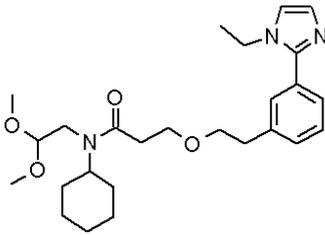
【化165】



40

工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2,2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 1 6 6】



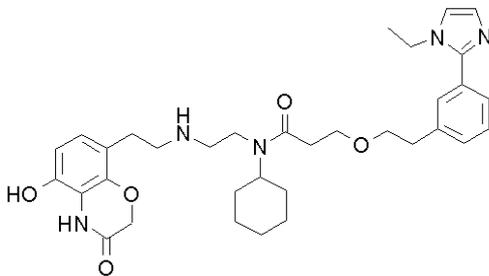
チルアミン(70%水溶液、0.526 mL)、続いてオキサールアルデヒド(40%水溶液、0.889 mL)および酢酸アンモニウム(473 mg)を、攪拌しているN-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-ホルミルフェネトキシ)プロパンアミド[実施例10、工程ii)](400 mg)のメタノール(3 mL)溶液に添加した。混合物を36時間攪拌した。DCMを添加し、混合物を水で希釈した。揮発物を真空下で除去し、粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配50% - 100%酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、副題化合物を得た(98 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.54および4.39 (2×t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.06 - 3.98および3.70 - 3.62 (2×m, 1H), 4.06 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 4H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 1.82 - 1.02 (m, 10H), 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

【0255】

工程ii) N-シクロヘキシル-3-(3-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 6 7】



表題化合物(98 mg)を、N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例29、工程i)]から、実施例27 工程ii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。THF溶液を9時間攪拌し、その後NMP溶液を添加した。反応混合物をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド後4時間攪拌した。

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 604.2$ (計算値 = 604.3499) (MultiMode+)

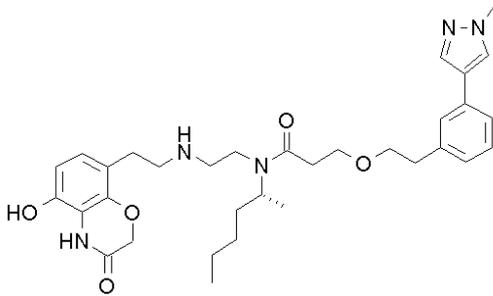
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 4H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 5H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.52 - 1.26 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 1H)。

【0256】

実施例30

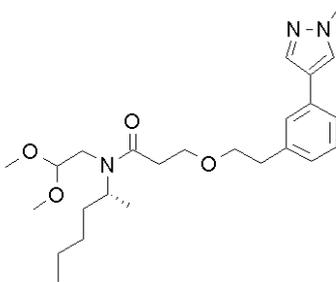
(R)-N-(ヘキサン-2-イル)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4

- ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩
【化 1 6 8】



10

工程 i) (R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - (ヘキサン - 2 - イル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド
【化 1 6 9】



20

副題化合物 (234 mg) を、製造例 3 工程 iii) に記載された方法に準じる方法を使用して、3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸 [実施例 2 a、工程 i)] および (R) - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)ヘキサン - 2 - アミン [製造例 1 3] から製造し、反応混合物を 2 時間攪拌した。使用した溶出勾配は 30 - 50 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液であった。

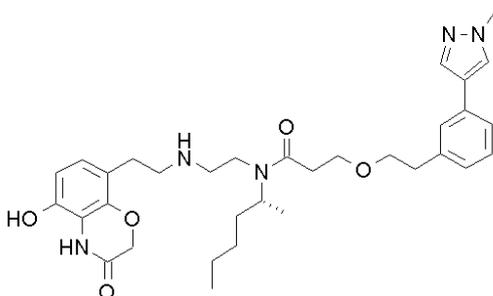
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.69 - 4.63 および 4.41 - 4.37 (m, 1H), 4.38 - 4.31 および 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 6H), 3.33 - 3.25 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 1.59 - 1.12 (m, 9H), 0.93 - 0.85 (m, 3H); 回転異性体の ~ 1 : 1 混合物が観察される。

30

【0 2 5 7】

工程 iv) (R) - N - (ヘキサン - 2 - イル) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩
【化 1 7 0】

40



50

表題化合物(150 mg)を、(R)-N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(ヘキサン-2-イル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例30、工程i)]から、実施例27 工程ii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。THF溶液を2時間攪拌し、その後NMP溶液を添加した。混合物をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド添加後一夜攪拌し、次いで水で希釈した。

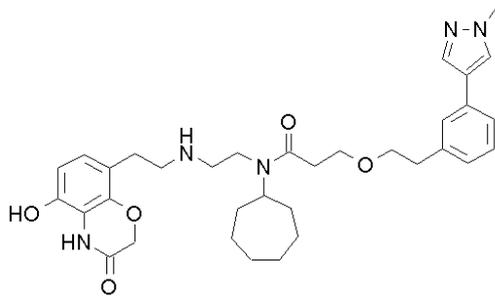
MS [M+H]⁺ = 592.3 (計算値 = 592.3499)(MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 4H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.07 (m, 7H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0258】

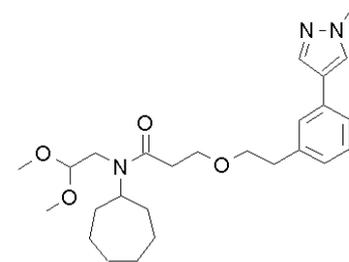
実施例31

N-シクロヘプチル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩【化171】



工程i) N-シクロヘプチル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化172】



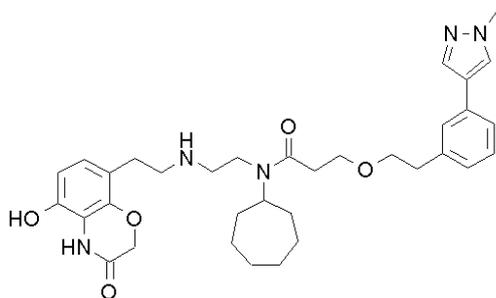
副題化合物(1.2 g)を、3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例2a、工程i)]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘプタンアミン[製造例6]から、製造例3 工程iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造し、使用した溶出勾配は50-80%酢酸エチルのイソヘキサン溶液であった。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.10および8.09 (2×s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 4.51および4.39 (2×t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.86 - 3.66 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.30および3.16 (2×d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 1.79 - 1.23 (m, 12H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

【0259】

工程 ii) N - シクロヘブチル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 1 7 3】



10

表題化合物 (270 mg) を、N - シクロヘブチル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド [実施例 3 1、工程 i)] から、実施例 2 7 工程 ii) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。混合物をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド添加後 2 時間撹拌した。

MS [M+H]⁺ = 604.2 (計算値 = 604.3499) (MultiMode+)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 1.82 - 1.37 (m, 12H)。

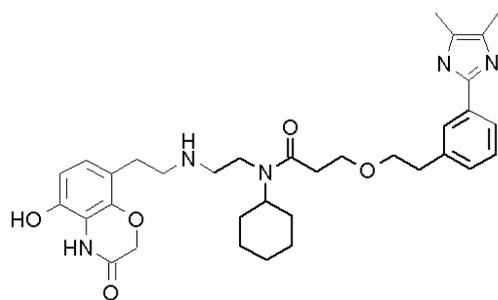
20

【0 2 6 0】

実施例 3 2

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) プロパンアミド

【化 1 7 4】

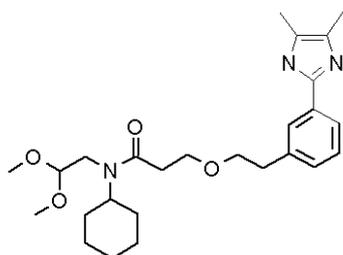


30

工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (4, 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

40

【化 1 7 5】



50

N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - ホルミルフェネトキシ) プロパンアミド [実施例 1 0 、 工程 ii] (4 5 0 mg) の M e O H (3 mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (5 3 2 mg) およびピアセチル (0 . 5 0 2 mL) を添加した。一夜攪拌し、その後反応を水添加により後処理し、それを D C M を使用して抽出した。溶媒を除去し、有機相を形成させ、溶離剤として 3 % M e O H / D C M を使用するシリカで精製して、副題化合物 (4 1 6 mg) を油状物として得た。

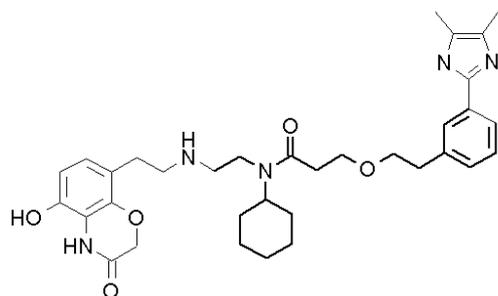
MS [M+H]⁺ = 458 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 44.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.45 および 4.36 (2 × t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 および 3.64 - 3.53 (2 × m, 1H) 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.38 および 3.29 (2 × d, J = 5.7 Hz, 2H) 3.37 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 0.93 (m, 9H)。

10

【 0 2 6 1 】

工程 ii) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (4 , 5 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) プロパンアミド
【 化 1 7 6 】



20

表題化合物 (1 2 0 mg) を、N - シクロヘキシル - 3 - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エトキシ) - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) プロパンアミド [実施例 3 2 、 工程 i] から、実施例 2 7 工程 iii) に記載された方法に準じる方法を使用して製造し、そして溶離剤として 5 % M e O H / 1 % N H ₃ / D C M を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで再精製した。

30

MS [M+H]⁺ = 604.3 (計算値 = 604.3499) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 - 6.41 (m, 1H), 4.54 および 4.50 (s, 2H), 4.15 - 4.06 および 3.68 - 3.59 (2 × m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.52 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.16 (m, 5H), 1.15 - 1.02 (m, 1H)

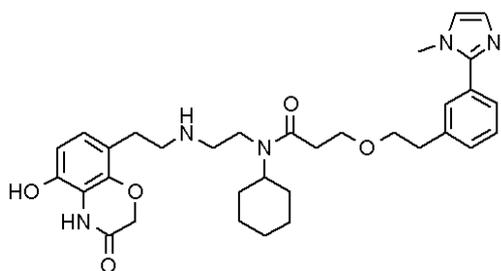
【 0 2 6 2 】

実施例 3 3

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

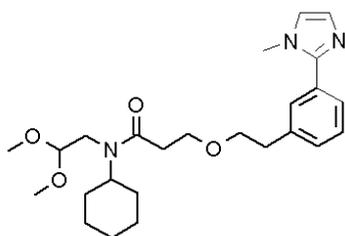
40

【化 1 7 7】



工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド 10

【化 1 7 8】



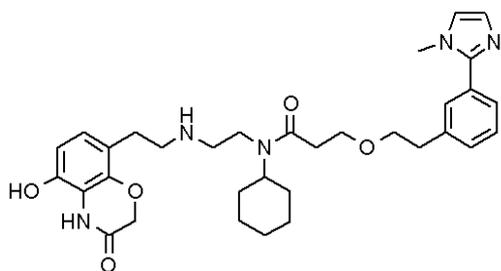
表題化合物 (2 3 1 mg) を、メチルアミンおよび N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - ホルミルフェネトキシ) プロパンアミド [実施例 1 0 工程 ii] から、実施例 2 8 工程 i) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。粗生成物を酢酸エチル、続いて 2 . 5 % M e O H / D C M を使用するシリカで精製した。 20

MS [M + H - MeOH] + = 412 (MultiMode+)

【 0 2 6 3】

工程 ii) N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) エチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド

【化 1 7 9】



N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェネトキシ) プロパンアミド [実施例 3 3 、 工程 i)] (2 3 1 mg) の D C M (3 mL) 溶液に、p - トルエン (toluene) スルホン酸一水和物 (2 9 7 mg) を添加し、1 時間攪拌してアルデヒドを形成させた。8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド (1 2 7 mg) および重炭酸ナトリウム (1 8 4 mg) の水 (0 . 3 mL) および N M P (3 mL) 溶液を 2 0 分間攪拌し、その後アルデヒド溶液に添加し、得られた混合物を 2 0 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2 2 1 mg) を添加した。反応混合物を 1 6 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、反応混合物を D C M で 3 回抽出した。貯めた有機物を濃縮した。粗生成物を溶離剤として水性 0 . 1 % トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液の勾配を使用する逆相分取 H P L C - Gemini カラムで精製し、6 % M e O H / 1 % N H 3 / D C M を使用するシリカで再精製して、表題化合物 (9 0 mg) を固体として得た。 40

。

MS [M+H]⁺ = 590.3 (計算値 = 590.3342) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 8H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 6H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 3H), 1.57 - 1.22 (m, 4H), 1.18 - 1.03 (m, 1H)。

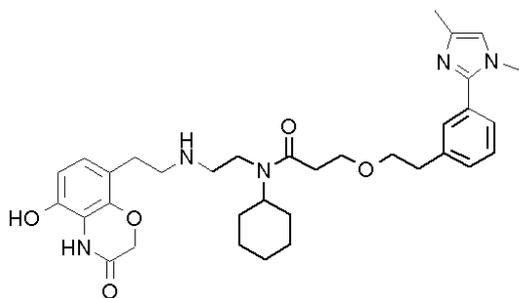
【0264】

実施例 34

N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド

10

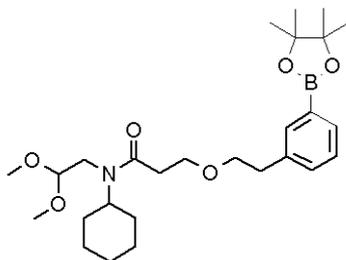
【化180】



20

工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化181】



30

1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.095 g)および1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体(0.138 g)を、乾燥ジメチルスルホキシド(5.97 mL)中、窒素下で10分間攪拌した。酢酸カリウム(0.998 g)、乾燥ジメチルスルホキシド(5.97 mL)に溶解した3 - (3 - プロモフェネトキシ) - N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル)プロパンアミド[製造例3](1.5 g)および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)(1.145 g)を添加し、反応混合物を80

40

で15時間加熱した。酢酸エチルを冷却した反応混合物に添加し、それを3回水、2回塩水で洗浄し、硫酸塩で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。残留物を20% - 100%酢酸エチル/イソヘキサン勾配を使用するシリカで精製して、副題化合物(1.489 g)を油状物として得た。

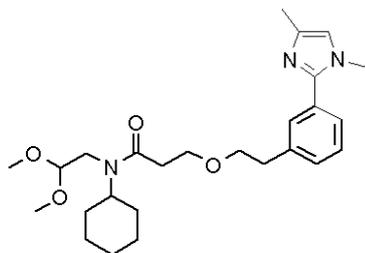
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 4.62および4.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.12および3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.38および3.30 (2x d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.00 (m, 5H), 1.34 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)

【0265】

50

工程 ii) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化 1 8 2】



10

N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 3 4、工程 i)](3 9 0 mg)、炭酸カリウム(2 2 0 mg)、Pd(P h₃P)₄(4 6 mg)および 2 - ブロモ - 1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール(2 7 9 mg)の Me O H (3 mL) 溶液をマイクロ波バイアルに入れ、窒素を通気し、密閉した。バイアルを、Discover マイクロ波で 1 2 0 で 3 0 分間加熱した。冷却後、反応および濾液を D C M で洗浄した。揮発物を除き、残留物を 2 0 % - 1 0 0 % E t O A c / イソヘキサン勾配を使用するシリカで精製して、副題化合物を得た(3 5 8 mg)。

MS [M+H]⁺ = 458 (MultiMode+)

20

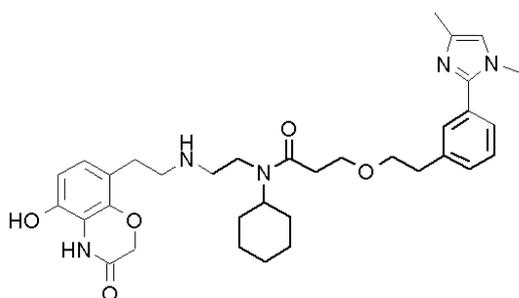
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.61および4.37 (2xt, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.16および3.61 - 3.51 (2xm, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.37および3.29 (2xd, J = 4.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.05 (m, 8H); 回転異性体の ~ 2 : 1 混合物が観察される。

【0 2 6 6】

工程 iii) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミド

30

【化 1 8 3】



40

N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 3 4、工程 i)](3 5 8 mg)の D C M (3 mL) 溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物(4 0 6 mg)を添加し、1 時間攪拌して、アルデヒドを形成させた。8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3 (4 H) - オンヒドロクロライド(1 7 4 mg)を、N M P (3 mL)および水(0.3 mL)中、重炭酸ナトリウム(2 5 1 mg)を添加しながら攪拌し、6 0 分間攪拌し、その後アルデヒド溶液に添加した。得られた混合物を 2 0 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(3 0 1 mg)を添加した。反応混合物を 1 6 時間攪拌した。D C M を添加し、混合物を水で洗浄し、真空で濃縮した。残留物を逆相分取 H P L C - Geminiカラム、0.1% T F A 水性 / アセトニトリル溶離剤で精

50

製し、5% MeOH / DCM / 1% NH₃ 水性を使用するシリカで再精製して、表題化合物を得た(122 mg)。

MS [M+H]⁺ = 604.3 (計算値 = 604.3499) (MultiMode+)

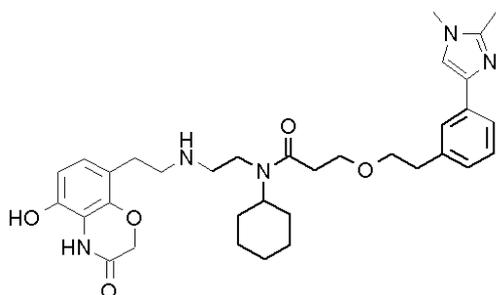
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.43 - 6.40 (m, 1H), 4.52および4.49 (s, 2H), 4.18 - 4.06および3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.64および3.63 (2 × s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 6H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.17および2.17 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.24 (m, 5H), 1.18 - 1.04 (m, 1H)

【0267】

実施例 35

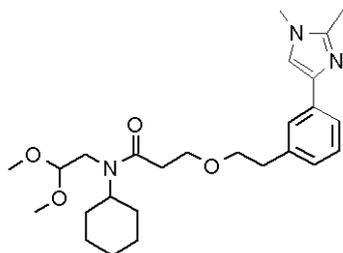
N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化184】



工程 i) N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化185】



N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 34 工程 i)](360 mg)、炭酸カリウム(203 mg)、Pd(PPh₃)₄(42.5 mg) および 4 - ブロモ - 1, 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール(193 mg)の MeOH (3 mL) 溶液をマイクロ波バイアルに入れ、窒素を通気し、密閉した。反応混合物を Discover マイクロ波中で 120 で 20 分間加熱した。冷却後、混合物を濾過し、濾液を DCM で洗浄した。揮発物を除き、残留物を 50% - 100% EtOAc / イソヘキサン、次いで 5% MeOH / DCM を使用するシリカで精製して、副題化合物を得た(250 mg)。

MS [M+H-MeOH]⁺ = 426 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.61および7.59 (2 × s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 4.62および4.37 (2 × t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.17および3.62 - 3.52 (2 × m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37および3.29 (2 × d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 2

10

20

30

40

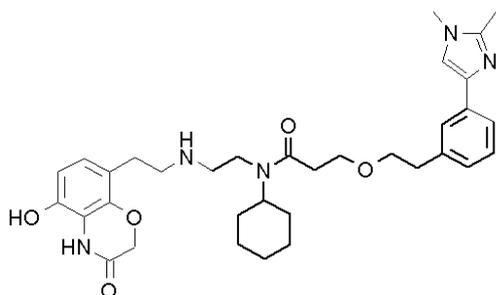
50

H), 1.73 - 1.60 (m, 3H), 1.54 - 1.22 (m, 4H), 1.15 - 1.01 (m, 1H); 回転異性体の ~ 2 : 1 混合物が観察される。

【0268】

工程 ii) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化186】



10

N - シクロヘキシル - N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 35 工程 i)](250 mg)のDCM(3 mL)溶液に、p - トルエンスルホン酸一水和物(312 mg)を添加し、1時間攪拌して、アルデヒドを形成させた。8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 3(4 H) - オンヒドロクロライド(134 mg)および重炭酸ナトリウム(193 mg)をNMP(3 mL)溶液および水(0.3 mL)中で攪拌し、60分間攪拌し、その後アルデヒド溶液に添加した。溶液を20分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(232 mg)を添加した。反応混合物を16時間攪拌した。DCMを添加し、混合物を水で洗浄し、濃縮した。残留物を逆相分取HPLC - Sunfireカラム、0.1% TFA水性/アセトニトリル溶離剤で精製して、表題化合物を得た(164 mg)。

20

MS [M+H]⁺ = 604.3 (計算値 = 604.3499)(MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 5H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.50 - 1.26 (m, 4H), 1.19 - 1.06 (m, 1H)。

30

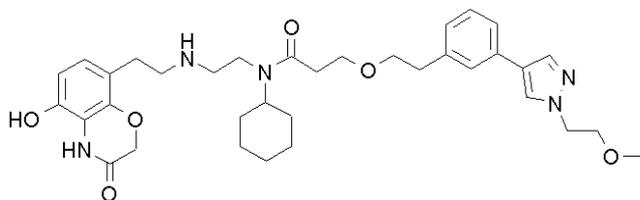
【0269】

実施例 36

N - シクロヘキシル - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル) - 3 - (3 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

40

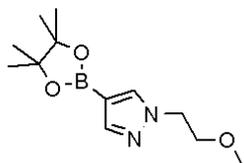
【化187】



工程 i) 1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

50

【化 1 8 8】



副題化合物(732 mg)を、1-ブロモ-2-メトキシエタンから、実施例20 工程 i)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 253 (MultiMode+)

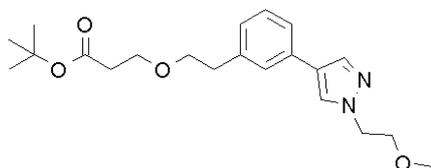
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.32 (d, J = 4.0 Hz, 12H)

10

【0 2 7 0】

工程 ii) tert-ブチル 3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート

【化 1 8 9】



副題化合物(834 mg)を、tert-ブチル 3-(3-プロモフェネトキシ)プロパノエート[製造例3、工程 i)]および1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから、実施例18、工程 i)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H-C₄H₈]⁺ = 319 (MultiMode+)

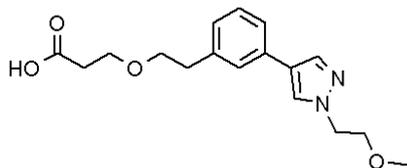
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

20

【0 2 7 1】

工程 iii) 3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化 1 9 0】



副題化合物(1.34 g)を、tert-ブチル 3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパノエート[実施例36 工程 ii)]から、実施例4、工程 iv)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

40

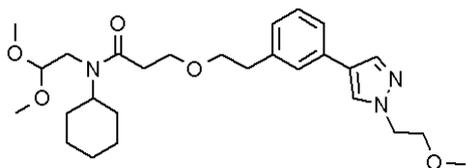
MS [M+H]⁺ = 319 (MultiMode+)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 2.93 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H)

【0 2 7 2】

工程 iv) N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化191】



副題化合物(267mg)を、3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパン酸[実施例36 工程ii)]およびN-(2,2-ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミンから、実施例18、工程iii)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

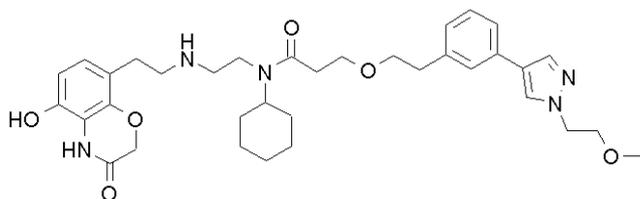
MS [M+H-MeOH]⁺ = 456 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.95 (s, 1H), 7.81および7.80 (2×s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23および7.22 (2×t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52および4.36 (2×t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.04 - 3.95および3.69 - 3.60 (2×m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.34および3.25 (2×d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 1.93 - 0.99 (m, 10H); 回転異性体の~1:1混合物が観察される。

【0273】

工程v) N-シクロヘキシル-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)-3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化192】



表題化合物(60mg)を、N-シクロヘキシル-N-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例36 工程iii)]から、実施例20、工程v)に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 634.3 (計算値 = 634.3604) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.29 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 7H), 3.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.58 (m, 5H), 1.48 - 1.22 (m, 4H), 1.19 - 1.04 (m, 1H)

【0274】

実施例37

N-シクロヘキシル-3-(3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネトキシ)-N-(2-(2-(5-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

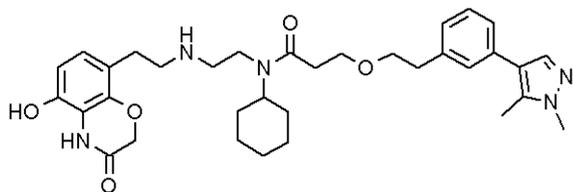
10

20

30

40

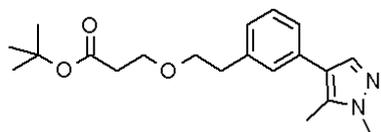
【化193】



工程 i) tert - ブチル 3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
フェネトキシ)プロパノエート

【化194】

10



副題化合物 (8 0 4 mg) を、 tert - ブチル 3 - (3 - プロモフェネトキシ)プロパノエート [製造例 3 、 工程 i] および 1 - 1 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール から、 実施例 1 8 、 工程 i) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H-C₄H₈]⁺ = 289 (MultiMode+)

20

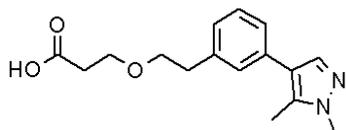
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.54 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (q, 4H), 2.91 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

【0275】

工程 ii) 3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸

【化195】

30



副題化合物 (9 6 0 mg) を、 tert - ブチル 3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパノエート [実施例 3 7 工程 i)] から、 実施例 4 、 工程 iv) に記載された方法に準じる方法を使用して製造した。

MS [M+H]⁺ = 289 (MultiMode+)

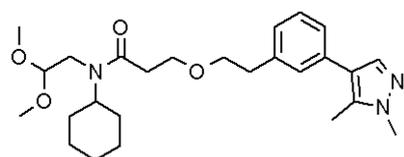
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.46 (s, 3H)

【0276】

40

工程 iii) N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド

【化196】



3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパン酸 [実施例 3 7 工程 ii)] (0 . 3 g) および DIPEA (0 . 5 4 5 mL) の DMF (4 mL) 溶液に、

50

H A T U (0 . 4 7 5 g) を添加し、混合物を環境温度で 1 0 分間攪拌した。この溶液に N - (2 , 2 - ジメトキシエチル)シクロヘキサンアミン(0 . 2 1 4 g) を添加し、反応混合物を環境温度で 2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(2 × 1 0 0 mL) で抽出した。有機物を水、次いで塩水で十分に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出勾配 2 0 - 7 0 % 酢酸エチルのイソヘキサン溶液)で精製して、表題化合物(0 . 1 8 5 g) を油状物として得た。

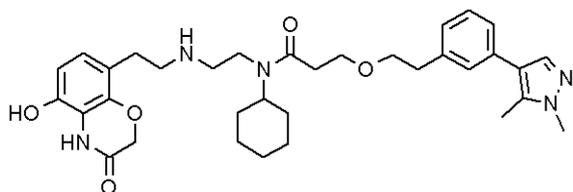
MS [M+H-MeOH]⁺ = 426 (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.54 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (dt, 2H), 3.70 (dt, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.37 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.53 - 1.19 (m, 5H), 1.14 - 1.02 (m, 1H)。

【 0 2 7 7 】

工程 iv) N - シクロヘキシル - 3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ) - N - (2 - (2 - (5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 8 - イル)エチルアミノ)エチル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【 化 1 9 7 】



p - トルエンスルホン酸一水和物(0 . 3 0 8 g) を、N - シクロヘキシル - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 3 - (3 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェネトキシ)プロパンアミド[実施例 3 7 工程 iii)](0 . 1 8 5 g) の D C M (1 0 mL) 溶液に、2 5 で一度に添加した。得られた混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌した。この混合物に、飽和重炭酸ナトリウム溶液(3 mL) を添加し、混合物を 3 . 5 時間激しく攪拌し、相分離カートリッジを通して、水を除いた。濾液を蒸発乾固した。残留物を N M P (2 mL) に溶解し、氷冷した、予め製造した 2 0 分間攪拌してある 8 - (2 - アミノエチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 H - ベンゾ[b][1 , 4]オキサジン - 3 (4 H) - オン・ヒドロクロライド(0 . 1 1 9 g)、重炭酸ナトリウム(0 . 0 4 1 g) および水(0 . 5 mL) の N M P (5 mL) 溶液に添加した。この混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0 . 1 2 9 g) を添加し、得られた混合物を室温にし、2 5 で 1 7 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(2 0 0 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で十分に洗浄し、その後乾燥させ(N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、溶離剤として水性 0 . 1 % トリフルオロ酢酸のメタノール溶液の 6 5 - 3 0 % 勾配を使用する Phenomenex Gemini カラムの分取 H P L C で精製して、表題化合物を得た(3 8 mg)。

MS [M+H]⁺ = 604 (計算値 = 604) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.50 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.78 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.47 - 1.25 (m, 4H), 1.18 - 1.06 (m, 1H)

【 0 2 7 8 】

生物学的アッセイ

アドレナリン 2 仲介 c A M P 産生

細胞調製

H 2 9 2 細胞を、10%(v/v)のFBS(ウシ胎児血清)および2mMのL-グルタミン含有RPMI培地で、225cm²のflasksインキュベータで37℃、5%CO₂で増殖させた。

【0279】

実験方法

附着H292細胞をAccutaseTM細胞剥離液で15分間の処理により組織倍油フラスコから除去した。フラスコを加湿インキュベータで37℃、5%CO₂で15分間インキュベートした。脱着細胞を、RPMI培地(10%(v/v)FBSおよび2mMのL-グルタミン含有)中に0.05×10⁶細胞/mLで再懸濁した。100μL中の5000個の細胞を、組織培養処理した96ウェルのプレートの各ウェルに加えて、細胞を、加湿インキュベータで37℃、5%CO₂で一夜インキュベートした。培養培地を除去し、アッセイ緩衝液100μLで2回洗浄して、アッセイ緩衝液50μL(10mM HEPES pH7.4および5mMグルコース含有HBS溶液)で置き換えた。細胞を室温で20分間静置して、その時間の後で、25μLのロリプラム(2.4%(v/v)のジメチルスルホキシドを含有しているアッセイ緩衝液の中で製造した1.2mM)を加えた。細胞をロリプラムと10分間インキュベートして、その後、試験化合物を加え、細胞を室温で60分間インキュベートした。アッセイにおける最終のロリプラム濃度は300μMであって、最終の媒体濃度は1.6%(v/v)のジメチルスルホキシドであった。上清を除去し、アッセイ緩衝液100μLで一回洗浄して、溶解緩衝液50μLで置き換えることにより、反応を停止した。細胞単層を-80℃で30分間(または一夜)冷凍した。

【0280】

AlphaScreenTMによるcAMP検出

細胞溶解物の中のcAMP(サイクリックアデノシンリン酸)の濃度を、AlphaScreenTM方法論を用いて測定した。凍結細胞プレートをプレート振盪機上で20分間解凍し、次いで、細胞溶解物10μLを96ウェルの白色プレートに移した。ビオチニル化cAMPとプレインキュベートした混合AlphaScreenTM検出ビーズの40μLを、各ウェルに加えて、プレートを暗所室温で10時間インキュベートした。EnVision分光光度計(Perkin-Elmer Inc.)を用い、メーカー推奨のセッティングでAlphaScreenTMシグナルを測定した。cAMPの濃度は、標準cAMP濃度を使用した同一実験において決定した校正曲線を参照して決定した。アゴニストに対する濃度応答曲線を構築して、データを4パラメーターロジスティック方程式に当て嵌めて、pEC₅₀および固有活性の両方を測定した。固有活性は、各実験においてホルモテロールについて測定された最大活性に対する画分として表された。本発明の化合物の結果を下の表1に示す。

【0281】

選択性アッセイアドレナリン 1D膜調製

遺伝子組換えヒト 1_D受容体を発現しているヒト胚腎臓293(HEK293)の細胞から細胞膜を調製した。これらを、アッセイ緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、0.1%ゼラチン、pH7.4)の中で希釈して、最大および最小の特異的結合の間に明らかな幅を与える細胞膜の最終濃度を提供した。

【0282】

実験方法

アッセイを、U底の96ウェルのポリプロピレンプレートの中で実施した。10μLの[³H]-プラゾシン(0.3nMの最終濃度)および10μLの試験化合物(10倍の最終濃度)をそれぞれの試験ウェルに加えた。それぞれのアッセイプレートについて、10μLの媒体(アッセイ緩衝液中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)または10μLのBMY7378(10μMの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在で、[³H]-プラゾシン結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、100μL

の最終容積を達成した。プレート室温で2時間インキュベートして、次いで96ウェルプレートのTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中で1時間予浸されたPEIコーティングのGF/B濾過プレートで濾過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、pH7.4)での5回洗浄を4で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いで、Packardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-O(50 μ L)をそれぞれのウェルに加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコルを用いて測定した。

【0283】

平均最大結合量から平均NSBを差し引くことにより、総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他のウェルからの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 に対する百分率として表された。典型的には0.1nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-効果曲線($[^3\text{H}]$ -プラゾシン結合の阻害)を測定した。データを4パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを pIC_{50} ($[^3\text{H}]$ -プラゾシン結合の50%阻害を誘起する負の対数のモル濃度)として表した。結果を下記の表1に示す。

10

【0284】

アドレナリン性 1

細胞膜の調製

遺伝子組換えヒトアドレナリン性 1受容体含有している細胞膜を、Euroscreenから得た。これらを、アッセイ緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、120mM NaCl、0.1%ゼラチン、pH7.4)で希釈して、最大のおよび最小の特異的結合の間に明らかな幅を与える細胞膜の最終濃度を提供した。

20

【0285】

実験方法

アッセイをU底の96ウェルのポリプロピレンプレートの中で実施した。10 μ Lの $[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール(0.036nMの最終濃度)および10 μ Lの試験化合物(10倍の最終濃度)を、それぞれの試験ウェルに加えた。それぞれのアッセイプレートについて、10 μ Lの媒体(アッセイ緩衝液の中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)または10 μ Lのプロプラノロール(10 μ Mの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、 $[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、100 μ Lの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで、96ウェルのプレートのTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中で1時間予浸されたPEIコーティングのGF/B濾過プレートで濾過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、120mM NaCl、pH7.4)での5回洗浄を4で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いでPackardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-O(50 μ L)をそれぞれのウェルに加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコルを用いて測定した。

30

40

【0286】

平均最大結合から平均NSBを差し引くことにより総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他のウェルからの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 の百分率として表された。典型的には0.1nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線($[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合の阻害)を測定した。データを四パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを、 pIC_{50} ($[^{125}\text{I}]$ -ヨードシアノピンドロール結合の50%阻害を誘起している負の対数のモル濃度)として表した。結果を下記の表1に示す。

【0287】

ドーパミンD2

50

細胞膜の調製

遺伝子組換えヒトドパミンサブタイプD2受容体含有している細胞膜を、Perkin Elmerから得た。これらを、アッセイ緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、120mM NaCl、0.1%ゼラチン、pH7.4)で希釈して、最大のおよび最小の特異的結合の間に明らかな幅を与える細胞膜の最終濃度を提供した。

【0288】

実験方法

アッセイを、U底の96ウェルのポリプロピレンプレートの中で実施した。30 μ Lの[³H]-スピペロン(0.016nMの最終濃度)および30 μ Lの試験化合物(10倍の最終濃度)をそれぞれの試験ウェルに加えた。それぞれのアッセイプレートについて、30 μ Lの媒体(アッセイ緩衝液の中で10%(v/v)のDMSO;最大結合決定用)または30 μ Lのハロペリドール(10 μ Mの最終濃度;非特異的結合(NSB)決定用)の存在下で、[³H]-スピペロン結合のために8組のレプリケートを得た。次いで、細胞膜を加えて、300 μ Lの最終容積を達成した。プレートを室温で2時間インキュベートして、次いで、96ウェルのプレートTomtec細胞ハーベスターを用いて、アッセイ緩衝液の中に1時間予浸されたPEIコーティングのGF/B濾過プレートで濾過した。250 μ Lの洗浄緩衝液(50mM HEPES、1mM EDTA、120mM NaCl、pH7.4)での五回洗浄を4で実施して、非結合放射能を除去した。プレートを乾燥し、次いでPackardプレートシーラーを用いて下側からシールして、MicroScint-0(50 μ L)をそれぞれのウェルに加えた。プレートをシール(TopSeal A)して、フィルターに結合した放射能をシンチレーションカウンター(TopCount, Packard BioScience)で3分間の計測プロトコールを用いて、測定した。

10

20

【0289】

平均最大結合から平均NSBを差し引くことにより、総特異的結合(B_0)を測定した。NSB値を、全ての他のウェルからの値からまた差し引いた。これらのデータは、 B_0 の百分率として表された。典型的には0.1nM~10 μ Mの範囲の希釈系列を用いて、化合物濃度-作用曲線([³H]-スピペロン結合の阻害)を測定した。データを四パラメーターロジスティック方程式に当てはめて、化合物の力価を測定して、これを、 pIC_{50} ([³H]-スピペロン結合の50%阻害を誘起している負の対数のモル濃度)として表した。

【0290】

実施例の化合物の選択した代表例から得た結果を、下記表1に示す。

30

【表 6】

表 1

実施例番号	$\beta 2$ p E C ₅₀	$\beta 2$ 内在活性	$\alpha 1$ 結合 p I C ₅₀	$\beta 1$ 結合 p I C ₅₀	D 2 結合 p I C ₅₀
0 1 および 0 2	8.2	0.9 6	6.0	< 5.1	5.3
0 3	8.0	0.8 1	5.7	< 5.0	5.6
0 4	7.9	0.9 6	5.7	< 5.0	5.2
0 5	8.1	0.8 7	5.7	< 5.1	5.5
0 6	7.9	0.9 5	5.8	5.1	5.7
0 7	7.8	0.9 2	6.0	< 5.0	5.2
0 8	7.8	0.9 2	5.4	< 5.0	5.5
0 9	8.1	0.9 2	6.0	< 5.0	< 5.0
1 0	8.0	0.8 8	6.5	5.2	6.0
1 1	8.0	0.8 5	6.2	5.1	5.4
1 2	7.7	0.9 1	5.8	< 5.0	5.4
1 3	8.0	0.8 5	6.2	5.2	5.5
1 4	8.1	0.9 5	6.0	< 5.0	5.6
1 5	7.9	0.8 3	< 5.0	< 5.0	< 5.0
1 6	7.9	1.0 0	6.3	5.2	5.7
1 7	8.1	0.9 4	6.3	5.3	5.6
1 8	8.0	0.9 7	6.0	< 5.1	5.3
1 9	8.2	0.9 5	6.0	5.4	5.6
2 0	8.0	1.0 0	6.3	< 5.0	5.1
2 1	7.9	1.0 0	6.1	5.2	5.5
2 2	8.1	0.9 0	6.1	5.3	5.6
2 3	8.2	0.9 8	6.1	< 5.0	5.3
2 4	8.1	0.9 5	5.9	5.3	5.5
2 5	7.9	0.9 0	6.5	< 5.0	5.4
2 6	7.9	0.8 8	6.3	< 5.0	5.6
2 7	7.8	0.9 1	6.0	< 5.0	< 5.3
2 8	8.2	0.9 0	6.1	< 5.0	< 5.3
2 9	7.3	0.9 0	5.8	< 5.1	5.7
3 0	7.9	0.9 3	6.0	5.4	5.6
3 1	8.5	0.9 3	6.4	5.3	5.4
3 2	8.1	1.0 0	6.2	5.3	6.2
3 3	7.9	0.9 3	5.7	< 5.0	5.5
3 4	8.2	0.9 0	5.9	< 5.1	5.9
3 5	7.9	1.0 3	5.7	< 5.0	5.5
3 6	7.7	1.0 5	5.6	< 5.0	< 5.1
3 7	8.2	0.8 5	6.0	< 5.0	5.8

10

20

30

40

【 0 2 9 1 】

組み換えヒト酵素における C Y P 3 A 4 の阻害

P 4 5 0 アイソザイムである C Y P 3 A 4 とその対応するレダクターゼを共発現する大腸菌(E. coli)膜をCYPEX, Dundee, UKから購入した。D M S O (1 %)、ミダゾラム(2 .

50

5 mM)、NADPH (1 mM)、大腸菌が発現した3A4膜(5 pmol/ml)、および試験阻害剤ケトコナゾールを含む0.1 M リン酸緩衝液(37 °C でpH 7.4)中でインキュベートした。アッセイを、マイクロタイタープレートでTecan Genesisロボット・サンプル処理装置で行った。アッセイをNADPHの添加により開始し、試薬を混合し、プレートをブレインキュベートした。次いで、プレートを10分間、37 °C でインキュベートした。反応をMeOH(1:1)添加により停止させた。サンプルを遠心分離し、清潔なプレートに移し、Quattro Ultima質量分光計でLC-MS/MSで分析した。生成物(1'-ヒドロキシミダゾラム)の形成をモニターした。試験化合物について使用した濃度は、50 mM、15 mM、5 mM、1.5 mM、0.5 mMおよび0.15 mMであった。DMSO中の試験阻害剤の5 mM貯蔵液を、これらの濃度を達成するために使用した。ケトコナゾールを標準阻害剤として使用し、0.1 - 0.0003 mMでインキュベートした。反応率を、MS/MS面積単位を測定することにより計算した。データ解析を、該データをシュードHillプロットを使用し、そして自動化スプレッドシートを利用して線形化することにより行った。IC₅₀は、IC₅₀値が0.0015 mM ~ 0.004 mMの範囲であるならば許容されると見なされる、標準阻害剤ケトコナゾールに対するIC₅₀に沿って概算した。

【0292】

発現アッセイ

ダンキンハートレー系モルモット(納入時200 g ~ 300 g)を、指定の飼育会社から供給した。モルモットを頸椎脱臼により屠殺して、気管を摘出した。附着している結合組織を除去して、それぞれの気管を四つのリングに切断した。次いで、組織リングをアイソメトリックトランスデューサーに取り付けた。組織を洗浄して、それぞれのリングに1 gの力を加えた。全ての実験において、ペアードカーブデザインを用いた。1 μMのメタコリンのプライミング量を組織に加えた。次いで、組織を洗浄し(3回、洗浄間隔1分)、1 gの静止張力を再び加えて、組織を1時間静置させて、平衡した。次いで、組織を1 μMのメタコリンで収縮させて、安定な応答が得られたら、イソプレナリン(10⁻⁹ M ~ 10⁻⁵ M)に対する累積濃度応答曲線を構築した。次いで、組織を洗浄し(3回、洗浄間隔1分)で、1時間静置した。静置期間の最後に、組織を1 μMのメタコリンで収縮して、p[A]₅₀濃度の試験化合物を加えた。組織が最大弛緩に達すると、30 × p[A]₅₀濃度の試験化合物を加えた。組織応答がプラトーに達すると、10 μMのソタロールを浴に加えて、弛緩が2の仲介であったことを確認した。

それぞれの濃度のアゴニストにおいて生じた最大張力を測定する、ADInstruments chart5 for windowsソフトウェアを用いてデータを収集した。

【0293】

イソプレナリン累積濃度曲線のそれぞれの濃度について、メタコリンで誘導された収縮の%弛緩として応答を算出した。メタコリンで誘導された収縮の阻害百分率に対してlog₁₀[アゴニスト](M)の曲線をプロットした。次いで、これらのデータを非線形回帰曲線当てはめに当てはめた。それぞれの実験について、式：

【数1】

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

の4パラメーターロジスティック方程式を用いてE/[A]曲線のデータを当てはめた。Eおよび[A]は、それぞれ、薬理学的作用(%弛緩)およびアゴニストの濃度である；α、β、[A]₅₀およびmは、それぞれ、漸近線、ベースライン、位置および勾配のパラメーターである。それぞれのイソプレナリン曲線のp[A]₅₀およびIAを、この当てはめから測定して、組織が試験化合物について発現時間を測定するために使用可能であることを決定した。

【0294】

試験化合物のそれぞれのp[A]₅₀濃度について、応答を、メタコリンで誘導された収縮の%弛緩として算出した。結果を%弛緩対時間でプロットして、90%弛緩値に達する

のに要した時間を算出して、‘発現時間’として記録した。

30 × p[A]₅₀ 濃度の添加は、個別の組織内で最大の化合物の作用の測定を可能にした。この故に、p[A]₅₀ 濃度における最大の化合物作用の%を算出して、記録した。

【0295】

モルモット₂ 発現時間アッセイのデータから、効果が高いと発現時間が遅くなるように発現時間とアゴニストの効果が相関していることが示されている。この観察は、高い効果の化合物が極めて低濃度で低濃度で投与され、かかる化合物が気管組織を通る輸送のための濃度勾配が相対的に低くなるためと考えられる。Log(モルモット発現時間)とモルモット気管組織でのpEC₅₀の間のほぼ近似の相関関係が次の式に従い見られた：

$$\text{Log(発現時間)} = 0.38 \text{ pEC}_{50} - 1.89$$

【0296】

多くの化合物でヒトとモルモットの₂での効果が顕著に異なるため、種間での効果の差異は発現時間の差異に至ることが予測される。それ故に、観察されたモルモット発現時間からヒト発現時間を予測する際にこれを考慮に入れることは重要である。これは、効果および発現データがモルモット組織およびヒト組織の両方で入手可能なとき、小さな化合物群についてのヒト発現時間の良好な予測をもたらすことが判明している、次の式を使用して達成できる。

$$\text{Log(ヒト発現時間)} = \text{Log(モルモット発現時間)} + 0.38(\text{ヒト}_{2} \text{ pEC}_{50} - \text{GPT} \text{ pEC}_{50})$$

【0297】

麻酔モルモットにおける肺機能の評価

雄Dunkin-Hartleyモルモット(300 - 600 g)を秤量し、実験プロトコールに従い、媒体または適当な媒体中の化合物いずれかを、回復可能なガス麻酔(酸素中5%ハロタン)下に、気管内経路により投与した。投与後、動物に追加の酸素を投与し、完全に回復するまでモニターした。典型的に0.5 mL/kgの投与量を気管内経路に使用した。ED₈₀(ヒスタミンの気管支収縮作用の80%阻害を達成する化合物の投与量)を得るための用量応答試験において、動物に、化合物または媒体を、ヒスタミン投与2時間前に投与した。作用時間試験のために、化合物ED₈₀投与量または媒体を、ヒスタミン攻撃2時間~72時間前に投与した。

【0298】

試験化合物群は、投与量が異なる同じ化合物でも、一投与量の数種の化合物でもよい。モルモットをペントバルビトン(1 mL/kgの60 mg/mL溶液腹腔内)で、最初の気管支収縮剤投与の約30分前に麻酔した。気管にカニューレを挿入し(Portex静脈内カニューレ、200/300/070(オレンジ色)または200/300/060(黄色))、動物を、一定量呼吸器ポンプ(Harvard Rodent Ventilator model 683)で、60呼吸/分かつ5 mL/kgの1回換気量を使用して換気した。ヒスタミン投与または維持麻酔麻酔(0.1 mLのペントバルビトン溶液、60 mg/mL、必要に応じて)のために頸静脈にカニューレ挿入した(Portex静脈内カテーテル200/300/010(緑色))。

【0299】

次いで、気道抵抗を測定するために動物をFlexivent System (SCIREQ, Montreal, Canada)に移した。動物を、5 mL/kgの1回換気量で60回呼吸/分で換気した(擬似シヌソイド換気パターン)。2 - 3 cmH₂Oの呼吸終末陽圧を適用した。呼吸器抵抗を、Flexivent “snapshot” facility(1秒間、1 Hz周波数)を使用して測定した。安定なベースライン抵抗値が得られたら、動物にヒスタミンジヒドロクロライドを、頸部カテーテルを介して、約4分間隔で投与量を増やししながら(ヒスタミン; 0.5、1、2、3および5 μg/kg、i.v.)投与した。ヒスタミン各投与後に、ピーク抵抗値を記録した。

【0300】

抵抗に対する3回のベースライン値の平均を、各ヒスタミン投与直前に計算した。ヒスタミンの各投与について、ベースラインからの気道抵抗(cmH₂O.s/mL)の最大変化パーセントを計算した。

10

20

30

40

50

【数2】

$$\% \text{変化}R = \left(\frac{R_{\text{最大}} - R_{\text{ベースライン}}}{R_{\text{ベースライン}}} \right) \times 100$$

ヒスタミン各投与での抵抗の最大変化パーセントを処置群にわたり平均化した。

【0301】

化合物により生じた気管支保護パーセントを、ヒスタミンの各投与時に次の通り計算した：

【数3】

$$\% \text{気管支保護} = \frac{\% \text{変化}R_{\text{veh}} - \% \text{変化}R_{\text{cmpd}}}{\% \text{変化}R_{\text{veh}}}$$

10

(式中、%変化 R_{veh} は、媒体処置群における気道抵抗性の最大変化パーセントの平均である。)

【0302】

用量応答試験のために、80%気管支保護(ED_{80} 値)を生じる化合物濃度を計算した。 ED_{80} 値を、投与(通常5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ヒスタミン投与レベル)2時間後に80%気管支保護を生じる化合物濃度と定義した。この値を、4パラメータロジスティック曲線をデータにフィットさせ(Meansys, AstraZeneca proprietary programme)、次いで、本曲線パラメータを使用して次の通り ED_{80} を計算した：

20

【数4】

$$ED = K \left(\frac{y - y_{\min}}{y_{\max} - y} \right)^{1/n}$$

(式中、Kは50%気管支保護を生じる濃度であり、 y_{\max} および y_{\min} はシグモイド曲線の最大値および最小値であり、そしてnはHillスロープである。)。これらの4パラメータを、Meansysにより測定されたデータから計算した。EDはy%気管支保護に必要な投与量である。 ED_{80} を計算するために、yを80%と設定する。

【0303】

全作用時間を、化合物の等効力量を投与するために、 ED_{80} 投与量を使用して行う。化合物を、ヒスタミン攻撃前の種々の時点で投与した。モルモットを、肺機能測定終了後、約1.0mL ペントバルビトンナトリウム(Euthatal)の静脈内投与により麻酔した。

30

【0304】

ラットにおける薬物動態

適当な投与媒体を用いて、試験化合物の投与溶液を調製した。投与溶液中の化合物濃度を、アリコートの名目濃度の50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に希釈して、標準溶液およびこの濃度のQC標準液のデュプリケートの注入に対して校正することにより、アッセイした。化合物を、3匹の250~350gのラットの群に尾静脈の中にボラス静脈投与した(およそ1ml/kg)。経口投与では、2または3匹の動物の別個の群を強制経口投与した(3ml/kg)。投与量は、重量減少により推定された。投与前に動物を絶食させることは通常しなかったが、必要であれば、この影響を検討した。

40

【0305】

血液サンプル(0.25ml)を、尾静脈から1mlの注射器の中に採取して、EDTA含有試験管に移して、サンプル採取後すぐに遠心分離(13000rpmで5分間)して血漿を調製した後、-20で保存した。典型的な試料採取時刻は、2、4、8、15、30、60、120、180、240、300(分)、または終末半減期が正確に記述できるまでであった。

【0306】

検体の濃度を、定量的質量分光測定により血漿の中で測定した。標準および品質管理の原液を、メタノールの中で1mg/mlの濃度で調製した。段階希釈により製造された一定範

50

囲の標準およびQCの原液を、対照ラットの血漿(50 µl)に加えた。濃度の範囲は、ラット試料の中に存在する検体の濃度範囲をカバーした。標準液、QC、および試料は、有機溶媒50 µlおよび検体に密接に似るように選ばれた、内部標準物質を含有している有機溶媒100 µlを用いる液体抽出を受けた。次いで、試料を、繰り返しの反転により混合し、-20℃で少なくとも1時間保存して、3500 rpmで遠心機の中で20分間遠心分離した。それぞれの試料のアリコート(120 µl)を、LC-MS/MSを用いる分析のために移した。試験試料中に見い出された濃度の範囲を包含している標準および品質管理の試料は、名目濃度の25%以内であった。

【0307】

薬物動態学的データ解析は、WinNonlinを用いて達成された。標準的な非コンパートメント解析を用いて、Tmax、Cmax、Lambda z、t1/2 Lambda z、AUCall、AUCINF(観測値)、Cl(観測値)、Vs(観測値)のようなパラメーターを評価した。

10

【0308】

血漿タンパク質結合の測定

血漿タンパク質の結合の程度を、ヒト/動物血漿および水性緩衝液間の、37℃での平衡透析により決定し、血漿および緩衝液中の化合物濃度をHPLC-MS/MSにより決定した。

【0309】

方法

透析セル(分子量カットオフ5000)を水で濯ぎ、最低限1時間透析緩衝液に浸すことにより準備した。透析緩衝液は、等張緩衝化食塩水pH7.4であった。ジメチルスルホキシド中の化合物の貯蔵溶液を、0.5 mM濃度で調製した。

20

【0310】

化合物のDMSO貯蔵溶液を、血漿に、血漿1 mlあたり10 µlのDMSOの割合で添加した。これにより、5 µM濃度で各化合物を含む1% DMSOの血漿溶液を得た。次いで、透析セルを調製し、セルの半分を750 µlの透析緩衝液で満たし、セルの残り半分を750 µlの化合物の血漿溶液で満たした。調製したら、セルを密閉し、37℃のインキュベーターボックスに入れた。次いで、これらのセルを、最低限4時間回転させ、平衡化した。

30

【0311】

平衡後、500 µlの緩衝液サンプルを取り出し、HPLCバイアルに100 µlの血漿(6倍希釈血漿中のサンプル)と共に入れ、100 µlの血漿サンプルを取り出し、HPLCバイアルに500 µlの透析緩衝液(6倍希釈血漿中のサンプル)と共に入れた。

【0312】

次いで、サンプルをHPLC-MS/MSを使用して解析した。4点校正曲線を、貯蔵溶液を0.013 µM、0.05 µM、0.25 µMおよび1.25 µMの濃度に6倍希釈血漿で希釈することにより得て、それをこの順番で注入し、続いてサンプル、そして次に血漿サンプルを注入した。

40

【0313】

計算

サンプル中の化合物濃度を、校正曲線を自動的に計算し、検体中の化合物濃度を内挿する、MassLynx version 4.1ソフトウェア(Waters/Micromass製)を使用して決定した。血漿タンパク質結合は、次の式を使用して、血漿に結合した化合物のパーセント(結合%)として測定濃度から決定した；

【数5】

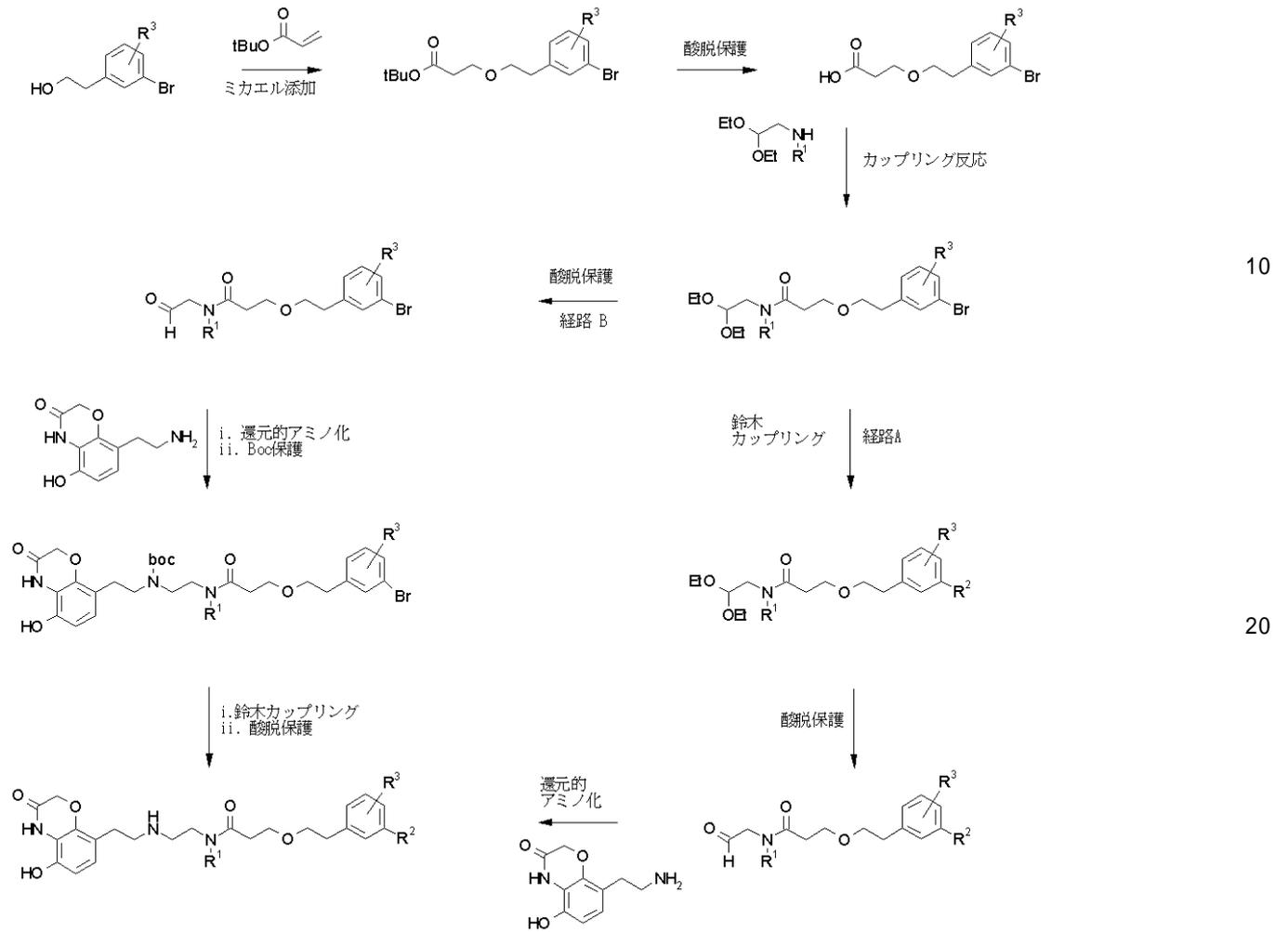
$$\text{結合\%} = 100 - 100 \left(\frac{1.05(6 * \text{血漿濃度} - 1.2 * \text{緩衝液濃度})}{1.05(6 * \text{血漿濃度} - 1.2 * \text{緩衝液濃度}) + 1.2 * \text{緩衝液濃度}} \right)$$

【0314】

50

合成経路 A および B

【化 1 9 8】



10

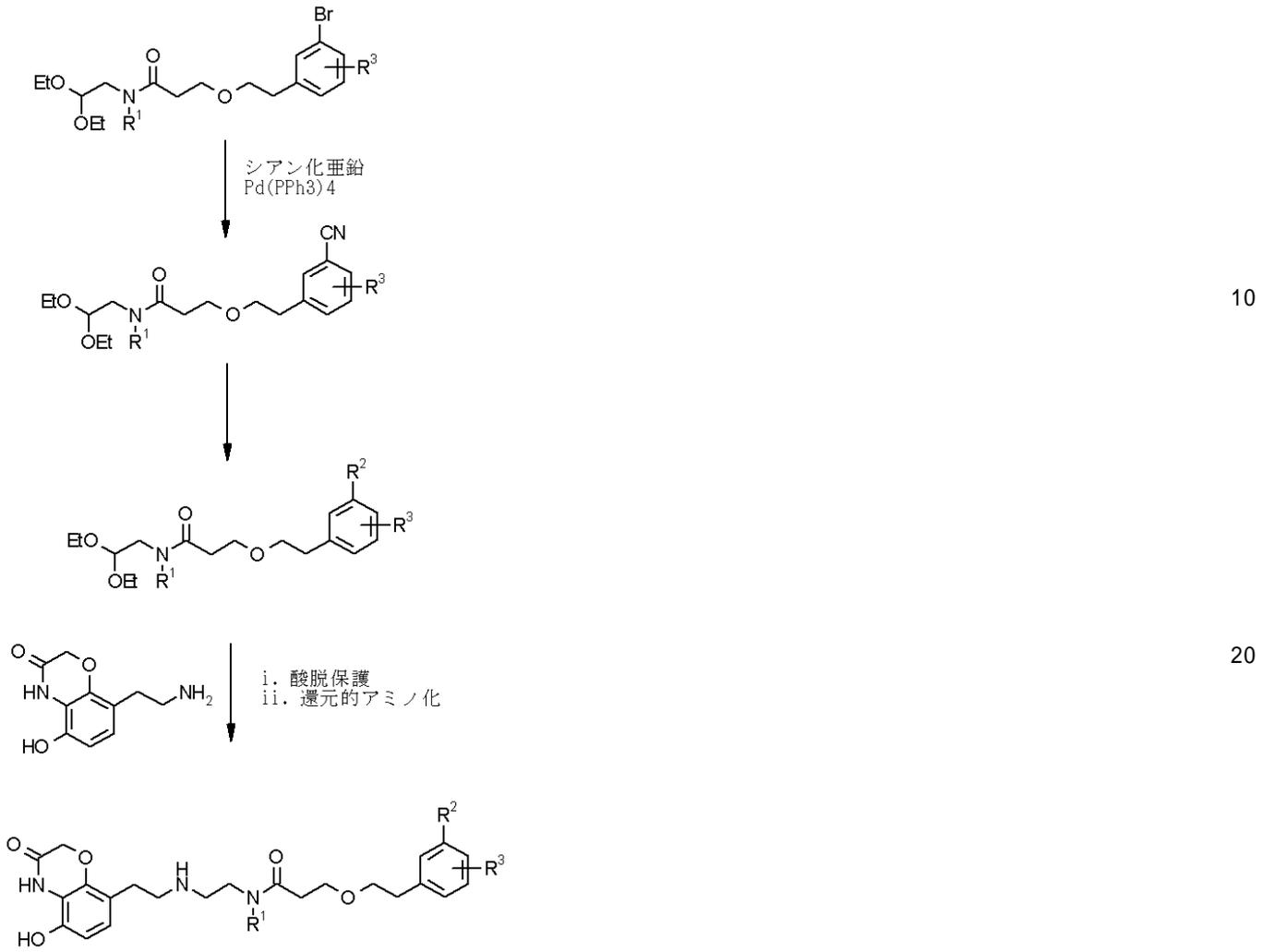
20

30

【0315】

合成経路 C (R は C₁ - 6 アルキルである)

【化 2 0 0】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2009/050749

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC: see extra sheet 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)	
IPC: C07D, A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
SE,DK,FI,NO classes as above	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)	
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
A	WO 2007027133 A1 (ASTRAZENECA AB), 8 March 2007 (08.03.2007), example 6 and 7 --
A	WO 2007102771 A1 (ASTRAZENECA AB), 13 Sept 2007 (13.09.2007), example 3 and 7 -- -----
	Relevant to claim No.
	1-17
	1-17
<input 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 "B" earlier application or patent 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
9 Sept 2009	18 -09- 2009
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Lena Rimsten/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/050749

Box No. 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.: 13-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-15 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
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 No. 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:

The following separate inventions were identified:

1: Claims 1-16 directed to the compounds of formula I and its use in therapy.

2: Claims 17 directed to the intermediate compounds described in claim 17.

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 fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2009/050749

Box II.1

methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2009/050749
--

International patent classification (IPC)**C07D 413/12** (2006.01)**A61K 31/538** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**C07D 231/12** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anförda dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **PZHGEZIWIB**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2009/050749

WO	2007027133	A1	08/03/2007	AR	055617 A	29/08/2007
				CN	101300240 A	05/11/2008
				EP	1957471 A	20/08/2008
				JP	2009506110 T	12/02/2009
				US	20090203753 A	13/08/2009
				UY	29768 A	30/03/2007

WO	2007102771	A1	13/09/2007	AR	059956 A	14/05/2008
				EP	2013197 A	14/01/2009
				UY	30195 A	31/10/2007

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	B

(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, CL, 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, PE, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . W I N D O W S

(74) 代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72) 発明者 ロジャー・ビクター・ボナート

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 スティーブン・コノリー

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 アンソニー・ロナルド・クック

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 リチャード・エバンズ

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 ピョートル・ラウボ

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC34 CC42 CC47 CC52 CC58 DD22 DD25 DD34

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC74 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA59

ZA61 ZB11 ZC41