

(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2016-520111

(P2016-520111A)

(43) 公表日 平成28年7月11日(2016.7.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/08 (2006.01)	C07D 413/08	CSP 4C050
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00	4C063
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	103 4C086
A61P 7/02 (2006.01)	A61P 7/02	
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-516182 (P2016-516182)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月30日 (2014.5.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年1月18日 (2016.1.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/061229
 (87) 国際公開番号 W02014/195231
 (87) 国際公開日 平成26年12月11日 (2014.12.11)
 (31) 優先権主張番号 13170208.6
 (32) 優先日 平成25年6月3日 (2013.6.3)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 300049958
 バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ
 ャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ハ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74) 代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝
 (74) 代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司

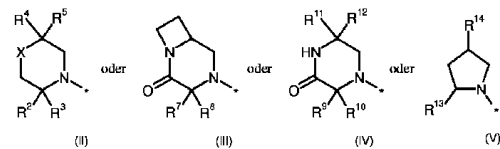
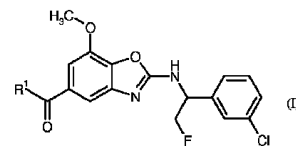
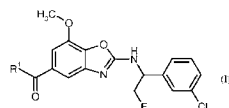
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ベンゾキサゾール

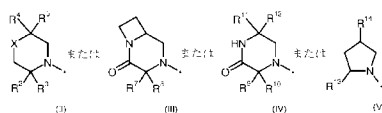
(57) 【要約】

本発明は、式 (I) [式中、R¹ は式 (II)、(III)、(IV)、(V) の基を表す] の置換ベンゾキサゾール、それらの調製方法、および疾患、とりわけ心血管障害、好ましくは血栓性障害または血栓塞栓性障害の処置および/または予防のための薬剤を調製するためのそれらの使用に関する。

【化 1】



【化 2】



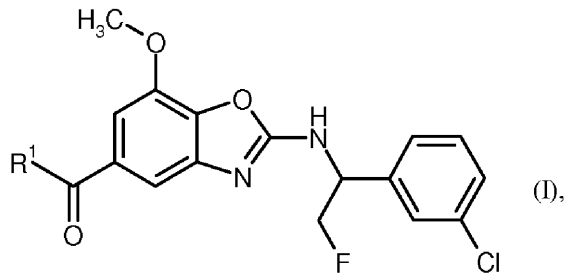
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式

【化 1】

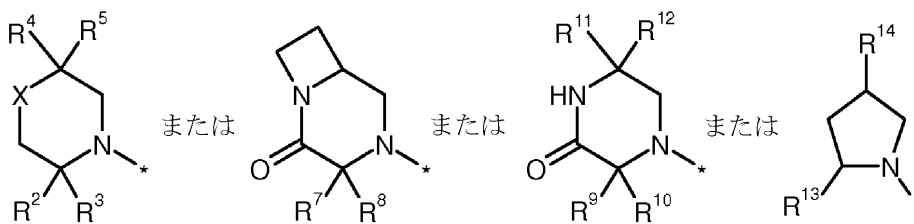


10

[式中、

R¹ は、下記式

【化 2】



20

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子、硫黄原子またはCH-R⁶ (ここで、R⁶はヒドロキシルを表す)

を表し、

R²は、水素、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキルもしくはフェニル(ここで、アルキルおよびシクロアルキルはヒドロキシ、メトキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシよりなる群から選択される置換基により置換されていてもよい、もしくは、アルキルおよびシクロアルキルは1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

30

R³は、水素もしくはC₁-C₄-アルキルを表すか、

または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

R⁴は、水素もしくはC₁-C₆-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R⁵は、C₁-C₄-アルキルを表すか、

または

R⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

40

R⁷は、水素またはC₁-C₆-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルまたはシアノ置換基により置換されていてもよい、または、アルキルは1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

R⁸は、水素を表し、

R⁹は、水素またはC₁-C₆-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルまたはシアノ置換基により置換されていてもよい、または、アルキルは1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

R¹⁰は、水素を表し、

50

R^{11} は、 $C_1 - C_4$ - アルキル（ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を表し、

R^{12} は、水素もしくは $C_1 - C_4$ - アルキルを表すか、
または

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環（ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を形成し、

R^{13} は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、

R^{14} は、メトキシまたはエトキシを表す）

の基を表す]

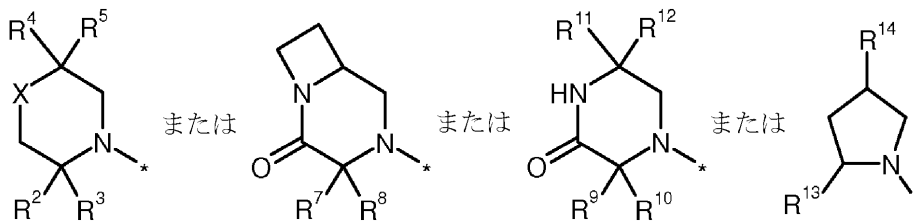
の化合物、

またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つ。

【請求項 2】

R^1 が、下記式

【化 3】



（式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、

X は、酸素原子または $CH - R^6$ （ここで、 R^6 はヒドロキシルを表す）を表し、

R^2 は、水素、 $C_1 - C_4$ - アルキル（ここで、アルキルはヒドロキシルもしくはヒドロキシカルボニル置換基により置換されていてもよい）もしくは $C_3 - C_6$ - シクロアルキル（ここで、シクロアルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を表し、

R^3 は、水素もしくは $C_1 - C_4$ - アルキルを表すか、

または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環（ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を形成し、

R^4 は、水素または $C_1 - C_4$ - アルキル（ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を表し、

R^5 は、 $C_1 - C_4$ - アルキルを表し、

R^7 は、水素または $C_1 - C_4$ - アルキルを表し、

R^8 は、水素を表し、

R^9 は、水素または $C_1 - C_4$ - アルキル（ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を表し、

R^{10} は、水素を表し、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環を形成し、

R^{13} は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、

R^{14} は、メトキシまたはエトキシを表す）

の基を表すことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、

またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つ。

【請求項 3】

R^1 が、下記式

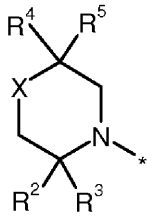
10

20

30

40

【化 4】



(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子を表し、

R²は、メチル、エチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基により置換されている)もしくはシクロブチル(ここで、シクロブチルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、

R³は、水素を表し、

R⁴は、水素もしくはメチルを表し、

ならびに

R⁵は、メチルを表すか、

または

R²は、メチルを表し、

R³は、水素もしくはメチルを表し、

R⁴は、メチル、エチルもしくはプロピル(ここで、メチル、エチルおよびプロピルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、

ならびに

R⁵は、メチルを表すか、

または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている)を形成し、

R⁴は、水素もしくはメチルを表し、

ならびに

R⁵は、メチルを表す)

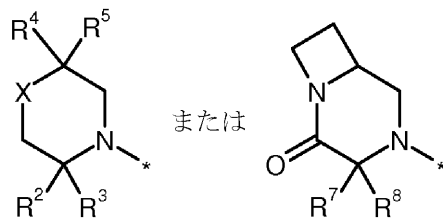
の基を表すことを特徴とする、請求項1および2のいずれかに記載の化合物、

またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの1つ。

【請求項4】

R¹が、下記式

【化 5】



(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子を表し、

R²は、メチルもしくはエチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、

R³は、水素を表すか、

または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている)を形成し、

R⁴は、水素またはメチルを表し、

R⁵は、メチルを表し、

10

20

30

40

50

R⁷ は、水素またはメチルを表し、

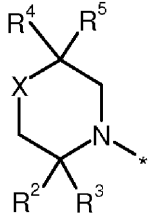
R⁸ は、水素を表す)

の基を表すことを特徴とする、請求項 1 および 2 のいずれかに記載の化合物、
またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つ。

【請求項 5】

R¹ が、式

【化 6】



10

(式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、

X は、酸素原子を表し、

R² は、メチルもしくはエチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基
により置換されている)を表し、

R³ は、水素を表すか、

または

R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、
シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている)を形成し、

20

R⁴ は、水素またはメチルを表し、

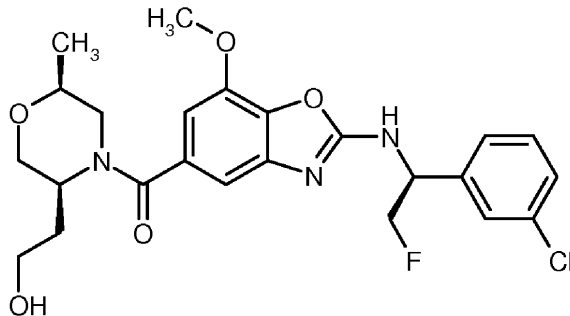
R⁵ は、メチルを表す)

の基を表すことを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物、
またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つ。

【請求項 6】

下記式

【化 7】



30

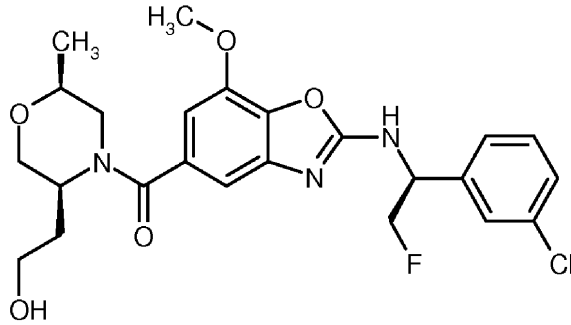
の請求項 1 に記載の (2 - { [(1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエ
チル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(2S, 5S
) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン、
またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つ。

40

【請求項 7】

下記式

【化 8】



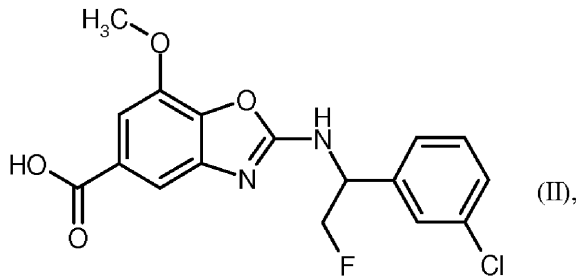
10

の請求項 1 に記載の (2 - { [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(2 S , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン。

【請求項 8】

下記式

【化 9】

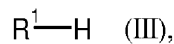


20

の化合物を、

下記式

【化 10】



(式中、 R^1 は、請求項 1 で示された意味を有する) の化合物と、
脱水剤と共に反応させることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物のうちの 1 つを調製する方法。

30

【請求項 9】

疾患の処置および / または予防のための、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

疾患の処置および / または予防のための薬剤を生産するための、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 11】

血栓塞栓性障害の処置および / または予防のための薬剤を生産するための、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

40

【請求項 12】

急性冠動脈症候群 (ACS)、静脈血栓塞栓症 (とりわけ深部下肢静脈および腎臓静脈における静脈血栓症)、肺塞栓症、卒中の処置および / もしくは予防のための、ならびに / または外科的介入との関連での (とりわけがんを患う患者における外科的介入との関連での)、血栓症の予防のための薬剤を生産するための、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 13】

不活性、非毒性の薬学的に好適な賦形剤と組み合わせた、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 14】

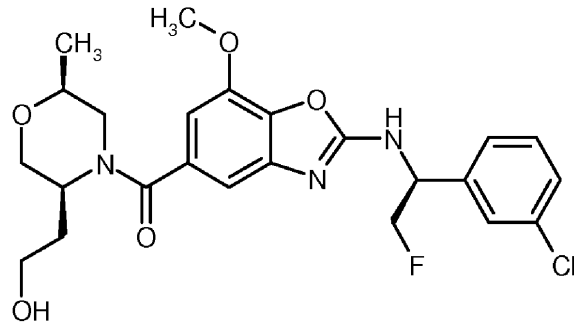
50

血栓塞栓性障害の処置および/または予防のための請求項 1 3 に記載の薬剤。

【請求項 1 5】

(A) 下記式

【化 1 1】



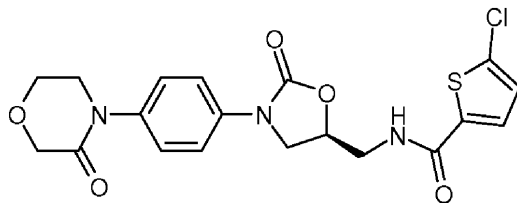
10

の (2 - { [(1S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(2S, 5S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン

または、その塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つ
および

(B) 構造式

【化 1 2】



20

を有する 5 - クロロ - N - ({ (5S) - 2 - オキソ - 3 - [4 - (3 - オキソ - 4 - モルフォリニル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (リバロキサバン)

を含む組み合わせ。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換ベンゾキサゾール、それらの調製方法、および、疾患、とりわけ心血管障害、好ましくは血栓性障害または血栓塞栓性障害の処置および/または予防のための薬剤を調製するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

血液凝固は、血管壁の欠損を迅速かつ確実に「塞ぐ」ことを助ける生物の保護メカニズムである。それゆえに、血液の喪失を回避または最小限にとどめることができる。血管傷害後の止血は主として凝固系により達成され、ここでは血漿タンパク質の複合的反応の酵素カスケードが引き起こされる。多数の血液凝固因子がこのプロセスに関与しており、これらの因子の各々は活性化されるとそれぞれ次の不活性な前駆体をその活性形態に変換する。カスケードの終わりで、可溶性フィブリノーゲンの不溶性フィブリンへの変換に至り、これは凝血塊の形成をもたらす。血液凝固において、伝統的に、最終の共通反応経路で終わる内因性系と外因性系とは区別されている。ここで、第 X a 因子および第 II a 因子 (トロンビン) は中心的な役割を果たす：第 X a 因子は、第 V I I a 因子 / 組織因子 (外因性経路) およびテナーゼ複合体 (内因性経路) の両方を介して、第 X 因子の変換により形成されることから、2 つの凝固経路のシグナルを束ねるものである。活性化されたセリンプロテアーゼ X a はプロトロンピンをトロンピンに切断し、これは、一連の反応を介し

40

50

て、カスケードから血液の凝固状態へ刺激を伝達する：トロンピンはフィブリノーゲンをフィブリンに直接的に切断する。これは、フィブリン凝塊の安定化に必要とされる第XII因子を、第XIIa因子へと活性化する。加えて、トロンピンは、血小板凝集（PAR-1活性化を介する）の強力な誘因であり、これもまた止血に相当に寄与する。TAFI（トロンピン活性化線溶阻害因子）のTAFIaへの活性化により、トロンボモジュリンとの複合体中のトロンピンは、凝塊の溶解を阻害する。第V因子および第VII因子の活性化はトロンピンの生産を増強し、それゆえに凝固反応を次々に増幅する。

【0003】

血中で未結合のトロンピンに加え、結合形態もまた公知である。フィブリン凝塊の形成の際、トロンピンおよびプロトロンビナーゼ（複合体中のXa因子）はフィブリン骨格に結合する。これらの酵素分子は依然として活性があり、内在性のアンチトロンピンIIにより阻害することができない。それゆえに、このように、凝塊は依然として全般的な凝固性潜在能力を有する。

10

【0004】

加えて、トロンピンはまた、とりわけ内皮細胞上のPAR-1受容体の活性化を介して炎症プロセスにも関与し、これは凝固系との相互作用で両プロセスを加速する。

【0005】

凝固系の制御されない活性化、または活性化プロセスの阻害異常は、脈管（動脈、静脈、リンパ管）または心腔における局所的な血栓症または塞栓症の形成を導き得る。加えて、全身性の凝固性亢進は、全身にわたる血栓形成を、および最終的に播種性の血管内凝固との関連で消費性凝固障害を導き得る。血栓塞栓性合併症は、さらには、微小血管症性溶血性貧血、体外循環システム、例えば血液透析など、ならびにまた補綴心臓弁およびステントにおいて引き起こされる。

20

【0006】

多くの心血管障害および代謝障害の過程において、全身性因子、例えば高脂血症、糖尿病もしくは喫煙などのため、例えば心房細動における血行停止を伴う血流の変化のため、または血管壁中の病変、例えば内皮機能障害もしくはアテローム性動脈硬化のため、凝固および血小板活性化は増加傾向にあり、これは、フィブリンおよび血小板に富んだ血栓の形成を介して、生命を危うくする症状を伴う血栓塞栓性障害および血栓性合併症を導き得る。したがって、血栓塞栓性障害は、大半の先進工業国において罹患および死亡の最も高頻度の原因である [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. edition, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia]。

30

【0007】

従来技術から公知である抗凝固剤、例えば血液凝固を阻害または防ぐための物質には、様々な不利な点がある。血栓塞栓性障害の治療および予防において、最初に、非経口的または皮下に投与されるヘパリンの使用がなされる。より好都合な薬物動態学的特性のため、最近ますます好まれているのは低分子量ヘパリンである；しかしながら、ヘパリン治療において遭遇する以下に記載されている公知の不利な点は、この方法では避けることができない。それゆえに、ヘパリンは経口で効果がなく、半減期が比較的短いのみである。加えて、出血のリスクが高く、とりわけ脳出血および消化管の出血があり得るものであり、血小板減少、薬物性脱毛症 (alopecia medicamentosa) または骨粗鬆症があり得る [Psychyrembel, Klinisches Wörterbuch [clinical dictionary], 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 610, keyword "Heparin"; Rompp Lexikon Chemie, version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, keyword "Heparin"]。低分子量ヘパリンは、ヘパリン誘発性血小板減少症の発症を導く可能性はより低い；しかしながら、それらも同じく皮下投与しか

40

50

行うことができない。これは、半減期が長い合成生産の選択的Ⅹa因子阻害剤であるフォンダパリヌクスにも当てはまる。

【0008】

抗凝固薬の第二のクラスは、ビタミンKアンタゴニストである。これらとしては、例えば、1,3-インダンジオン、およびとりわけ例えばワルファリン、フェンプロクモン、ジクマロールおよび他のクマリン誘導体などの化合物が挙げられ、これらは肝臓においてある種のビタミンK依存的凝固因子の様々な生成物の合成を非選択的に阻害する。作用メカニズムのために、作用は非常にゆっくり始まる（作用開始までの潜時は36から48時間）。これらの化合物は経口投与することができる；しかしながら、高い出血リスクおよび狭い治療指標のため、複雑な個別の調整および患者のモニタリングが必要とされる [J. Hirsh, J. Dalen, D. R. Anderson et al., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" *Chest* 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen et al., "Managing oral anticoagulant therapy" *Chest* 2001, 119, 22S-38S; P. S. Wells, A. M. Holbrook, N. R. Crowther et al., "Interactions of warfarin with drugs and food" *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683]。加えて、他の副作用、例えば胃腸障害、脱毛および皮膚壊死などが記載されている。

10

20

【0009】

経口抗凝固薬に関する、より近年のアプローチは、様々な臨床評価フェーズにあるか、または臨床使用されている；しかしながら、それらはまた、不利な点、例えば、とりわけ腎臓に損傷を受けた患者における非常に変わりやすい生物学的利用能、肝臓損傷および出血性合併症などをも呈している。

【0010】

抗血栓性薬剤の場合、治療の幅広さは重要である：凝固阻害のための治療活性用量と出血が生じる可能性がある場所での用量との間の隔たりは、最大の治療活性が最小のリスクプロファイルにおいて達成されるようにできるだけ大きいものであるべきである。

30

【0011】

とりわけ血栓が既に存在する治療条件下において、血栓中に存在するⅩa因子も阻害して、それによって血栓のより迅速な分解を促すことが有利であり得る。例えばアルガトロバンまたはヒルジンをⅩa阻害剤として用いることで、単独または組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)の存在下での既存の血栓に対するⅩa阻害の有利な効果が、様々なインビトロおよびインビボのモデルにおいて実証されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. edition, 1997, W. B. Saunders Company, Philadelphia

40

【非特許文献2】Psychyrembel, Klinisches Wörterbuch [clinical dictionary], 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 610, keyword "Heparin"

【非特許文献3】Rompp Lexikon Chemie, version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, keyword "Heparin"

50

【非特許文献4】J. Hirsh, J. Dalen, D. R. Anderson et al., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" *Chest* 2001, 119, 8S-21S

【非特許文献5】J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen et al., "Managing oral anticoagulant therapy" *Chest* 2001, 119, 22S-38S

【非特許文献6】P. S. Wells, A. M. Holbrook, N. R. Crowther et al., "Interactions of warfarin with drugs and food" *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、本発明の目的は、ヒトおよび動物における心血管障害、とりわけ血栓性障害または血栓塞栓性障害の処置のためのトロンピン阻害剤としての新規化合物であって、治療の幅が広く、良好な薬物動態学的特性を有する化合物を提供することである。

【0014】

WO98/37075は、なかでも、トロンピン阻害剤としてのアミノベンジルアミノ置換基を有するベンゾキサゾール誘導体を記述している。アミノ置換トロンピン阻害剤は、半減期が短く、経口での生物学的利用能が低い。かくして、この化合物は非経口投与にのみ適しており、経口投与するときはプロドラッグとして使用しなければならない(A. Casimiro-Garcia, D. A. Dudley, R. J. Heemstra, K. J. Filipowski, C. F. Bigge, J. J. Edmunds, *Expert Opin. Ther. Patents* 2006, 16(2), 119-145)。

20

【0015】

WO2007/140982は、トロンピン阻害剤としてのベンゾキサゾールの使用を記述している。

【0016】

EP-A0535521は、炎症性障害の処置のためのロイコトリエン生合成阻害剤としてのベンゾキサゾールの使用を記述している。

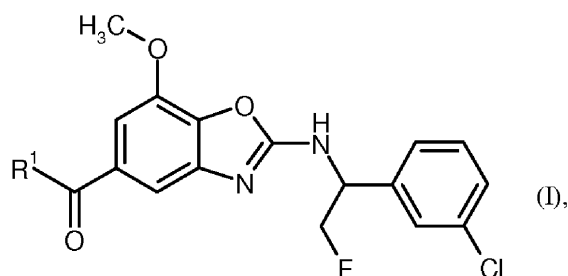
30

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、式

【化1】



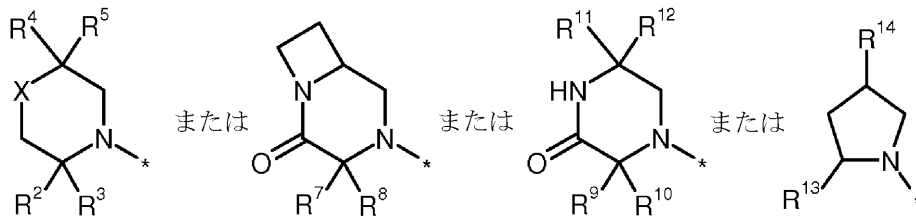
40

【0018】

[式中、

R¹は、式

【化 2】



【 0 0 1 9 】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子、硫黄原子または $\text{CH}-\text{R}^6$ (ここで、 R^6 はヒドロキシルを表す)を表し、

R^2 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキルもしくはフェニル(ここで、アルキルおよびシクロアルキルはヒドロキシ、メトキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシよりなる群から選択される置換基により置換されているもよいが、もしくは、アルキルおよびシクロアルキルは1から3個のフッ素置換基により置換されているもよい)を表し、

R^3 は、水素もしくは C_1-C_4 -アルキルを表すか、
または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されているもよい)を形成し、

R^4 は、水素もしくは C_1-C_6 -アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されているもよい)を表し、

R^5 は、 C_1-C_4 -アルキルを表すか、
または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されているもよい)を形成し、

R^7 は、水素または C_1-C_6 -アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルまたはシアノ置換基により置換されているもよいが、または、アルキルは1から3個のフッ素置換基により置換されているもよい)を表し、

R^8 は、水素を表し、

R^9 は、水素または C_1-C_6 -アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルまたはシアノ置換基により置換されているもよいが、または、アルキルは1から3個のフッ素置換基により置換されているもよい)を表し、

R^{10} は、水素を表し、

R^{11} は、 C_1-C_4 -アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されているもよい)を表し、

R^{12} は、水素もしくは C_1-C_4 -アルキルを表すか、

または

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されているもよい)を形成し、

R^{13} は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、

R^{14} は、メトキシまたはエトキシを表す)

の基を表す]

の化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物を提供する。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0020】

本発明による化合物は、式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、ならびにまた式(I)に包含され実施例(複数可)として以下に特定されている化合物、ならびに式(I)に包含され以下に特定されている化合物がまだ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない範囲内でその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0021】

本発明による化合物は、それらの構造に応じて、異なる立体異性形態で、すなわち立体配置異性体の形態で、あるいは任意選択で配座異性体(エナンチオマーおよび/またはジアステレオマー、アトロプ異性体の場合のそれを含む)として存在し得る。本発明は、それゆえ、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにそれらのそれぞれの混合物を包含する。立体異性的に均一な構成成分は、かかるエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から公知の方法で単離することができる;クロマトグラフィープロセス、とりわけアキラル相またはキラル相に対するHPLCクロマトグラフィーがこのために好ましく用いられる。

10

【0022】

本発明による化合物が互変異性形態で存在することができる場合、本発明は全ての互変異性形態を包含する。

【0023】

本発明はまた、本発明による化合物の全ての好適な同位体異型を包含する。本発明による化合物の同位体異型は、本明細書において、本発明による化合物内の少なくとも1の原子が、原子番号は同じだが天然に通常または主に存在する原子質量と異なる原子質量を有する別の原子と交換された化合物を意味すると理解される。本発明による化合物内に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I などである。本発明による化合物の特定の同位体異型、特に1または複数の放射性同位体が組み込まれたものは、例えば作用メカニズムまたは活性成分の体内分布の試験のために有益であり得るものであり;これは比較的容易に調製および検出できるためであって、特に ^3H または ^{14}C 同位体で標識された化合物がこの目的に適している。さらには、同位体、例えば重水素の組み込みは、化合物のより優れた代謝安定性のゆえの特定の治療的利点、例えば体内での半減期の延長または必要とされる活性用量の低減を導くことができ;本発明による化合物のかかる修飾は、それゆえ、いくつかの場合において本発明の好ましい実施形態をも構成し得る。本発明による化合物の同位体異型は、当業者に公知であるプロセスにより、例えば下に記載されている方法および実施例中に記載されている手法により、それぞれの試薬および/または出発化合物の対応する同位体修飾を用いることにより、調製することができる。

20

30

【0024】

本発明との関連で、好ましい塩は、本発明による化合物の生理学的に許容される塩である。しかしながらまた、それ自体は医薬用途に不適であるが、例えば、本発明による化合物の単離または精製のために用いることができる塩も含まれる。

40

【0025】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩としては、無機酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が挙げられる。

【0026】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩としてはまた、慣用的な塩基の塩、例としておよび好ましくはアルカリ金属塩(例としてナトリウム塩およびカリウム塩)、アル

50

カリ土類金属塩（例としてカルシウム塩およびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1から16個の炭素原子を有する有機アミンに由来するアンモニウム塩、例としておよび好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルフォリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、N-メチルピペリジンおよびコリンが挙げられる。

【0027】

本発明との関連で、溶媒和物は、固体または液体状態で溶媒分子の配位により錯体を形成する本発明による化合物の形態を指す。水和物は、配位が水を使用したものである溶媒和物の特定の形態である。

10

【0028】

そのうえ、本発明はまた、本発明による化合物のプロドラッグを包含する。用語「プロドラッグ」は、それ自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、体内に留まっている間に本発明による化合物へと（例えば代謝的または加水分解的に）変換される化合物を含む。

【0029】

本発明との関連で、用語「処置」または「処置すること」は、疾患、症状、障害、傷害もしくは健康問題、またはかかる状態の発症、経過もしくは進行および/またはかかる状態の症候の阻害、遅延、停止、寛解、減弱、制限、低減、抑制、回復または治癒を含む。用語「治療」は、本明細書において用語「処置」と同義であると理解される。

20

【0030】

用語「防止」「予防 (prophylaxis)」または「予防 (preclusion)」は、本発明との関連で同義で用いられ、疾患、症状、障害、傷害もしくは健康問題、またはかかる状態の発症もしくは進行および/またはかかる状態の症候になる、罹患する、これらを患うまたは有するリスクの回避または低減を指す。

【0031】

疾患、症状、障害、傷害または健康問題の処置または防止は、部分的であっても完全であってもよい。

【0032】

本発明との関連で、置換基は、特に指定されないかぎり各々以下のように定義される：アルキルは、1から6個の炭素原子、好ましくは1から4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキルラジカルを表し、例としておよび好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチルおよび2-エチルブチルである。

30

【0033】

シクロアルキルは、3から6個の炭素原子を有する単環式のシクロアルキル基を表し、例としておよび好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルがシクロアルキルについて言及され得る。

40

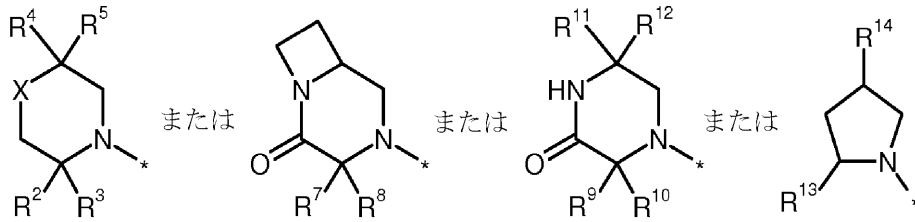
【0034】

R¹を表し得る基の式において、*によりマークされた線の終点は、炭素原子またはCH₂基を表さず、R¹が結合している原子への結合部分である。

【0035】

好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、R¹は、式

【化3】



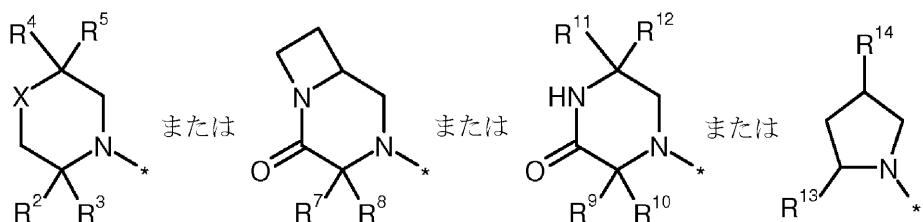
【0036】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、
 Xは、酸素原子またはCH-R⁶ (ここで、R⁶はヒドロキシルを表す)を表し、
 R²は、水素、C₁-C₄-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルもしくはヒドロキシカルボニル置換基により置換されていてもよい)もしくはC₃-C₆-シクロアルキル(ここで、シクロアルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、
 R³は、水素もしくはC₁-C₄-アルキルを表すか、
 または
 R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、
 R⁴は、水素またはC₁-C₄-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、
 R⁵は、C₁-C₄-アルキルを表し、
 R⁷は、水素またはC₁-C₄-アルキルを表し、
 R⁸は、水素を表し、
 R⁹は、水素またはC₁-C₄-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、
 R¹⁰は、水素を表し、
 R¹¹およびR¹²は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、
 R¹³は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、
 R¹⁴は、メトキシまたはエトキシを表す)
 の基を表す化合物、
 ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0037】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、
 R¹は、式

【化4】



【0038】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、
 Xは、酸素原子を表し、
 R²は、メチルもしくはエチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、
 R³は、水素を表すか、
 または
 R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環(ここで

、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている)を形成し、

R⁴ は、水素またはメチルを表し、

R⁵ は、メチルを表し、

R⁷ は、水素またはメチルを表し、

R⁸ は、水素を表し、

R⁹ は、メチルを表し、

R¹⁰ は、水素を表し、

R¹¹ および R¹² は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し、

R¹³ は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、

R¹⁴ は、エトキシを表す)

の基を表す化合物、

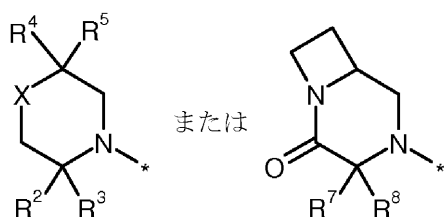
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0039】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R¹ は、式

【化5】



【0040】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子、硫黄原子またはCH-R⁶(ここで、R⁶はヒドロキシルを表す)を表し、

R² は、水素、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキルもしくはフェニル(ここで、アルキルおよびシクロアルキルはヒドロキシ、メトキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシよりなる群から選択される置換基により置換されていてもよいが、もしくは、アルキルおよびシクロアルキルは、1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

R³ は、水素もしくはC₁-C₄-アルキルを表すか、

または

R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

R⁴ は、水素もしくはC₁-C₆-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R⁵ は、C₁-C₄-アルキルを表すか、

または

R⁴ および R⁵ は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

R⁷ は、水素またはC₁-C₆-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルもしくはシアノ置換基により置換されていてもよいが、または、アルキルは、1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

R⁸ は、水素を表す)

10

20

30

40

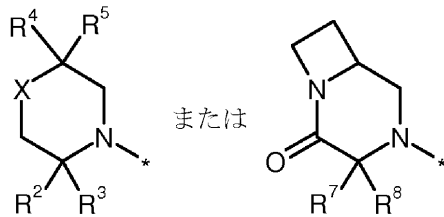
50

の基を表す化合物、
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0041】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、
R¹は、式

【化6】



10

【0042】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子またはCH-R⁶(ここで、R⁶はヒドロキシルを表す)を表し、

R²は、水素、C₁-C₄-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルもしくはヒドロキシカルボニル置換基により置換されていてもよい)もしくはC₃-C₆-シクロアルキル(ここで、シクロアルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R³は、水素もしくはC₁-C₄-アルキルを表すか、

20

または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

R⁴は、水素またはC₁-C₄-アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R⁵は、C₁-C₄-アルキルを表し、

R⁷は、水素またはC₁-C₄-アルキルを表し、

R⁸は、水素を表す)

の基を表す化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

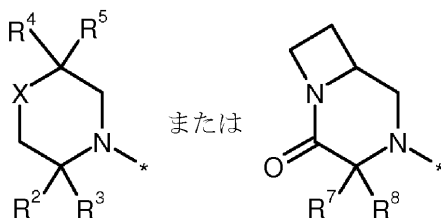
30

【0043】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R¹は、式

【化7】



40

【0044】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子またはCH-R⁶(ここで、R⁶はヒドロキシルを表す)を表し、

R²は、水素、メチル、エチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシルもしくはヒドロキシカルボニル置換基により置換されていてもよい)もしくはシクロブチル(ここで、シクロブチルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R³は、水素もしくはメチルを表すか、

または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

50

R⁴ は、水素、メチル、エチルまたはプロピル（ここで、メチル、エチルおよびプロピルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい）を表し、

R⁵ は、メチルを表し、

R⁷ は、水素、メチルまたはエチルを表し、

R⁸ は、水素を表す）

の基を表す化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

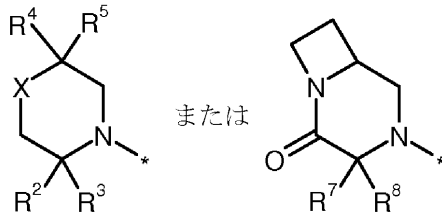
【0045】

また好ましいのは、式（I）の化合物であって、式中、

R¹ は、式

10

【化8】



【0046】

（式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、

X は、酸素原子を表し、

20

R² は、メチルもしくはエチル（ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基により置換されている）を表し、

R³ は、水素を表すか、

または

R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環（ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている）を形成し、

R⁴ は、水素またはメチルを表し、

R⁵ は、メチルを表し、

R⁷ は、水素またはメチルを表し、

R⁸ は、水素を表す）

30

の基を表す化合物、

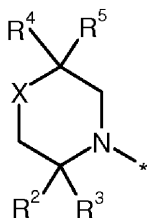
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0047】

また好ましいのは、式（I）の化合物であって、式中、

R¹ は、式

【化9】



40

【0048】

（式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、

X は、酸素原子、硫黄原子または CH - R⁶（ここで、R⁶ はヒドロキシルを表す）を表し、

R² は、水素、C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキルもしくはフェニル（ここで、アルキルおよびシクロアルキルはヒドロキシ、メトキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシよりなる群から選択される置換基により置換されていてもよい）か、もしくは

50

は、アルキルおよびシクロアルキルは、1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

R^3 は、水素もしくは $C_1 - C_4$ - アルキルを表すか、

または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

R^4 は、水素もしくは $C_1 - C_6$ - アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R^5 は、 $C_1 - C_4$ - アルキルを表すか、

または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成する)

の基を表す化合物、

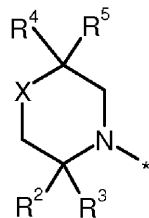
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0049】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R^1 は、式

【化10】



【0050】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子または $CH - R^6$ (ここで、 R^6 はヒドロキシルを表す)を表し、

R^2 は、水素、メチル、エチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシルもしくはヒドロキシカルボニル置換基により置換されていてもよい)もしくはシクロブチル(ここで、シクロブチルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R^3 は、水素もしくはメチルを表すか、

または

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成し、

R^4 は、水素、メチル、エチルまたはプロピル(ここで、メチル、エチルおよびプロピルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R^5 は、メチルを表す)

の基を表す化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0051】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R^1 は、式

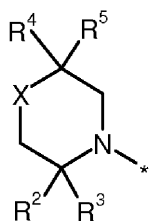
10

20

30

40

【化 1 1】



【 0 0 5 2】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子を表し、

10

R²は、メチル、エチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基により置換されている)もしくはシクロブチル(ここで、シクロブチルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、

R³は、水素を表し、

R⁴は、水素もしくはメチルを表し、

ならびに

R⁵は、メチルを表すか、

または

R²は、メチルを表し、

20

R³は、水素もしくはメチルを表し、

R⁴は、メチル、エチルもしくはプロピル(ここで、メチル、エチルおよびプロピルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、

ならびに

R⁵は、メチルを表すか、

または

R²およびR³は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環(ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている)を形成し、

R⁴は、水素もしくはメチルを表し、

ならびに

30

R⁵は、メチルを表す)

の基を表す化合物、

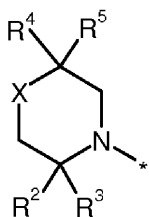
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【 0 0 5 3】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R¹は、式

【化 1 2】



40

【 0 0 5 4】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

Xは、酸素原子を表し、

R²は、メチルもしくはエチル(ここで、メチルおよびエチルはヒドロキシル置換基により置換されている)を表し、

R³は、水素を表すか、

または

50

R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と共にシクロブチル環（ここで、シクロブチル環はヒドロキシル置換基により置換されている）を形成し、

R^4 は、水素もしくはメチルを表し、

R^5 は、メチルを表す）

の基を表す化合物、

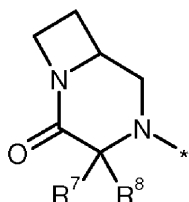
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0055】

また好ましいのは、式（I）の化合物であって、式中、

R^1 は、式

【化13】



10

【0056】

（式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、

R^7 は、水素または $C_1 - C_6$ - アルキル（ここで、アルキルはヒドロキシルもしくはシアノ置換基により置換されていてもよいか、または、アルキルは、1 から 3 個のフッ素置換基により置換されていてもよい）を表し、

20

R^8 は、水素を表す）

の基を表す化合物、

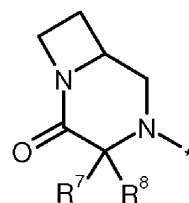
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0057】

また好ましいのは、式（I）の化合物であって、式中、

R^1 は、式

【化14】



30

【0058】

（式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、

R^7 は、水素、メチルまたはエチルを表し、

R^8 は、水素を表す）

の基を表す化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

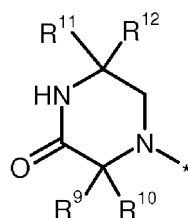
40

【0059】

また好ましいのは、式（I）の化合物であって、式中、

R^1 は、式

【化15】



50

【0060】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、
 R^9 は、水素または $C_1 - C_6$ -アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシルもしくはシアノ置換基により置換されていてもよいが、または、アルキルは、1から3個のフッ素置換基により置換されていてもよい)を表し、

R^{10} は、水素を表し、

R^{11} は、 $C_1 - C_4$ -アルキル(ここで、アルキルはヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を表し、

R^{12} は、水素もしくは $C_1 - C_4$ -アルキルを表すか、

または

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環、シクロブチル環もしくはシクロペンチル環(ここで、シクロブチル環およびシクロペンチル環はヒドロキシル置換基により置換されていてもよい)を形成する)

の基を表す化合物、

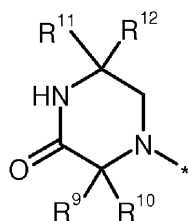
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0061】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R^1 は、式

【化16】



【0062】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

R^9 は、メチルを表し、

R^{10} は、水素を表し、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している炭素原子と共にシクロプロピル環を形成する)

の基を表す化合物、

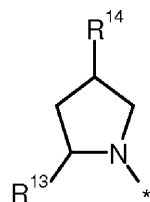
ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0063】

また好ましいのは、式(I)の化合物であって、式中、

R^1 は、式

【化17】



【0064】

(式中、*は、カルボニル基へ結合する点であり、

R^{13} は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、

R^{14} は、メトキシまたはエトキシを表す)

の基を表す化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【0065】

10

20

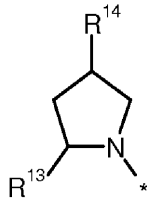
30

40

50

また好ましいのは、式 (I) の化合物であって、式中、
R¹ は、式

【化 1 8】



【 0 0 6 6 】

10

(式中、* は、カルボニル基へ結合する点であり、
R^{1 3} は、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し、
R^{1 4} は、エトキシを表す)

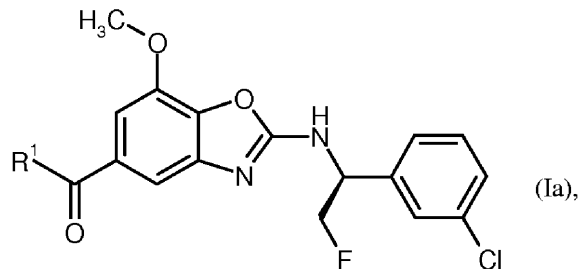
の基を表す化合物、

ならびにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物である。

【 0 0 6 7 】

また好ましいのは、式 (I a)

【化 1 9】



20

【 0 0 6 8 】

の化合物であって、式中、R¹ は上で定義されている通りである化合物である。

【 0 0 6 9 】

また好ましいのは、

30

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ
- 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) -
2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

もしくは

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ
- 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 -
メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 4]

もしくは

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ
- 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) (c i s - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 8 -
オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナ - 5 - イル) メタノン [鏡像異性的に純粋な異性
体 2]

40

もしくは

4 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メ
トキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 3 - メチル - 1 , 4 - ジ
アザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 2 - オン [鏡像異性的に純粋な異性体]

もしくは

{ (3 S) - 4 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミ
ノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - メチル
モルフォリン - 3 - イル } 酢酸 [鏡像異性的に純粋な異性体]

50

もしくは

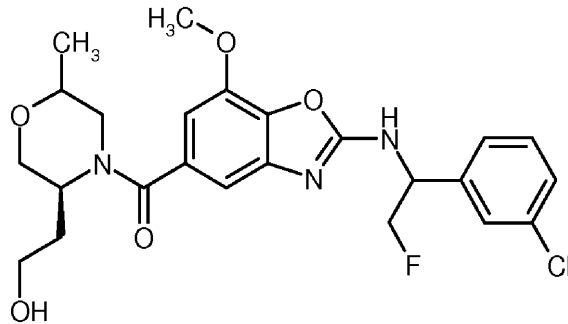
(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [ジアステレオマー混合物、 2 つの異性体]

またはこれらの化合物の塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物のうちの 1 つである。

【 0 0 7 0 】

とりわけ好ましいのは、下式

【 化 2 0 】



10

【 0 0 7 1 】

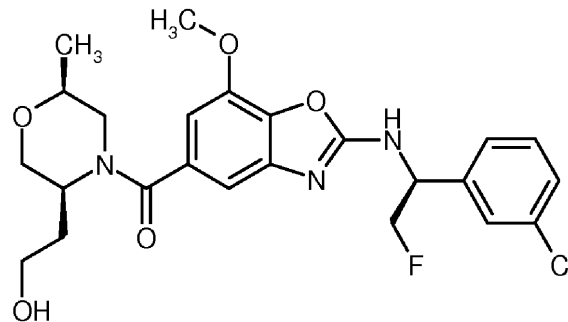
を有する (2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2] またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つである。

20

【 0 0 7 2 】

またとりわけ好ましいのは、下式

【 化 2 1 】



30

【 0 0 7 3 】

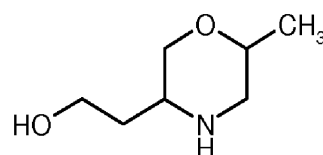
を有する (2 - { [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(2 S , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの 1 つである。

40

【 0 0 7 4 】

本発明はまた、下式

【 化 2 2 】



【 0 0 7 5 】

を有する化合物 2 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [ラセミ体]

50

またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの1つを提供する。

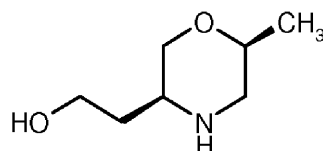
【0076】

化合物2 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [ラセミ体] は、当業者に公知である方法により、例えばキラル相に対するクロマトグラフィーによりエナンチオマーに分離することができる。

【0077】

また好ましいのは、下式

【化23】



10

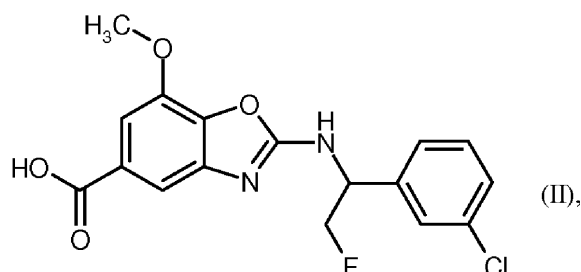
【0078】

の化合物2 - [(3S, 6S) - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル] エタノール
またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの1つである。

【0079】

本発明はさらに、式(I)の化合物、またはその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物を調製する方法であって、式

【化24】



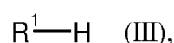
20

【0080】

の化合物を、
式

30

【化25】



【0081】

(式中、 R^1 は、上で示された意味を有する)

の化合物と、

脱水剤と共に反応させる方法を提供する。

【0082】

反応は、一般に、不活性溶媒中で、適切な場合、塩基の存在下で、好ましくは0 から 40 室温までの温度範囲内で、大気圧において行われる。

40

【0083】

ここで好適な脱水剤は、例えば、カルボジイミド、例えばN, N' - ジエチル -、N, N' - ジプロピル -、N, N' - ジイソプロピル -、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N - (3 - ジメチルアミノイソプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDC) (任意選択でペンタフルオロフェノール (PFOP) の存在下で)、N - シクロヘキシルカルボジイミド - N' - プロピルオキシメチル - ポリスチレン (PS - カルボジイミド) など、もしくはカルボニル化合物、例えばカルボニルジイミダゾールなど、もしくは1, 2 - オキサゾリウム化合物、例えば2 - エチル - 5 - フェニル - 1, 2 - オキサゾリウム 3 - スルフェートもしくは2 - tert - ブチル - 5 - メチル - イ

50

ソオキサゾリウム過塩素酸塩など、もしくはアシルアミノ化合物、例えば2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンなど、もしくはプロパンホスホン酸無水物、もしくはイソブチルクロロホルメート、もしくはビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリドもしくはベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、もしくはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TPTU)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)ビスジメチルアミノメチリウムフルオロボレート(TBTU)もしくはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)、もしくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、もしくはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、またはこれらと塩基との混合物である。縮合は、好ましくはHATUを用いて行われる。

10

【0084】

塩基は、例えば、アルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、もしくは炭酸水素ナトリウムもしくは炭酸水素カリウムなど、または有機塩基、例えばトリアルキルアミンなど、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルフォリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンもしくはジイソプロピルエチルアミンであり、好ましいのはジイソプロピルエチルアミンである。

20

【0085】

不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタンもしくはトリクロロメタンなど、炭化水素、例えばベンゼンなど、もしくは他の溶媒、例えばニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリルなど、または溶媒の混合物であり；好ましいのはジメチルホルムアミドである。

【0086】

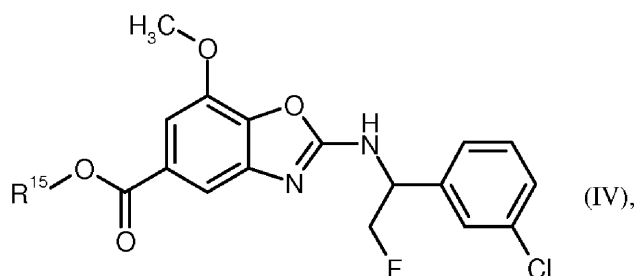
式(III)の化合物は公知であるか、対応する出発化合物から公知のプロセスにより合成することができるか、または例の節において記載されているプロセスと同様に調製することができる。

【0087】

式(II)の化合物は公知であるか、または式

30

【化26】



(IV),

40

【0088】

(式中、R¹⁵は、メチルまたはエチルを表す)の化合物を塩基と反応させることにより調製することができる。

【0089】

反応は、一般に、不活性溶媒中で、好ましくは0 から室温までの温度範囲内で、大気圧において行われる。

【0090】

塩基は、例えば、アルカリ金属の水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウムもしくは水酸化カリウムなど、またはアルカリ金属の炭酸塩、例えば炭酸セシウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウムなどであり；好ましいのは水酸化ナトリウムである。

50

【0091】

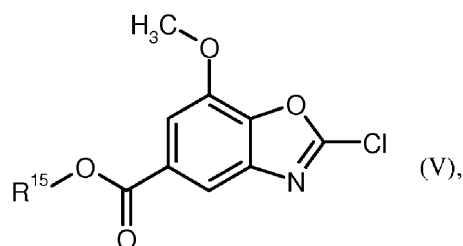
不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエタン、テトラクロロエタン、1,2-ジクロロエタンもしくはトリクロロエチレンなど、エーテル、例えばジエチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテルなど、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノールなど、炭化水素、例えばベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉱油留分など、もしくは他の溶媒、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルもしくはピリジンなど、または溶媒の混合物であり；好ましいのはジオキサンである。

10

【0092】

式(IV)の化合物は公知であるか、または式

【化27】

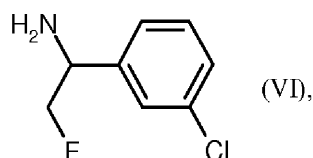


20

【0093】

(式中、R¹⁵は、メチルまたはエチルを表す)の化合物を、式

【化28】



30

【0094】

の化合物と、塩基の存在下で反応させることにより調製することができる。

【0095】

反応は、一般に、不活性溶媒中で、好ましくは室温から溶媒還流までの温度範囲内で、大気圧において行われる。

【0096】

式(V)および(VI)の化合物は公知であるか、対応する出発化合物から公知のプロセスにより合成することができるか、または例の節において記載されているプロセスと同様に調製することができる。

【0097】

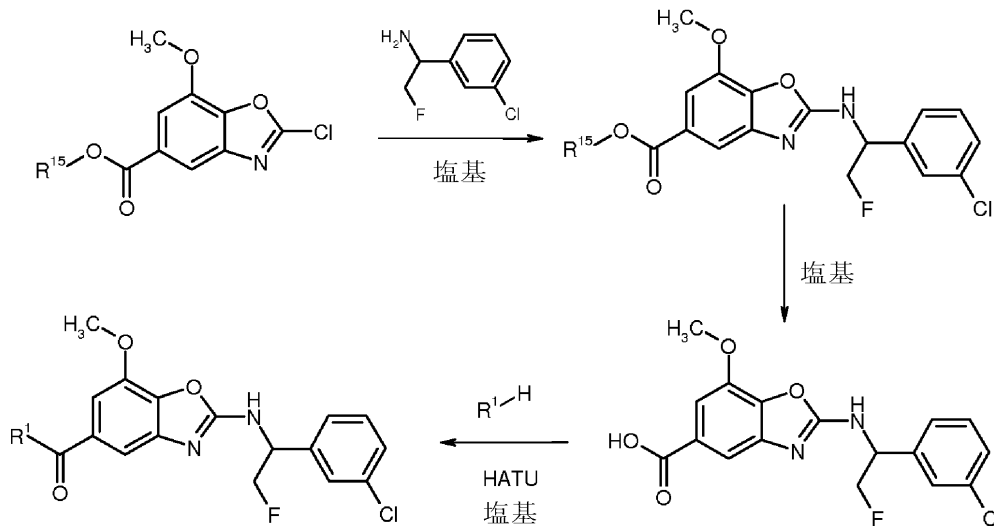
出発化合物および式(I)の化合物の調製は、下の合成スキームにより説明することができる。

40

【0098】

スキーム1:

【化 29】



10

【0099】

本発明による化合物は、予測できない有用な薬理学的活性スペクトルおよび良好な薬物動態学的特性を有する。これらは、セリンプロテアーゼであるトロンビンのタンパク質分解活性を調節する化合物である。本発明による化合物は、血液凝固、血小板凝集（血小板の PAR - 1 活性化を介する）およびトロンビン誘発性炎症、線維症および血管新生（a n g i o n e s i s）プロセスの活性化において不可欠な役割を果たす基質のトロンビン触媒性酵素切断を阻害する。

20

【0100】

これらは、それゆえ、ヒトおよび動物における疾患の処置および/または予防のための薬剤としての使用に適している。

【0101】

本発明はさらには、障害、とりわけ心血管障害、好ましくは血栓性障害もしくは血栓塞栓性障害および/または血栓性合併症もしくは血栓塞栓性合併症の処置および/または予防のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0102】

凝固カスケードの終わりのキー酵素として、トロンピンは、一連の変換を介して、カスケードの刺激を血液の凝固状態に転換する。フィブリノーゲンの不溶性フィブリンへの変換により、フィブリン凝塊が形成され、これは、トロンピンにより活性化される第 X I I I a 因子により同じく安定化される。T A F I（トロンピン活性化線溶阻害因子）の T A F I a への活性化により、トロンボモジュリンとの複合体中のトロンピンは、凝塊の溶解を阻害する。第 V 因子および第 V I I I 因子の活性化はトロンピンの生産を増強し、それゆえに凝固反応を次々に増幅する。加えて、トロンピンは、血小板凝集（P A R - 1 活性化を介する）の強力な誘因であり、これもまた止血に相当に寄与する。

30

【0103】

したがって、本発明による化合物は、凝塊の形成から起こるまたは起こり得る障害または合併症の処置および/または予防に適している。

40

【0104】

本発明の目的のため、「血栓性障害または血栓塞栓性障害」としては、動脈血管系および静脈血管系の両方において生じる、本発明による化合物で処置することができる障害、とりわけ心臓の冠動脈における障害、例えば急性冠動脈症候群（A C S）、S T 上昇型心筋梗塞（S T E M I）および非 S T 上昇型心筋梗塞（n o n - S T E M I）、安定狭心症、不安定狭心症、冠動脈介入後の、例えば血管形成、ステント留置または大動脈冠動脈バイパスなどの後の再開塞および再狭窄など、これらだけでなくまた、さらなる脈管における、末梢動脈閉塞性障害、肺塞栓症、静脈血栓塞栓症、とりわけ深部下肢静脈および腎臓静脈における静脈血栓症、一過性虚血性発作ならびにまた血栓性卒中および血栓塞栓性卒

50

中につながる血栓性障害または血栓塞栓性障害が挙げられる。

【0105】

凝固系の刺激作用は、様々な原因または関連した障害により生じ得る。なかでも外科的介入、不動状態、ベッドへの拘束、感染またはがんもしくはがん治療との関連で、凝固系は高度に活性化されることがあり、血栓性合併症、とりわけ静脈血栓症があり得る。本発明による化合物は、それゆえ、がんを患う患者における外科的介入との関連で血栓症の予防に適している。本発明による化合物はまた、それゆえ、例えば記載されている刺激状況において凝固系が活性化されている患者における血栓症の予防に適している。

【0106】

したがって、本発明による化合物はまた、急性、間欠性または持続性の心不整脈、例えば心房細動などを有する患者および心臓除細動を施されている患者における、さらには心臓弁障害を有するまたは人工心臓弁を有する患者における、心原性血栓塞栓症、例えば脳虚血、卒中ならびに全身性血栓塞栓症および虚血などの防止および処置に適している。

【0107】

血栓塞栓性合併症はさらには、微小血管症性溶血性貧血、体外循環システム、例えば血液透析など、およびまた補綴心臓弁において遭遇する。

【0108】

そのうえ、凝塊内に取り込まれたトロンピンは凝塊を安定化することから、本発明による化合物は、凝塊が既に存在する障害の処置にとりわけ適している。これらのトロンピン分子の阻害は凝塊の分解を加速することから、本発明による化合物は既存の凝塊の処置のために用いることができる。これらの凝塊は全脈管系において形成され得るものであり、とりわけ虚血、炎症反応または塞栓の形成を介した様々な臓器における重篤な合併症、例えば心筋梗塞または卒中、これらだけでなくまたとりわけ下肢における深部静脈血栓症の後の肺塞栓症または血栓後症候群の原因となり得る。したがって、本発明による化合物はまた、凝塊に起因する眼 (o c c u l a r) 血管の静脈閉塞症および動脈閉塞症、例えば加齢性黄斑変性の処置に適している。

【0109】

溶解治療 (t h e r a p e u t i c) の原則、例えば組織プラスミノゲン活性化因子 (t P A) などとの観察される相乗効果によって、この化合物は血栓溶解治療との関連での付随的使用に適している。

【0110】

そのうえ、本発明による化合物は、認知障害、例えば血管性認知症またはアルツハイマー病などを導き得る脳血管内の微小凝塊形成、例えばフィブリン沈着を伴う障害の処置および/または予防に適している。ここで凝塊は、閉塞を介して、およびさらなる疾患関連因子と結合することによっての両方で障害に寄与し得る。

【0111】

そのうえ、本発明による化合物は、凝固促進性の要素に加えて、トロンピン作用の炎症促進性 (p r o - i n f l a m m o t o r y) の要素が不可欠な役割を果たす障害の処置および/または予防にとりわけ適している。とりわけ凝固および炎症の相互増強を本発明による化合物により防ぐことができ、それゆえに血栓性合併症の可能性を決定的に低下させる。ここで、アテローム性血管障害、運動系のリウマチ性障害との関連での炎症、肺の炎症性障害、例えば肺線維症など、腎臓の炎症性障害、例えば糸球体腎炎など、腸の炎症性障害、例えばクローン病もしくは潰瘍性大腸炎など、または糖尿病性基礎疾患との関連で存在し得る障害、例えば糖尿病性網膜症もしくは糖尿病性腎症などとの関連での処置および/または予防が、なかでも考えられ得る。

【0112】

そのうえ、本発明による化合物は、腫瘍成長および転移の形成を阻害するために、ならびにまた腫瘍患者、とりわけ主要な外科的介入または化学療法もしくは放射線療法が施されている腫瘍患者のための、血栓塞栓性合併症、例えば静脈血栓塞栓症などの予防および/または処置のために用いることができる。

10

20

30

40

50

【0113】

そのうえ、本発明による化合物はまた、肺高血圧の予防および/または処置に適している。

【0114】

本発明との関連で、用語「肺高血圧」は、肺動脈高血圧、左心の障害に関連した肺高血圧、肺障害および/または低酸素に関連した肺高血圧ならびに慢性血栓塞栓症（CTEPH）が原因の肺高血圧を含む。

【0115】

「肺動脈高血圧」は、特発性肺動脈高血圧（IPAH、以前は原発性肺高血圧とも呼ばれた）、家族性肺動脈高血圧（FPAH）、ならびに膠原病、先天性体肺短絡欠陥（congenital systemic-pulmonary shunt vitia）、門脈圧亢進症、HIV感染、ある種の薬物および薬剤の摂取に、他の障害（甲状腺障害、糖原病、ゴーシェ病、遺伝性末梢血管拡張、異常ヘモグロビン症、骨髄増殖性障害、脾摘出術）に、著しい静脈/毛細血管の寄与がある障害、例えば肺静脈閉塞性障害および肺毛細血管腫症などに関連した肺動脈高血圧（APAH）、ならびにまた新生児の持続性肺高血圧を含む。

10

【0116】

左心の障害に関連した肺高血圧は、病気にかかった左心房または左心室および僧帽弁または大動脈弁の異常を含む。

【0117】

肺障害および/または低酸素に関連した肺高血圧（pulmonary hypertension）は、慢性閉塞性肺障害、間質性肺障害、睡眠時無呼吸症候群、肺胞低換気、慢性高所病および内在的異常を含む。

20

【0118】

慢性血栓塞栓症（CTEPH）が原因の肺高血圧は、近位肺動脈の血栓塞栓性閉塞症、遠位肺動脈の血栓塞栓性閉塞症および非血栓性肺塞栓症（腫瘍、寄生生物、異物）を含む。

【0119】

本発明はさらには、サルコイドーシス、組織球症Xおよびリンパ管腫症に関連した肺高血圧の処置および/または予防のための薬剤を調製するための本発明による化合物の使用を提供する。

30

【0120】

そのうえ、本発明による物質はまた、肺および肝臓の線維症を処置するのに好適であり得る。

【0121】

そのうえ、本発明による化合物はまた、感染症との関連での播種性血管内凝固の、ならびに/または全身性炎症症候群（SIRS）、肺血性臓器機能障害、肺血性臓器不全および多臓器不全、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、急性肺損傷（ALI）、敗血性ショックおよび/もしくは肺血性臓器不全の処置および/または予防に好適であり得る。

【0122】

感染の過程において、様々な臓器において微小血栓を有する汎発性の凝固系活性化（播種性血管内凝固または消費性凝固障害、以後「DIC」と呼ぶ）および二次的な出血性合併症があり得る。そのうえ、脈管の透過性向上ならびに体液およびタンパク質の脈管外の腔への滲出を伴う内皮損傷があり得る。感染が進行するにつれ、臓器の不全（例えば腎不全、肝不全、呼吸器不全、中枢神経欠陥および心血管不全）または多臓器不全があり得る。

40

【0123】

DICの場合、損傷した内皮細胞の表面、異物または傷ついた脈管外組織の表面において凝固系が大規模に活性化される。結果として、様々な臓器の小血管における凝固があり、これは低酸素およびその後の臓器機能障害を伴う。二次的効果は、凝固因子（例えば第

50

X因子、プロトロンビンおよびフィブリノーゲン)および血小板の消費であり、これは血液の凝血性を低減させ、激しい出血をもたらし得る。

【0124】

本発明による化合物は、急性冠動脈症候群(ACS)、静脈血栓塞栓症、とりわけ深部下肢静脈および腎臓静脈における静脈血栓症、肺塞栓症、卒中の処置および/もしくは予防に、ならびに/または外科的介入との関連での、とりわけがんを患う患者における外科的介入との関連での血栓症の予防におおいにとりわけ適している。

【0125】

本発明はさらに、障害、とりわけ上で言及されている障害の処置および/または予防のための本発明による化合物の使用を提供する。

10

【0126】

本発明はさらに、障害、とりわけ上で言及されている障害の処置および/または予防のための薬剤を生産するための本発明による化合物の使用を提供する。

【0127】

本発明はさらに、治療的有効量の本発明による化合物を用いる、障害、特に上で言及されている障害の処置および/または予防のための方法を提供する。

【0128】

本発明はさらに、治療的有効量の本発明による化合物を用いる、障害、特に上で言及されている障害の処置および/または予防のための方法における使用のための、本発明による化合物を提供する。

20

【0129】

本発明はさらに、本発明による化合物および1または複数のさらなる活性化合物を含む薬剤を提供する。

【0130】

加えて、本発明による化合物はまた、エクスピボでの凝固を防ぐため、例えば凝塊の形成に起因する臓器損傷からの移植される臓器の保護のため、移植された臓器由来の血栓塞栓から臓器レシipientを保護するため、血液および血漿製品を保存するため、カテーテルならびに他の医療補助用具および機器を洗浄/前処理するため、インスピボもしくはエクスピボで用いられる医療補助用具および機器の合成表面のコーティングのため、または第IIa因子を含み得る生物学的試料のために用いることができる。

30

【0131】

本発明はさらに、とりわけバンクに保存された血液または第IIa因子を含有し得る生物学的試料におけるインピトロでの血液凝固を防ぐ方法を提供するものであり、この方法は抗凝血有効量の本発明による化合物を加えることを特徴とする。

【0132】

本発明はさらに、特に上で言及されている障害の処置および/または予防のための、本発明による化合物および1または複数のさらなる活性化合物を含む薬剤を提供する。組み合わせに適した活性化合物の好ましい例として、以下が挙げられる：

- ・脂質低下物質、とりわけHMG-CoA-(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-補酵素A)レダクターゼ阻害剤、例えばロバスタチン(Mevacor)、シンバスタチン(Zocor)、プラバスタチン(Pravachol)、フルバスタチン(Lescol)およびアトルバスタチン(Lipitor)など；
- ・冠動脈治療薬/血管拡張薬、とりわけACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害剤、例えばカプトプリル、リシノプリル、エナラプリル、ラミプリル、シラザプリル、ベナゼプリル、ホシノプリル、キナプリルおよびペリンドプリルなど、またはAII(アンジオテンシンII)受容体アンタゴニスト、例えばエンブサルタン(embusartan)、ロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、エプロサルタンおよびテムサルタン(temisartan)など、または-アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばカルベジロール、アルプレノロール、ピソプロロール、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、カルテオロール、メトプロロール、ナドロール、ペンプトロ

40

50

ール、ピンドロール、プロパノロールおよびチモロールなど、またはアルファ - 1 - アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えばプラゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシンおよびテラゾシンなど、または利尿薬、例えばヒドロクロチアジド、フロセミド、ブメタニド、ピレタニド、トラセミド、アミロライドおよびジヒドララジンなど、またはカルシウムチャンネルブロッカー、例えばベラパミルおよびジルチアゼムなど、またはジヒドロピリジン誘導体、例えばニフェジピン (Adalat) およびニトレンジピン (Bayotensin) など、またはニトロ製剤、例えば 5 - 一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビドおよび三硝酸グリセロールなど、またはサイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) の増加の原因となる物質、例えば可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激物質、例えばリオシグアトなど；

- ・ プラスミノゲン活性化因子 (血栓溶解薬 / 線溶薬) および血栓溶解 / 線溶を促進する化合物、例えばプラスミノゲン活性化因子阻害剤 (PAI 阻害剤) の阻害剤またはトロンビン活性化線溶阻害剤 (TAFI 阻害剤) の阻害剤、例えば組織プラスミノゲン活性化因子 (t-PA、例えば Actilyse (登録商標))、ストレプトキナーゼ、レテプラゼおよびウロキナーゼなど；

- ・ 抗凝血物質 (抗凝固薬)、例えばヘパリン (UFH)、低分子量ヘパリン (NMH)、例えばチンザパリン、セルトパリン、バルナパリン、ナドロパリン、アルデパリン、エノキサパリン、レビパリン、ダルテパリン、ダナパロイド、セムロパリン (AVE5026)、アドミパリン (M118) および EP - 42675 / ORG 42675 など；

- ・ 直接的トロンビン阻害剤 (DTI)、例えば、Pradaxa (ダビガトラン)、アテセガトラン (atecegatran) (AZD - 0837)、DP - 4088、SSR - 182289A、アルガトロパン、ビパリルジンおよびタノギトラン (BIBT - 986 およびプロドラッグ BIBT - 1011)、ヒルジンなど；

- ・ 直接的第 Xa 因子阻害剤、例えばリバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン (DU - 176b)、ベトリキサバン (PRT - 54021)、R - 1663、ダレキサバン (YM - 150)、オタミキサバン (FXV - 673 / RPR - 130673)、レタキサバン (TAK - 442)、ラザキサバン (DPC - 906)、DX - 9065a、LY - 517717、イドラパリヌクスおよびフォンダパリヌクスなど；

- ・ 血小板凝集阻害物質 (血小板凝集阻害剤、栓球凝集阻害剤)、例えばアセチルサリチル酸 (例えばアスピリン)、チクロピジン (Ticlid)、クロピドグレル (Plavix)、プラスグレル、チカグレロール、カングレロール、エリノグレル、ボラバキサールなど；

- ・ フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト (糖タンパク質 - IIb / IIIa アンタゴニスト)、例えばアブキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ラミフィバン、レフラダフィバンおよびフラダフィバンなど；

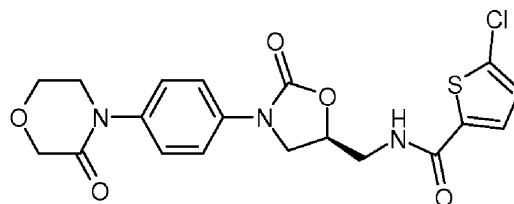
- ・ 組換えヒト活性化プロテイン C、例えば Xigris など；

- ・ ならびにまた抗不整脈薬。

【0133】

本発明はさらには、(A) 式 (I) の化合物および (B) 構造式

【化30】



【0134】

を有する 5 - クロロ - N - ({ (5 S) - 2 - オキソ - 3 - [4 - (3 - オキソ - 4 - モルフォリニル) - フェニル] - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル) - 2 - チオフェンカルボキサミド (リバロキサバン) [WO 01 / 47919] を含む組み合わせを

10

20

30

40

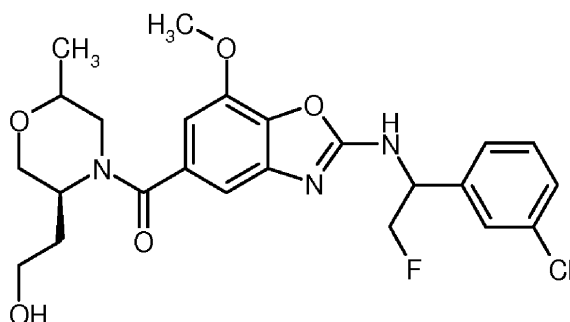
50

提供する。

【0135】

本発明はまた、(A)下式

【化31】



10

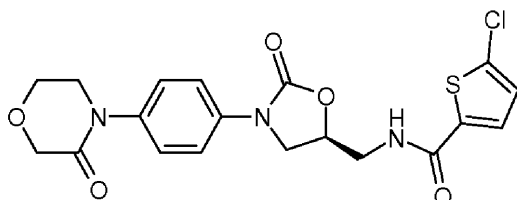
【0136】

を有する(2- {[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル]メタノン[鏡像異性的に純粋な異性体2]

またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物
および(B)構造式

20

【化32】



【0137】

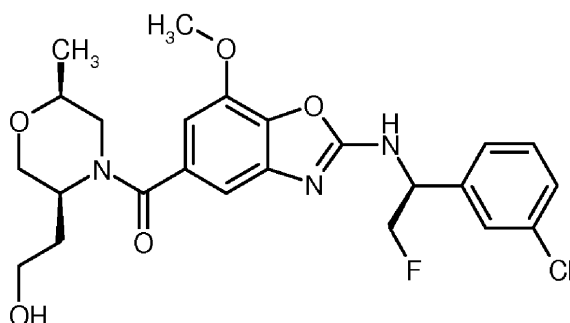
を有する5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルフォリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミド(リパロキサパン)を含む組み合わせを提供する。

30

【0138】

本発明はさらには、(A)下式

【化33】



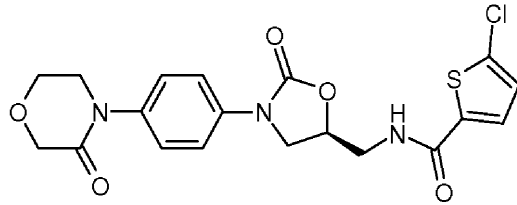
40

【0139】

を有する(2- {[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(2S,5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル]メタノン

またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物
および(B)構造式

【化34】



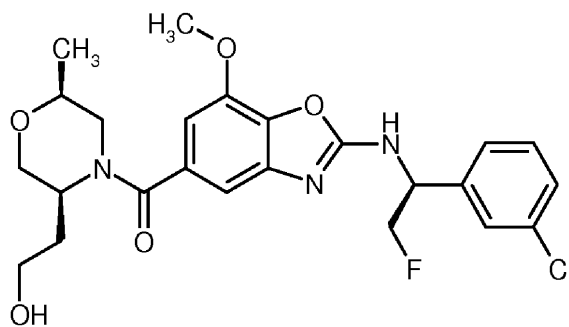
【0140】

を有する5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルフォリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミド(リパロキサパン)を含む組み合わせを提供する。 10

【0141】

本発明はさらには、(A)下式

【化35】

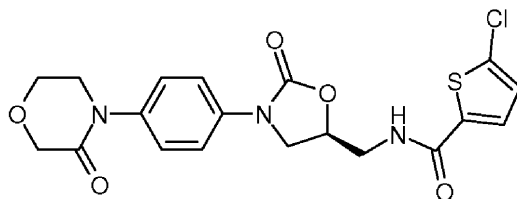


20

【0142】

を有する(2-{[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(2S,5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル]メタノン
および(B)構造式

【化36】



30

【0143】

を有する5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルフォリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミド(リパロキサパン)を含む組み合わせを提供する。

【0144】

「組み合わせ」は、本発明の目的のため、全ての構成成分を含有する剤形(いわゆる固定の組み合わせ)および構成成分を互いに別々に含有する組み合わせパックのみならず、それらが同疾患の予防および/または処置のために使用されるかぎり同時または逐次的に投与される構成成分をも意味する。2つまたはそれより多い活性化合物を互いに組み合わせることも同じく可能であり、すなわちそれらは各々の場合において2成分または多成分の組み合わせである。 40

【0145】

組み合わせにおいて、活性化合物(2-{[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(2S,5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル] 50

]メタノンおよび5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルフォリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミド(リパロキサバン)は、好ましくは各々治療量以下の量で使用される。

【0146】

組み合わせにおいて、活性化合物(2-{[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(2S,5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル]メタノンおよび5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルフォリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミド(リパロキサバン)は、好ましくは各々治療量以下の量で使用され、ここで治療量以下の量は組み合わせが用いられる障害を参照する。

10

【0147】

好ましくは、24時間毎に20mgから120mgの(2-{[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(2S,5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル]メタノンが、とりわけ好ましくは24時間毎に20mgから80mgが組み合わせで使用される。

【0148】

好ましくは、24時間毎に2.5mgから10mgの5-クロロ-N-({(5S)-2-オキソ-3-[4-(3-オキソ-4-モルフォリニル)フェニル]-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)-2-チオフェンカルボキサミド(リパロキサバン)が、とりわけ好ましくは24時間毎に2.5mg、5mgまたは10mgが組み合わせで使用される。

20

【0149】

本発明による化合物は全身のおよび/または局所的に作用し得る。この目的のため、これらは、好適な方法で、例えば経口、非経口、肺、鼻、舌下、舌、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳の経路により、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【0150】

本発明による化合物は、これらの投与経路に適した投与形態で投与することができる。

30

【0151】

経口投与に適した投与形態は、先行技術に従って機能して本発明による化合物を迅速におよび/または改変された様式で送達し、ならびに本発明による化合物を結晶形態および/または非晶質形態および/または溶解形態で含有するものであって、例えば、錠剤(非コーティングまたはコーティング錠剤、例えば、腸溶コーティングを有するもの、または不溶であるかもしくは遅れて溶解して本発明による化合物の放出を制御するコーティングを有するもの)、口中で迅速に崩壊する錠剤、またはフィルム/オブラート、フィルム/凍結乾燥剤、カプセル(例えばハードまたはソフトゼラチンカプセル)、糖衣錠剤、粒剤、ペレット、散剤、エマルジョン、懸濁剤、エアロゾルまたは溶液である。

40

【0152】

非経口投与は、吸収ステップをバイパスすることができ(例として静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内または腰椎内)、または吸収を含めることができる(例として筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内)。非経口投与に適した投与形態としては、溶液、懸濁剤、エマルジョン、凍結乾燥剤または滅菌散剤の形態の注射および点滴製剤が挙げられる。

【0153】

経口投与が好ましい。

【0154】

他の投与経路に適した投与形態は、例えば、吸入のための医薬形態(散剤吸入器、噴霧器を含む)、点鼻薬、溶液またはスプレー;舌、舌下または頬側投与のための錠剤、フィ

50

ルム / オブラートまたはカプセル、坐剤、耳または眼のための製剤、腔カプセル、水性懸濁剤（ローション、振盪混合剤）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮的治療システム（例えばパッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、散粉剤、インプラントまたはステントである。

【0155】

本発明による化合物は、言及されている投与形態に変換することができる。これは、それ自体公知の方法で、不活性、非毒性の、薬学的に好適な賦形剤と混合することにより行うことができる。これらの助剤としては、担体（例えば微結晶性セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例として液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、バインダー（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然のポリマー（例えばアルブミン）、安定剤（例として抗酸化剤、例えばアスコルビン酸）、色素（例として無機顔料、例えば酸化鉄）ならびに香味および / または臭気の矯正剤が挙げられる。

10

【0156】

本発明はさらに、少なくとも1の本発明による化合物を、好ましくは1または複数の不活性、非毒性の薬学的に好適な賦形剤と共に含む薬剤、および上で言及されている目的のためのその使用を提供する。

【0157】

非経口投与の場合、一般に、24時間毎に約5から250mgの量を投与することが有効な結果を達成するために有利であることが見出されている。経口投与の場合、この量は24時間毎に約5から500mgである。

20

【0158】

それにもかかわらず、適切な場合、特に体重、投与経路、活性化合物に対する個々の応答、製剤の性質および投与が行われる時間または間隔に応じて、上述の量から逸脱することが必要であり得る。

【0159】

以下の試験および例におけるパーセンテージは、特に明記されないかぎり、重量パーセンテージであり；部は重量部である。液体 / 溶液についての溶媒の比率、希釈率および濃度の数字は各々体積に基づく。「w / v」は「重量 / 体積」を意味する。例えば、「10% w / v」は：100mlの溶液または懸濁液が10gの物質を含むことを意味する。

30

【実施例】

【0160】

A) 実施例

略語：

【表 1】

br. d.	ブロードのダブルレット (NMRにおいて)	
br. m.	ブロードのマルチレット (NMRにおいて)	
br. s.	ブロードのシングレット (NMRにおいて)	
ca.	約	
d	日 (複数可)、ダブルレット (NMRにおいて)	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
dd	ダブルレットのダブルレット (NMRにおいて)	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dt	トリプレットのダブルレット (NMRにおいて)	
d. Th.	理論値 (収率)	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSにおいて)	
GC-MS	ガスクロマトグラフィー結合質量分析	
h	時 (複数可)	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸	
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	20
conc.	濃	
LC-MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析	
m	マルチレット (NMRにおいて)	
M	モル濃度	
m _c	中心のあるマルチレット (NMRにおいて)	
min	分 (複数可)	
MS	質量分析	
N	正常な	30
NMR	核磁気共鳴分光法	
quant.	定量的	
Q	カルテット (NMRにおいて)	
quin	クインテット (NMRにおいて)	
RP	逆相	
RT	室温 (20~25℃)	
R _t	保持時間 (HPLCにおいて)	
s	シングレット (NMRにおいて)	40
t	トリプレット (NMRにおいて)	
UV	紫外線	
UPLC	超高压超高速クロマトグラフィー	

【0161】

LC-MS方法:

方法1A: 機器: Waters ACQUITY SQD UPLC System; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 × 1 mm; 移動相 A: 1 l の水 + 0.25 ml の 99% 濃度 ギ酸、移動相 B: 1 l のアセトニトリル + 0.25 ml の 99% 濃度 ギ酸; グラジエント: 0.0分 90% A 1. 50

2分 5% A 2.0分 5% A; オープン: 50 ; 流速: 0.40 ml / 分; UV 検出: 208 - 400 nm。

【0162】

方法2A: 機器: Waters ACQUITY SQD UPLC System; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 30 \times 2 mm; 移動相A: 1lの水+0.25mlの99%濃度ギ酸、移動相B: 1lのアセトニトリル+0.25mlの99%濃度ギ酸; グラジエント: 0.0分 90% A 1.2分 5% A 2.0分 5% A; オープン: 50 ; 流速: 0.60 ml / 分; UV 検出: 208 - 400 nm。

【0163】

方法3A: 機器: Waters UPLC Acquityを備えたMicromass Quattro Premier; カラム: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 \times 1mm; 移動相A: 1lの水+0.5mlの50%濃度ギ酸、移動相B: 1lのアセトニトリル+0.5mlの50%濃度ギ酸; グラジエント: 0.0分 97% A 0.5分 97% A 3.2分 5% A 4.0分 5% A; オープン: 50 ; 流速: 0.3 ml / 分; UV 検出: 210 nm。

10

【0164】

方法4A: MS 機器: Waters (Micromass) Quattro Micro; HPLC 機器: Agilent 1100シリーズ; カラム: YMC-Triart C18 3 μ 50 \times 3mm; 移動相A: 1lの水+0.01molの炭酸アンモニウム、移動相B: 1lのアセトニトリル; グラジエント: 0.0分 100% A 2.75分 5% A 4.5分 5% A; オープン: 40 ; 流速: 1.25 ml / 分; UV 検出: 210 nm。

20

【0165】

方法5A: MS 機器: Waters (Micromass) QM; HPLC 機器: Agilent 1100シリーズ; カラム: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 \times 50mm 3.5ミクロン; 移動相A: 1lの水+0.01molの炭酸アンモニウム、移動相B: 1lのアセトニトリル; グラジエント: 0.0分 98% A 0.2分 98% A 3.0分 5% A 4.5分 5% A; オープン: 40 ; 流速: 1.75 ml / 分; UV 検出: 210 nm。

30

【0166】

方法6A: MS 機器: Waters (Micromass) ZQ; HPLC 機器: Agilent 1100シリーズ; カラム: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 \times 50mm 3.5ミクロン; 移動相A: 1lの水+0.01molの炭酸アンモニウム、移動相B: 1lのアセトニトリル; グラジエント: 0.0分 98% A 0.2分 98% A 3.0分 5% A 4.5分 5% A; オープン: 40 ; 流速: 1.75 ml / 分; UV 検出: 210 nm。

【0167】

方法7A: 機器: Waters ACQUITY SQD UPLC System; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 \times 1 mm; 移動相A: 1lの水+0.25mlの99%濃度ギ酸、移動相B: 1lのアセトニトリル+0.25mlの99%濃度ギ酸; グラジエント: 0.0分 95% A 6.0分 5% A 7.5分 5% A; オープン: 50 ; 流速: 0.35 ml / 分; UV 検出: 210 - 400 nm。

40

【0168】

GC - MS 方法:

方法1B: 機器: Thermo DFS、Trace GC Ultra; カラム: Restek RTX-35、15m \times 200 μ m \times 0.33 μ m; ヘリウム定流速: 1.20 ml / 分; オープン: 60 ; 注入口: 220 ; グラジエント: 60、30 / 分 300 (3.33分間維持)。

50

【0169】

方法2B: 機器: Micromass GCT、GC6890; カラム: Restek RTX-35、15m×200μm×0.33μm; ヘリウム定流速: 0.88ml/分; オープン: 70; 注入口: 250; グラジエント: 70、30/分 310 (3分間維持)。

【0170】

MS方法:

方法1C: 機器: Thermo Fisher-Scientific DSQ; 化学イオン化; 反応ガス NH₃; ソース温度: 200; イオン化エネルギー 70eV。

【0171】

方法2C: 機器: Waters ZQ 2000; エレクトロスプレーイオン化; 移動相 A: 1lの水+0.25mlの99%濃度ギ酸、移動相 B: 1lのアセトニトリル+0.25mlの99%濃度ギ酸; 25% A、75% B; 流速: 0.25ml/分。

10

【0172】

キラル相に対する分取的なエナンチオマー/ジアステレオマー分離:

方法1D: 相: Daicel Chiralpak AZ-H、5μm 250mm×30mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 40ml/分; 温度: 20; UV検出: 220nm。

【0173】

方法2D: 相: Daicel Chiralpak AZ-H、5μm 250mm×30mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 40ml/分、温度: 25; UV検出: 220nm。

20

【0174】

方法3D: 相: Daicel Chiralpak AD-H SFC、10μm 250mm×20mm、移動相: 二酸化炭素/エタノール 70:30; 流速: 100ml/分、メイクアップ流速: 30ml/分、背圧: 80バール; 温度: 40; UV検出: 220nm。

【0175】

方法4D: 相: Daicel Chiralpak AD-H、5μm 250mm×20mm、移動相: イソヘキサン/イソプロパノール 70:30; 流速: 20ml/分; 温度: 25; UV検出: 230nm。

30

【0176】

方法5D: 相: Daicel Chiralpak AZ-H、5μm 250mm×30mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 90:10; 流速: 40ml/分; 温度: 25; UV検出: 220nm。

【0177】

方法6D: 相: Daicel Chiralpak AY-H、5μm 250mm×20mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 90:10; 流速: 40ml/分; 温度: 40; UV検出: 220nm。

【0178】

方法7D: 相: Daicel Chiralpak AS-H、5μm 250mm×20mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 70:30; 流速: 20ml/分; 温度: 25; UV検出: 230nm。

40

【0179】

方法8D: 相: Daicel Chiralpak AZ-H、5μm 250mm×30mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 20ml/分; 温度: 25; UV検出: 220nm。

【0180】

方法9D: 相: Daicel Chiralpak OZ-H、5μm 250mm×20mm、移動相: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 15ml/分; 温度:

50

30 ; UV検出 : 220 nm。

【0181】

方法10D : 相 : Daicel Chiralpak OD - H、5 μ m 250 mm \times 20 mm、移動相 : イソヘキサン / エタノール 60 : 40 ; 流速 : 20 ml / 分 ; 温度 : 22 ; UV検出 : 230 nm。

【0182】

キラル相に対する分析的なエナンチオマー / ジアステレオマー分離 :

方法1E : 相 : Daicel Chiralcel OZ - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm、移動相 : イソヘキサン / エタノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

10

【0183】

方法2E : 相 : Daicel Chiralcel AZ - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm、移動相 : イソヘキサン / エタノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

【0184】

方法3E : 相 : Daicel Chiralpak AD - H SFC、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm、移動相 : 二酸化炭素 / エタノール 70 : 30 ; 流速 : 3 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

【0185】

方法4E : 相 : Daicel Chiralpak AD - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm、移動相 : イソヘキサン / イソプロパノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

20

【0186】

方法5E : 相 : LUX Amylose - 2、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm ; 移動相 : イソヘキサン / エタノール 90 : 10 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

【0187】

方法6E : 相 : Daicel Chiralpak AS - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm、移動相 : イソヘキサン / イソプロパノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

30

【0188】

方法7E : 相 : Daicel Chiralcel OD - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm ; 移動相 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20 + 0 . 2 % ジエチルアミン ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV検出 : 220 nm。

【0189】

方法8E : 相 : Daicel Chiralpak AD - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm、移動相 : イソヘキサン / エタノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

【0190】

方法9E : 相 : Daicel Chiralcel OZ - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm ; 移動相 : イソヘキサン / エタノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV検出 : 220 nm。

40

【0191】

方法10E : 相 : Daicel Chiralcel OD - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm ; 移動相 : イソヘキサン / エタノール 50 : 50 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

【0192】

方法11E : 相 : Daicel Chiralcel AZ - H、5 μ m 250 mm \times 4 . 6 mm ; 移動相 : イソヘキサン / エタノール 90 : 10 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm。

50

【0193】

分取的精製：

方法1F：相：Sunfire C-18、5 μ m 250mm \times 20mm、移動相：水/アセトニトリル グラジエント 80：20 5：95；流速：23.75ml/分+2%濃度 ギ酸の定常的添加、流速：1.25ml/分、UV検出：210nm。

【0194】

アキラル相に対する分取的なジアステレオマー分離：

方法1G：相：Sunfire C-18、5 μ m 250mm \times 20mm、移動相：水/メタノール 60：40、流速：60ml/分、温度：23、UV検出：210nm。

10

【0195】

マイクロ波

用いられたマイクロ波リアクタは、Biotage Initiator Microwave Synthesizerタイプのシングルモードの機器であった。

【0196】

移動相が添加物、例えばトリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニアなどを含有する上記の方法を用いた分取HPLCにより本発明による化合物が精製されるとき、本発明による化合物が十分に塩基性または酸性である官能基を含有するならば、本発明による化合物は塩の形態、例えばトリフルオロアセテート、ホルメートまたはアンモニウム塩として得られ得る。かかる塩は、当業者に公知である様々な方法により塩基または酸に変換することができる。

20

【0197】

下に記載されている本発明の合成中間体および実施例において化合物が対応する塩基または酸の塩の形態で与えられる場合、それぞれの調製および/または精製プロセスにより得られるかかる塩の正確な化学量論的組成は、一般に未知である。より詳細に指定されないかぎり、名称および構造式への付加、例えば「ヒドロクロリド」、「トリフルオロアセテート」、「ナトリウム塩」または「x HCl」、「x CF₃COOH」、「x Na⁺」などは、かかる塩の場合に化学量論的に理解されるものではなく、その中に含まれる塩形成性の構成成分に関する記述的特質を有するにすぎない。

【0198】

これは、合成中間体および実施例またはそれらの塩が記載されている調製および/または精製プロセスにより溶媒和物、例えば水和物の形態で得られ、その化学量論的組成（定義されているタイプである場合）が未知である場合に、対応して当てはまる。

30

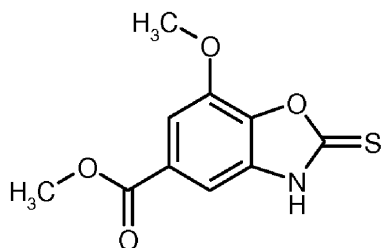
【0199】

出発物質

例1A

メチル 7-メトキシ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボキシレート

【化37】



40

【0200】

20.0g (101mmol)のメチル 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾエートおよび17.9g (112mmol)のカリウム O-エチルジチオカーボネートをピリジン(400ml)中に溶解し、溶液を還流下で3時間攪拌した(文献：R

50

. Lok et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 3289 - 3297 と同様に)。反応混合物を次いで冷却し、氷 (600 g) および濃塩化水素水溶液 (60 ml) の混合物に注いだ。形成された固形物を減圧下でろ過して分け、水 (5 × 200 ml) で洗浄した。固形物を初めは 50 / 40 mbar で、次いで高真空下で乾燥させた。収量: 23.3 g (理論値の 96%)。

【0201】

LC-MS (方法 1A): $R_t = 0.79$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 240$ [M+H]⁺;

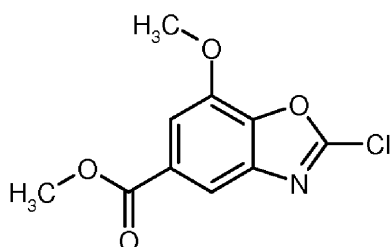
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 14.1 (br. s., 1H)、7.45 (d, 1H)、7.32 (d, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)。

10

【0202】

例 2A

メチル 2-クロロ-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボキシレート
【化 38】



20

【0203】

150 g (627 mmol) の 7-メトキシ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボキシレート を塩化チオニル (450 ml) 中に懸濁し、触媒量の N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) を加え、混合物を次いで 3 時間撹拌した (文献: R. Lok et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 3289 - 3297 と同様に)。さらなる N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) を加え、混合物を 70 °C でガスの発生がなくなるまで (約 4 時間) 撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (3 × 200 ml) と共に共蒸発させることで塩化チオニルを完全に除去した。固形物を高真空下で乾燥させ、次いでシリカゲルに対するカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製した。あるいは、粗精製の生成物はまたさらに直接的に用いることもできる。収量: 125.6 g (理論値の 82%)。

30

【0204】

LC-MS (方法 1A): $R_t = 1.00$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 242$ [M+H]⁺;

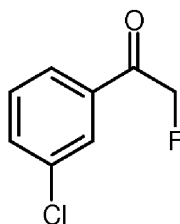
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): [ppm] = 7.99 (d, 1H)、7.62 (d, 1H)、4.07 (s, 3H)、3.96 (s, 3H)。

【0205】

例 3A

1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタノン
【化 39】

40



【0206】

方法 1:

50

50.7 g (161 mmol) のテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物、22.1 g (214 mmol) のフッ化亜鉛および6.22 g (107 mmol) のフッ化カリウムを初めにアセトニトリル(850 ml) 中に入れ、80 °C で1時間撹拌した(文献: X. Zou et al., *J. Fluorine Chem.* 2010, 131, 340-344 と同様に)。アセトニトリル(210 mL) 中50.0 g (214 mmol) の2-ブromo-1-(3-クロロフェニル)エタノンを次いでこの温度で3時間にわたって滴下して加え、混合物を続いて80 °C でさらに3時間撹拌した。反応溶液を室温まで冷却し、沈殿した塩をガラスフリットに対してろ過して分けた。ろ液を減圧下で濃縮し、水を残渣に加え、混合物をtert-ブチルメチルエーテルで繰り返し抽出した。さらに沈殿した塩をろ過により除去した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を次いでシリカゲルに対するフラッシュクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル 10:1)により精製した。収量: 27.0 g (理論値の58%、純度80%)。

10

【0207】

GC-MS (方法1B): $R_t = 3.73$ 分; MS (EI pos): $m/z = 172$ [M]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): [ppm] = 7.91 (m_c, 1H)、7.85 (d_{br}, 1H)、7.77 (dd, 1H)、7.60 (m_c, 1H)、5.85 (d, 2H)。

20

【0208】

方法2:

45.8 g (129 mmol) の1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンピステトラフルオロボレート(Selectfluor)をメタノール(80.0 ml) 中10.0 g (64.7 mmol) の1-(3-クロロフェニル)エタノンに加え、次いで、10個のポーションに分けて、マイクロ波(Biotage Synthesizer) 内で110 °C において2.5時間撹拌した(文献: B. H. Hoff et al., *Tetrahedron* 2009, 65, 9550-9556 と同様に)。5 ml の水を次いで各々のポーションに加え、ポーションをマイクロ波内で110 °C において1時間撹拌した。反応混合物を次いで合わせ、メタノールを減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 12.5 g (理論値の86%、純度77%)。

30

【0209】

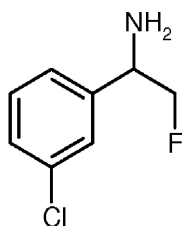
GC-MS (方法2B): $R_t = 3.56$ 分; MS (EI pos): $m/z = 172$ [M]⁺。

【0210】

例4A

1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタンアミン[ラセミ体]

【化40】



40

【0211】

方法1:

82.0 g (86.3 ml, 289 mmol) のチタンテトライソプロポキシドを2 M アンモニアエタノール溶液(361 ml, 722 mmol) 中24.9 g (144.0 mmol) の1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタノンに滴下して加え、氷冷に

50

より温度を 20 で維持し、混合物を次いで室温で一晩攪拌した。10 で、8.19 g (216 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを次いで少しずつ加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。さらに 1.64 g (43.2 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを次いで加え、混合物を一晩攪拌した。半濃縮の (Semiconcentrated) 塩化水素水溶液 (300 ml) を反応溶液に加え、混合物を次いで水 (1.0 l) で希釈した (pH = 2)。混合物を tert-ブチルメチルエーテル (3 x 500 ml) で抽出し、有機相を次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。収量：10.5 g (純度：58%)。

【0212】

水相を 45% 濃度 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 10 に調整し、塩化ナトリウムで飽和させ、tert-ブチルメチルエーテル (3 x 500 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。これは、さらに 12.9 g (理論値の 51%) の所望の生成物を与えた。

10

【0213】

LC-MS (方法 5 A) : $R_t = 1.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 174 [M + H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 7.50 (s, 1H)、7.40 - 7.27 (m, 3H)、4.45 (m_c , 1H)、4.32 (m_c , 1H)、4.12 (dt, 1H)、2.10 (br.s., 2H)。

20

【0214】

生成物画分を合わせ、さらに精製せずに次のステップのために用いた。

【0215】

方法 2 :

アルゴン雰囲気下で、8.20 g (38.0 mmol, 純度：80%) の 1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタノンを 2 M アンモニア エタノール溶液 (95 ml, 190 mmol) 中に溶解し、21.6 g (22.8 ml, 76.0 mmol) のチタンテトライソプロポキシドを加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。1.51 g (57.3 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを次いで加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。さらに 700 mg (18.5 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。6 M 塩化水素水溶液を用いて、反応溶液を pH = 2 に調整し、次いで tert-ブチルメチルエーテルで 3 回抽出した。水相を水酸化ナトリウムで pH = 10 に調整し、塩化ナトリウムで飽和させ、tert-ブチルメチルエーテルで 4 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に取り入れ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。標的化合物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：7.32 g (理論値の 90%、純度：81%)。

30

【0216】

LC-MS (方法 5 A) : $R_t = 1.92$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 174 [M + H]^+$ 。

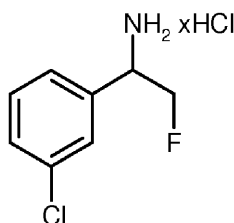
【0217】

40

例 5 A

1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリド [ラセミ体]

【化 4 1】



【0218】

50

方法 1 :

アルゴン雰囲気下で、6.52 g (6.87 ml、23.0 mmol) のチタンテトライソプロポキシドを 2 M アンモニア エタノール溶液 (28.7 ml、57.4 mmol) 中 2.00 g (11.5 mmol) の 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエタノンに加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。654 mg (17.3 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを次いで加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。さらに 350 mg (9.25 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を 25% 濃度 アンモニア水溶液 (100 ml) 中に注ぎ、次いでキーゼルゲールを通してろ過した。tert - ブチルメチルエーテル (200 ml) をろ液に加え、混合物を抽出した。相分離後、水相を tert - ブチルメチルエーテル (100 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をジエチルエーテル/テトラヒドロフラン (5 : 1 ; 60 ml) 中に溶解し、1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩化水素溶液 (10.0 ml) を次いで加えた。形成された固形物を減圧下でろ過して分け、少量のジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。収量 : 1.54 g (理論値の 63%)。

10

【0219】

LC - MS (方法 5 A) : $R_t = 1.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 174$ [M + H - HCl]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 8.98 (br. s., 3H)、7.70 (s, 1H)、7.60 - 7.47 (m, 3H)、4.88 - 4.67 (m, 3H)。

20

【0220】

方法 2 :

1.10 kg (1.16 l、3.88 mol) のチタンテトライソプロポキシドを 2 M アンモニア エタノール溶液 (4.85 l、9.71 mol) 中 335 g (1.94 mol) の 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエタノンに滴下して加え (氷冷により温度を 20 °C で維持した)、混合物を室温で一晩攪拌した。10 °C で、110 g (2.91 mol) の水素化ホウ素ナトリウムを次いで 4 回に分けて加え、混合物を室温で 36 時間攪拌した。さらに 29.4 g (776 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を 2 M アンモニア水溶液 (4.85 l) 中に注ぎ、沈殿した塩を次いでフリットに対して減圧下でろ過して分けた。tert - ブチルメチルエーテル (14 l) および水 (50 l) をろ液に加え、混合物を抽出し、5% 塩化ナトリウム水溶液を次いで加えることで相分離を容易にした。相分離後、水相を tert - ブチルメチルエーテル (5 l) で再抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をジエチルエーテル/テトラヒドロフラン (10 : 1 ; 1.1 l) 中に溶解し、1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩化水素溶液 (385 ml) を次いで攪拌および氷冷しながら加えた。沈殿した白色の固形物を減圧下でろ過して分け、少量のジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。収量 : 261 g (理論値の 77%)。

30

【0221】

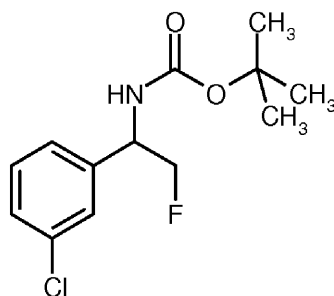
LC - MS (方法 5 A) : $R_t = 1.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 174$ [M + H - HCl]⁺ ;

40

例 6 A

tert - ブチル [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] カルバメート [ラセミ体]

【化42】



【0222】

10

方法1:

7.47 g (43.3 mmol) の 1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタンアミン [ラセミ体] をジクロロメタン (150 ml) 中に懸濁し、最初に 9.14 g (12.6 ml、90.4 mmol) のトリエチルアミンを、次いで 10.3 g (47.3 mmol) のジ-tert-ブチルジカーボネートを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を次いで 0.5 N 塩化水素水溶液 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および水 (100 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を分取 RP-HPLC (水/アセトニトリル) により精製した。収量: 7.23 g (理論値の 61%)。

【0223】

20

LC-MS (方法 1A): $R_t = 1.10$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 218$ [M + H - C₄H₉]⁺;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 7.72 (d, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.41 - 7.29 (m, 3H)、4.89 (m_c, 1H)、4.59 - 4.45 (m, 1H)、4.45 - 4.32 (m, 1H)、1.38 (s, 9H)。

【0224】

方法2:

アルゴン雰囲気下で、41.5 g (198 mmol) の 1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリド [ラセミ体] をジクロロメタン (200 ml) 中に懸濁し、続いて最初に 80.0 g (110 ml、790 mmol) のトリエチルアミンを、次いでジクロロメタン (200 ml) を加えた。ジクロロメタン (100 ml) 中 31.0 g (142 mmol) のジ-tert-ブチルジカーボネートを加え、混合物を室温で一晩攪拌した。さらに 9.91 g (45.4 mmol) のジ-tert-ブチルジカーボネートを加え、混合物を変換がほとんど完了する (TLC によりモニターした) まで攪拌した。反応溶液を 1 N 塩化水素水溶液 (2 × 100 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。収量: 51.0 g (理論値の 94%)。

30

【0225】

LC-MS (方法 7A): $R_t = 3.25$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 218$ [M + H - C₄H₉]⁺。

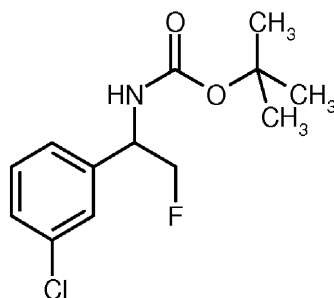
40

【0226】

例 7A

tert-ブチル [1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]カルバメート [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

【化 4 3】



【0227】

10

7.23 g の例 6 A からの化合物の、方法 6 D に従ったキラル相に対するエナンチオマ一分離は、3.05 g の例 7 A (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 3.05 g の例 8 A (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0228】

HPLC (方法 6 E) : $R_t = 5.01$ 分、99.0% ee ;

LC-MS (方法 7 A) : $R_t = 3.26$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 218$ [M + H - C₄H₉]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 7.72 (d, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.42 - 7.27 (m, 3H)、4.89 (m_c, 1H)、4.59 - 4.45 (m, 1H)、4.44 - 4.31 (m, 1H)、1.38 (s, 9H)。

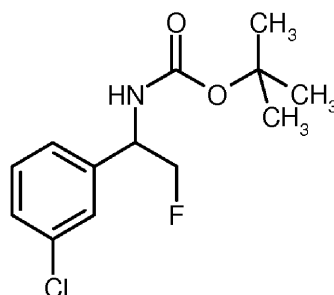
20

【0229】

例 8 A

tert-ブチル [1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]カルバメート [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化 4 4】



30

【0230】

7.23 g の例 6 A からの化合物の、方法 6 D に従ったキラル相に対するエナンチオマ一分離は、3.05 g の例 7 A (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 3.05 g の例 8 A (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0231】

HPLC (方法 6 E) : $R_t = 7.46$ 分、99.0% ee ;

40

LC-MS (方法 7 A) : $R_t = 3.26$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 218$ [M + H - C₄H₉]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 7.72 (d, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.42 - 7.28 (m, 3H)、4.89 (m_c, 1H)、4.58 - 4.45 (m, 1H)、4.44 - 4.30 (m, 1H)、1.38 (s, 9H)。

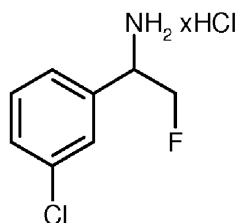
【0232】

例 9 A

1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体]

50

【化 4 5】



【0233】

17.3 g (63.2 mmol) の tert - ブチル [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] カルバメート [鏡像異性的に純粋な異性体 2] を初めに 1, 4 - ジオキサン (50 ml) 中に入れ、79 ml (316 mmol) の 1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩化水素溶液を次いで室温で加えた。短時間の後、固形物が形成された。1, 4 - ジオキサン (250 ml) を、次いで 31.6 ml (126 mmol) の 1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩化水素溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。形成された懸濁液を減圧下で完全に濃縮し、残渣を tert - ブチルメチルエーテル (200 ml) と共にすりつぶし、ろ過し、ろ過残渣を tert - ブチルメチルエーテル (2 x 50 ml) で洗浄した。形成された固形物を高真空下で乾燥させた。収量 : 13.2 g (理論値の 99%) 。

10

【0234】

旋光 : [α]_D¹⁹ = 27.06° (c = 0.51、メタノール)、
LC - MS (方法 5 A) : R_t = 1.94 分 ; MS (ESI pos) : m / z = 174 [M + H]⁺ ;
¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 8.91 (br. s. , 3 H)、7.68 (s , 1 H)、7.55 - 7.47 (m , 3 H)、4.89 - 4.66 (m , 3 H) 。

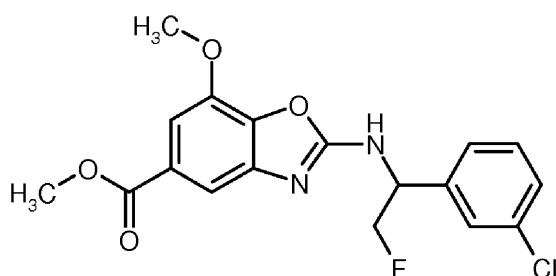
20

【0235】

例 10 A

メチル 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボキシレート [ラセミ体]

【化 4 6】



30

【0236】

室温で、2.22 g (2.99 ml、17.2 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを 1, 4 - ジオキサン (78 ml) 中 1.82 g (5.73 mmol、純度 : 78%) のメチル 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボキシレートおよび 2.03 g (5.73 mmol、純度 : 49%) の 1 - (3 - クロロフェニル) エタンアミン [ラセミ体] に加え、混合物を次いで 1 時間攪拌した。反応溶液を還流下で 5 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を次いで減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル中に取り入れ、少量のジクロロメタンを加え、混合物を攪拌し、沈殿した固形物を減圧下でろ過して分け、ジエチルエーテルで洗浄した。収量 : 1.42 g (理論値の 37%、純度 : 56%)。ろ液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製することで、さらに 665 mg (理論値の 22%、純度 : 71%) の所望の生成物を与えた。

40

【0237】

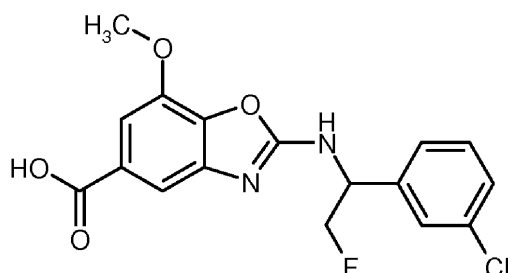
50

LC-MS (方法1A) : $R_t = 1.10$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 379$ [M + H]⁺。

【0238】

例11A

2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [ラセミ体]
【化47】



10

【0239】

628 mg (1.31 mmol, 純度 : 79%) のメチル 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボキシレート [ラセミ体] を 1, 4 - ジオキサン (80 ml) 中に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を次いで加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。大半の 1, 4 - ジオキサンを次いで減圧下で除去し、残渣を 1 N 塩化水素水溶液中に取り入れ、酢酸エチルで繰り返し抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルと共にすりつぶし、沈殿した固形物を減圧下でろ過して分け、高真空下で乾燥させた。収量 : 134 mg (理論値の 17%、純度 60%)。ろ液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製することで、生成物の第二のバッチを与えた。収量 : 137 mg (理論値の 23%、純度 80%)。

20

【0240】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 365$ [M + H]⁺。

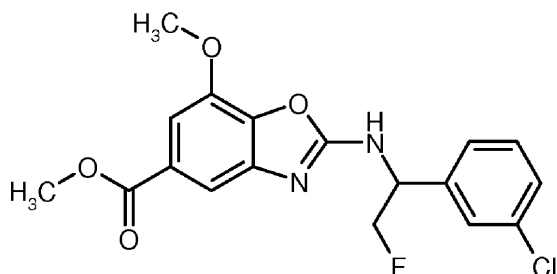
【0241】

例12A

メチル 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボキシレート [鏡像異性的に純粋な異性体]

30

【化48】



40

【0242】

方法1:

アルゴン下で、15.2 g (62.8 mmol) のメチル 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボキシレートを初めに N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 中に入れ、13.2 g (62.8 mmol) の 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエタンアミンヒドロクロリド [例 9 A、鏡像異性的に純粋な異性体] および 32.5 g (43.8 ml、251 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミ

50

ンを次いで室温で加えた。反応溶液を70（油浴温度）で2時間攪拌し、さらに264 mg（1.26 mmol）の1-（3-クロロフェニル）-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリド〔例9A〕を加えた。混合物を70（油浴温度）で1時間攪拌し、次いで冷却し、氷水中に注いだ。相分離後、tert-ブチルメチルエーテル（500 ml）を水相に加え、混合物を10分間攪拌した。形成された懸濁液をガラスフリットを通して減圧下でろ過し、固形物をtert-ブチルメチルエーテルと共に繰り返しすりつぶし、減圧下でろ過した。水相をtert-ブチルメチルエーテル（2×300 ml）で抽出し、合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣をもう一度tert-ブチルメチルエーテルと共にすりつぶし、ろ過し、減圧下で濃縮した。両方の固形物画分を次いで合わせ、高真空下で乾燥させた。収量：18.4 g（理論値の77%）。

10

【0243】

LC-MS（方法5A）： $R_t = 2.56$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 379$ [M+H]⁺；

¹H-NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：[ppm] = 9.10（d, 1H）、7.59（s, 1H）、7.50 - 7.35（m, 4H）、7.31（d, 1H）、5.26（m_c, 1H）、4.82 - 4.53（m, 2H）、3.96（s, 3H）、3.84（s, 3H）。

【0244】

方法2：

アルゴン下で、125 g（517 mmol）のメチル 2-クロロ-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボキシレートを初めにN,N-ジメチルホルムアミド（850 ml）中に入れ、114 g（543 mmol）の1-（3-クロロフェニル）-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリドおよび267 g（360 ml、2.07 mol）のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを室温で加えた。反応溶液を70（油浴温度）で4時間攪拌し、8.69 g（41.4 mmol）の1-（3-クロロフェニル）-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリドを次いで加え、混合物を室温で一晩攪拌した（約14時間）。さらに1.09 g（5.17 mmol）の1-（3-クロロフェニル）-2-フルオロエタンアミンヒドロクロリドを加え、混合物を70（油浴温度）で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をtert-ブチルメチルエーテル（2.0 l）中に取り入れ、有機相を水（3×1.0 l）で洗浄した。減圧下で、有機相を元の体積の約3分の1になるまで濃縮し、沈殿した固形物を次いで減圧下でろ過して分けた。水相中で沈殿した固形物を同じく減圧下でろ過して分け、次いでtert-ブチルメチルエーテル（2×100 ml）で洗浄した。合わせた固形物を高真空下で乾燥させた。収量：181 g（理論値の92%）。

20

30

【0245】

旋光：[α]_D²⁰ = 77.20°（c = 0.465、メタノール）；

LC-MS（方法5A）： $R_t = 2.57$ 分；MS（ESI pos）： $m/z = 379$ [M+H]⁺；

¹H-NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：[ppm] = 9.11（d, 1H）、7.59（s, 1H）、7.51 - 7.35（m, 4H）、7.31（s, 1H）、5.27（m_c, 1H）、4.83 - 4.50（m, 2H）、3.96（s, 3H）、3.84（s, 3H）。

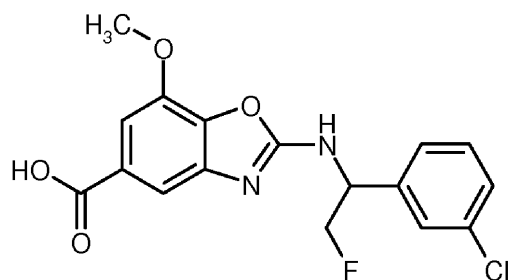
40

【0246】

例13A

2- { [1-（3-クロロフェニル）-2-フルオロエチル] アミノ } - 7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体]

【化 4 9】



【 0 2 4 7】

10

181 g (478 mmol) のメチル 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボキシレート [鏡像異性的に純粋な異性体] を初めに 1 , 4 - ジオキサン (2 . 4 l) 中に入れ、水 (2 . 3 5 l) 中 4 2 5 g (2 8 7 m l , 4 . 7 8 m o l) の 4 5 % 濃度 水酸化ナトリウム水溶液の冷たい (約 8) 溶液を次いで加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで水 (2 . 0 l) で希釈した。反応溶液を tert - ブチルメチルエーテル (2 × 1 . 0 l) で抽出し、氷を水相に加え、水相を濃塩化水素溶液 (約 4 5 0 m l) で酸性化した。混合物を 1 0 で 1 5 分間攪拌し、沈殿した固形物を減圧下でろ過して分け、残渣を水 (2 × 1 . 0 l) で洗浄し、室温で一晩そのままにし、次いで 6 0 で 4 時間乾燥させ、次いで 5 0 で減圧下、質量が一定であり続けるまで乾燥させた。収量 : 1 7 2 g (理論値の 9 8 % 、純度 8 9 %) 。

20

【 0 2 4 8】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0 . 9 2$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 3 6 5$ [$M + H$] ⁺ ;

¹H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 2 . 8 5 (br . s , 1 H) , 9 . 0 6 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 5 (m , 3 H) , 7 . 3 1 (d , 1 H) , 5 . 3 2 - 5 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 8 1 - 4 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) 。

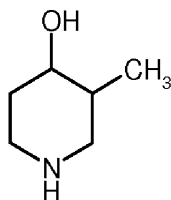
【 0 2 4 9】

例 1 4 A

30

3 - メチルピペリジン - 4 - オール [ラセミ体の trans - ジアステレオマー、2 つの異性体]

【化 5 0】



【 0 2 5 0】

40

2 . 8 2 g (1 3 . 7 m m o l) の 1 - ベンジル - 3 - メチルピペリジン - 4 - オール [ラセミ体の trans - ジアステレオマー、2 つの異性体 ; 文献 : M . - J . B l a n c o - P i l a d o e t a l . , W O 2 0 0 4 / 0 9 4 3 8 0 A 1] を初めにエタノール (2 5 0 m l) 中に入れ、1 . 4 6 g のパラジウム炭素 (1 0 %) を加え、混合物を室温で、3 . 5 バールの水素雰囲気において Parr 装置内で一晩振とうした。反応溶液をろ過することで触媒を除去し、ろ液を減圧下で濃縮した。収量 : 1 . 2 6 g (理論値の 7 9 %) 。

【 0 2 5 1】

GC - MS (方法 2 B) : $R_t = 2 . 2 3$ 分 ; MS (EI pos) : $m/z = 1 1 5$ [M] ⁺ ;

50

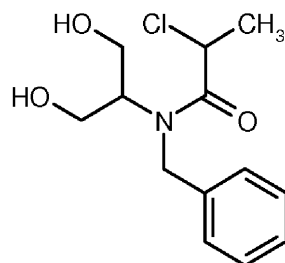
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 4.48 (br. s., 1H)、2.95 - 2.75 (m, 3H)、2.37 (td, 1H)、2.05 - 1.96 (m, 1H)、1.68 (m_c , 1H)、1.27 - 1.13 (m, 2H)、0.83 (d, 3H)。

【0252】

例 15 A

N-ベンジル-2-クロロ-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)プロパンアミド [ラセミ体]

【化51】



10

【0253】

60.5 g (334 mmol) の 2-(ベンジルアミノ)プロパン-1,3-ジオール [文献: W. Lacote et al., Org. Lett. 2011, 13, 5990-5993] を初めにイソプロパノール (0.93 l) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却し、50.7 g (69.8 ml, 501 mmol) のトリエチルアミンを加えた。50.9 g (38.9 ml, 401 mmol) の 2-クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を次いで滴下して加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、次いで減圧下で濃縮した。0.5 N 塩化水素水溶液を残渣に加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 91.7 g (理論値の 94%)。

20

【0254】

LC-MS (方法 1 A): $R_t = 0.71$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 272$ [M+H] $^+$ 。

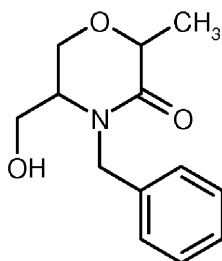
【0255】

30

例 16 A

4-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルモルフォリン-3-オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

【化52】



40

【0256】

81.3 g (272 mmol, 純度: 91%) の N-ベンジル-2-クロロ-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)プロパンアミド [ラセミ体] を初めにイソプロパノール (600 ml) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却し、91.6 g (817 mmol) のカリウム tert-ブトキシドを加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、室温で一晩攪拌した。大半のイソプロパノールを減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン中に取り入れた。混合物を水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 61.7 g (理論値の 96%、ジアステレオマー比 約 7:3)。

50

【0257】

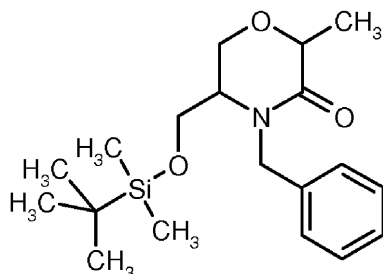
LC-MS (方法2A) : $R_t = 0.61$ 分 (ジアステレオマー1、2つの異性体)、 $R_t = 0.62$ 分 (ジアステレオマー2、2つの異性体) ;
MS (ESIpos) : $m/z = 236$ [M+H]⁺。

【0258】

例17A

4-ベンジル-5-({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) - 2-メチルモルフォリン-3-オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

【化53】



10

【0259】

21.5 g (91.4 mmol) の4-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルモルフォリン-3-オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] を初めにN,N-ジメチルホルムアミド (126 ml) に入れ、12.4 g (183 mmol) のイミダゾールを、次いで14.5 g (96.0 mmol) のtert-ブチルジメチルシリルクロリドを室温で加えた。混合物を2時間攪拌し、大半の溶媒を次いで減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル/水中に取り入れ、有機相を水、0.4 N塩化水素水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量 : 31.2 g (理論値の97%、ジアステレオマー比 約7:3)。

20

【0260】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 1.41$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 350$ [M+H]⁺ ;

30

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 7.38 - 7.18 (m, 5H)、5.00 (d, 0.3H)、4.95 (d, 0.7H)、4.32 - 4.19 (m, 2H)、3.92 - 3.85 (m, 1H)、3.75 - 3.62 (m, 3H)、3.32 - 3.26 (m, 0.3H)、3.19 - 3.13 (m, 0.7H)、1.35 (d, 0.9H)、1.32 (d, 2.1H)、0.84 - 0.80 (m, 9H)、0.04 - 0.03 (m, 6H)。

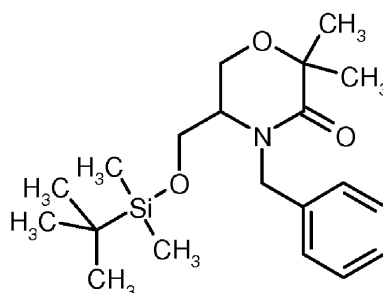
【0261】

例18A

4-ベンジル-5-({ [tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル) - 2,2-ジメチルモルフォリン-3-オン [ラセミ体]

40

【化54】



【0262】

50

17.0 g (70.7 mmol) の 4 - ベンジル - 5 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (340 ml) 中に入れ、32.4 ml (58.4 mmol) のリチウムジイソプロピルアミド溶液 (テトラヒドロフラン / n - ヘプタン / エチルベンゼン中 1.8 M) を - 78 °C で加えた。混合物を 0 °C まで徐々に温め、8.97 g (3.94 ml、63.2 mmol) のヨードメタンを次いで加えた。1.5 時間後、混合物を再度 - 78 °C まで冷却し、5.40 ml (9.73 mmol) のリチウムジイソプロピルアミド溶液 (テトラヒドロフラン / n - ヘプタン / エチルベンゼン中 1.8 M) を加えた。混合物を次いで 0 °C まで温め、2.07 g (0.91 ml、14.6 mmol) のヨードメタンを加えた。1 時間後、水を反応溶液に冷却しながら加え、テトラヒドロフランを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル中に取り入れ、次いで水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量 : 19.8 g (理論値の 98%、純度 : 88%)。

【0263】

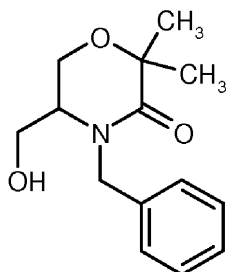
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 1.45$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 364$ [M + H]⁺。

【0264】

例 19 A

4 - ベンジル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ラセミ体]

【化 55】



【0265】

18.1 g (43.8 mmol、純度 : 88%) の 4 - ベンジル - 5 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 2 , 2 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ラセミ体] を初めにテトラヒドロフラン (329 ml) 中に入れ、110 ml (110 mmol) のテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M) を室温で加え、混合物を一晩攪拌した。反応溶液を次いで減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル中に取り入れ、水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をシリカゲルに対するカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン、ジクロロメタン / メタノール 100 : 3) により精製した。収量 : 9.99 g (理論値の 89%)。

【0266】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.73$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 250$ [M + H]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 7.43 - 7.35 (m, 2H)、7.34 - 7.21 (m, 3H)、5.09 - 4.98 (m, 2H)、4.23 (d, 1H)、3.90 - 3.75 (m, 2H)、3.65 - 3.55 (m, 2H)、3.15 (br. t., 1H)、1.42 (s, 3H)、1.39 (s, 3H)。

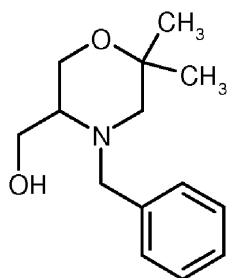
【0267】

例 20 A

(4 - ベンジル - 6 , 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル) メタノール [ラセミ体]

50

【化56】



【0268】

10

1.00 g (4.01 mmol) の 4 - ベンジル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ラセミ体] を初めにテトラヒドロフラン (39 ml) 中に入れ、8.02 ml (16.0 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン / ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で 2 時間攪拌した。混合物を続いて 0 まで冷却し、メタノール (10 ml) を慎重に加え、混合物を還流下で 30 分間攪拌した。混合物を次いで減圧下で完全に濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水、アイソクラティック) により精製した。収量 : 587 mg (理論値の 58%)。

【0269】

20

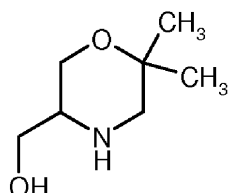
LC - MS (方法 5 A) : $R_t = 2.19$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 236$ [M + H]⁺。

【0270】

例 2 1 A

(6, 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル) メタノール [ラセミ体]

【化57】



30

【0271】

587 mg (2.49 mmol) の (4 - ベンジル - 6, 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル) メタノール [ラセミ体] を初めにエタノール (20 ml) 中に入れ、58.7 mg のパラジウム炭素 (10%) および 29.4 mg の水酸化パラジウム炭素 (20%) をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晩攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、残渣をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量 : 385 mg (定量的)。

【0272】

40

LC - MS (方法 6 A) : $R_t = 0.68$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 146$ [M + H]⁺ ;

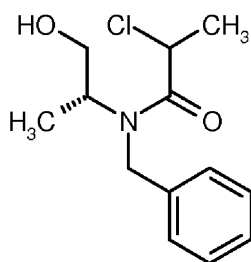
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.54 (t, 1H)、3.46 (dd, 1H)、3.30 - 3.22 (m, 3H)、2.62 - 2.55 (m, 2H)、2.45 (d, 1H)、2.17 (br. s., 1H)、1.17 (s, 3H)、1.04 (s, 3H)。

【0273】

例 2 2 A

N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [(2R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化58】



【0274】

16.4 g (99.3 mmol) の (2R) - 2 - (ベンジルアミノ)プロパン - 1 - オール [文献: T. J. Tewson et al., Synthesis 2002, 6, 766 - 770] を初めにイソプロパノール (500 ml) 中に入れ、混合物を 0 まで冷却し、20.1 g (27.7 ml, 199 mmol) のトリエチルアミンを加えた。13.9 g (10.8 ml, 109 mmol) の 2 - クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を次いで滴下して加え、反応溶液を室温まで温めさせ、一晚攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。0.5 N 塩化水素水溶液を残渣に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 24.3 g (理論値の 88%、純度: 92%、ジアステレオマー比 約 1 : 1)。

10

【0275】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.80$ 分 (ジアステレオマー - 1)、 $R_t = 0.84$ 分 (ジアステレオマー - 2) ;
MS (ESI pos) : $m/z = 256 [M + H]^+$ 。

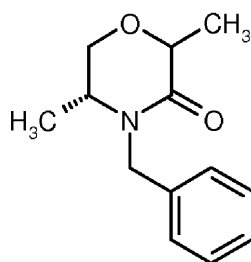
20

【0276】

例 23 A

(5R) - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化59】



30

【0277】

30.0 g (109 mmol、純度: 93%) の N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [(2R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル]プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにイソプロパノール (588 ml) 中に入れ、混合物を 0 まで冷却し、49.0 g (436 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、一晚攪拌した。大半のイソプロパノールを減圧下で除去し、残渣を水中に取り入れた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 22.8 g (理論値の 93%)。

40

【0278】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 220 [M + H]^+$ 。

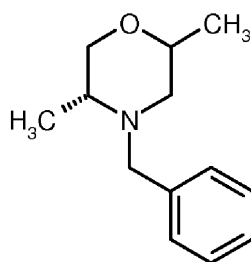
【0279】

例 24 A

(5R) - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン [鏡像異性的に純粋な異性体 1

50

+ 2]
【化 6 0】



【0280】

10

27.0 g (123 mmol) の (5R) - 4 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (400 ml) 中に入れ、184 ml (369 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン / ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で2時間撹拌した。混合物を続いて0℃まで冷却し、メタノール (200 ml) を慎重に加え、混合物を還流下で2時間撹拌した。混合物を次いで減圧下で完全に濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水、アイソクラティック) により精製し、ジアステレオマーに分離した。これは、2.60 g (理論値の10%) の最初に溶出する鏡像異性的に純粋なジアステレオマー1、および9.00 g (理論値の35%) の後に溶出する鏡像異性的に純粋なジアステレオマー2を与えた。

20

【0281】

鏡像異性的に純粋な異性体 1 :

LC - MS (方法 6 A) : $R_t = 2.30$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 206$ [$M + H$]⁺ ;

鏡像異性的に純粋な異性体 2 :

LC - MS (方法 6 A) : $R_t = 2.46$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 206$ [$M + H$]⁺。

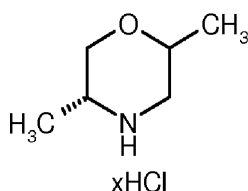
【0282】

例 2 5 A

(5R) - 2 , 5 - ジメチルモルフォリンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

30

【化 6 1】



【0283】

40

2.60 g (12.7 mmol) の (5R) - 4 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチルモルフォリン (例 2 4 A、鏡像異性的に純粋な異性体 1) を初めにエタノール (127 ml) 中に入れ、2 N 塩化水素水溶液 (10.0 ml) を加えた。アルゴン下で、363 mg のパラジウム炭素 (10%) および 181 mg の水酸化パラジウム炭素 (20%) を加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晩撹拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、所望の生成物を高真空下で乾燥させた。収量 : 2.35 g (定量的)。

【0284】

MS (方法 1 C) : $m/z = 116$ [$M + H - HCl$]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 9.80 - 9.34 (br. M., 2H)、3.94 - 3.71 (m, 2H)、3.48 - 3.38 (m, 1H)

50

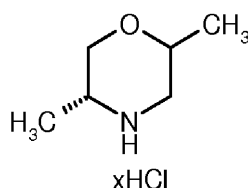
)、3.23 - 3.11 (d, 2H)、2.66 (br. q., 1H)、1.15 (d, 3H)、1.11 (d, 3H)。

【0285】

例 26A

(5R) - 2, 5 - ジメチルモルフォリンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化62】



10

【0286】

9.00 g (43.8 mmol) の (5R) - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン (例 24A、鏡像異性的に純粋な異性体 2) を初めにエタノール (441 ml) 中に入れ、2N 塩化水素水溶液 (40.0 ml) を加えた。アルゴン下で、1.26 g のパラジウム炭素 (10%) および 628 mg の水酸化パラジウム炭素 (20%) を加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晩撹拌した。反応溶液をキーンゲルを通してろ過し、ろ過残渣をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量：7.83 g (定量的)。

20

【0287】

MS (方法 1C) : $m/z = 116 [M + H - HCl]^+$;

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 9.97 (br. s., 1H)、9.43 (br. s., 1H)、3.90 - 3.71 (m, 2H)、3.62 (d, 1H)、3.40 (d, 1H)、3.06 - 2.91 (m, 1H)、2.89 - 2.71 (m, 1H)、1.32 (d, 3H)、1.14 (d, 3H)。

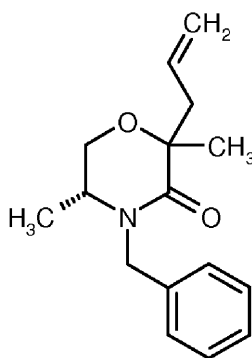
【0288】

例 27A

(5R) - 2 - アリル - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

30

【化63】



40

【0289】

22.8 g (104 mmol) の (5R) - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (1.34 l) 中に入れ、146 ml (146 mmol) のテトラヒドロフラン中 1M リチウムヘキサメチルジシラジド溶液をアルゴン下、-78 で加え、混合物を 15 分間撹拌した。-78 で、21.0 g (11.4 ml, 125 mmol) のヨウ化アリルを次いで加え、反応混合物を室温まで温めさせ、3 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により反応を終わらせ、混合物を次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。

50

粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：27.5 g（理論値の77%、純度：75%）。

【0290】

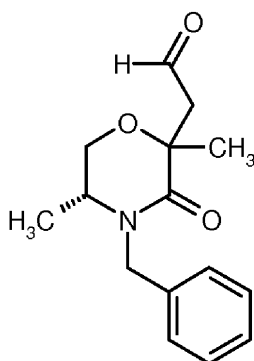
LC-MS（方法1A）： $R_t = 0.99$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 260$ [M+H]⁺。

【0291】

例28A

[(5R)-4-ベンジル-2,5-ジメチル-3-オキソモルフォリン-2-イル]アセトアルデヒド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化64】



10

20

【0292】

27.4 g（79.9 mmol、純度：75%）の[(5R)-2-アリル-4-ベンジル-2,5-ジメチルモルフォリン-3-オン] [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン（620 ml）および水（370 ml）の中に入れ、4.35 ml（1.60 mmol）のtert-ブタノール中2.5%四酸化オスmium溶液および51.2 g（240 mmol）の過ヨウ素酸ナトリウムを0 で加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、一晚攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をテトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水中に取り入れた。相の分離後、有機相を1N亜硫酸ナトリウム水溶液（2×400 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：23.6 gの粗精製生成物。

30

【0293】

LC-MS（方法1A）： $R_t = 0.81$ 分（ジアステレオマー1）、 $R_t = 0.84$ 分（ジアステレオマー2）；

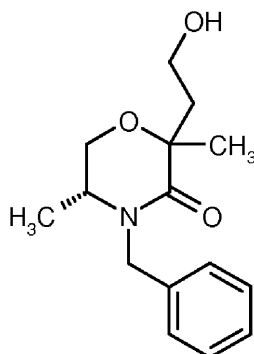
MS（ESIpos）： $m/z = 262$ [M+H]⁺。

【0294】

例29A

[(5R)-4-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルモルフォリン-3-オン] [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化65】



40

50

【0295】

7.00 g (約 26.8 mmol、粗精製生成物) の [(5R)-4-ベンジル-2,5-ジメチル-3-オキソモルフォリン-2-イル] アセトアルデヒド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにメタノール (200 ml) 中に入れ、3.04 g (80.4 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを 0 で加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、30分間攪拌した。水を次いで反応溶液に加え、大半のメタノールを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を分取 RP-HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量: 6.82 g (理論値の 70%、純度: 73%)。

【0296】

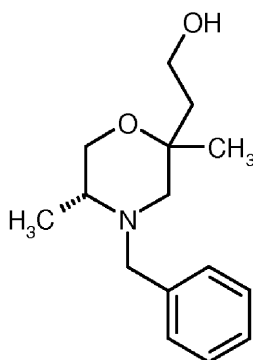
LC-MS (方法 1A): $R_t = 0.71$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 264$ [M+H]⁺。

【0297】

例 30A

2 - [(5R)-4-ベンジル-2,5-ジメチルモルフォリン-2-イル] エタノール [鏡像異性的に純粋な異性体 1 + 2]

【化 66】



【0298】

6.80 g (18.9 mmol、純度: 73%) の (5R)-4-ベンジル-2-(2-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルモルフォリン-3-オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (191 ml) 中に入れ、37.7 ml (75.4 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン/ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で 2 時間攪拌した。混合物を続いて 0 まで冷却し、メタノール (37 ml) を慎重に加え、混合物を還流下で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下で完全に濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取 RP-HPLC (アセトニトリル/水、アイソクラティック) による精製およびジアステレオマー分離に直接供した。鏡像異性的に純粋な異性体 1 が最初に溶出した化合物であった。収量: 1.34 g (理論値の 28%、鏡像異性的に純粋な異性体 1)。鏡像異性的に純粋な異性体 2 が 2 番目に溶出した化合物であった。収量: 2.28 g (理論値の 47%、鏡像異性的に純粋な異性体 2)。

【0299】

鏡像異性的に純粋な異性体 1:

LC-MS (方法 4A): $R_t = 2.55$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 250$ [M+H]⁺;

鏡像異性的に純粋な異性体 2:

LC-MS (方法 4A): $R_t = 2.64$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 250$ [M+H]⁺。

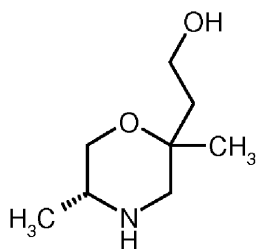
【0300】

例 31A

2 - [(5R)-2,5-ジメチルモルフォリン-2-イル] エタノール [鏡像異性的に

純粋な異性体]

【化67】



【0301】

2.25 g (9.02 mmol) の例 30 A からの 2 - [(5 R) - 4 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチルモルフォリン - 2 - イル] エタノール [鏡像異性的に純粋な異性体 2] を初めにエタノール (90.7 ml) 中に入れ、227 mg のパラジウム炭素 (10 %) および 113 mg の水酸化パラジウム炭素 (20 %) をアルゴン下に加え、混合物を水素雰囲気下、標準圧力において一晩撹拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量：1.46 g (定量的) 。

10

【0302】

MS (方法 1 C) : $m/z = 160 [M + H] ^ +$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) : [ppm] = 4.21 (t , 1 H)、3.53 - 3.44 (d , 2 H)、3.34 (dd , 1 H)、3.14 (t , 1 H)、2.65 - 2.52 (m , 3 H)、2.07 (br. s. , 1 H)、1.52 (td , 2 H)、1.18 (s , 3 H)、0.85 (d , 3 H) 。

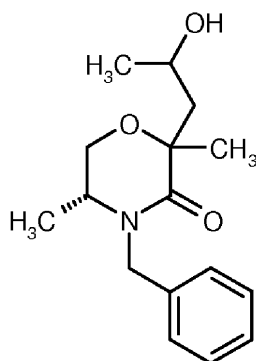
20

【0303】

例 3 2 A

(5 R) - 4 - ベンジル - 2 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2 , 5 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

【化68】



30

【0304】

16.8 g (約 64.3 mmol、粗精製生成物) の [(5 R) - 4 - ベンジル - 2 , 5 - ジメチル - 3 - オキシモルフォリン - 2 - イル] アセトアルデヒド [例 2 8 A、ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (275 ml) 中に入れ、77.2 ml (77.2 mmol) のテトラヒドロフラン中 1 M メチルマグネシウムプロミド溶液を - 78 で加えた。反応溶液を - 78 で 15 分間撹拌し、次いで室温まで温めさせた。飽和塩化アンモニウム水溶液 (400 ml) を次いで反応溶液に慎重に加え、大半のテトラヒドロフランを減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン中に取り入れた。相の分離後、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：16.2 g の粗精製生成物。

40

【0305】

50

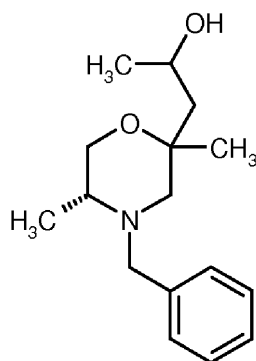
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.78, 0.80$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 278 [M+H]^+$ 。

【0306】

例 33A

1 - [(5R) - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 2 - イル] プロパン - 2 - オール [鏡像異性的に純粋な異性体 1 + 2 + 3 + 4]

【化 69】



10

【0307】

16.2 g (約 39.1 mmol、粗精製生成物) の (5R) - 4 - ベンジル - 2 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (397 ml) 中に入れ、78.3 ml (157 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン / ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で 2 時間攪拌した。混合物を続いて 0 まで冷却し、メタノール (80 ml) を慎重に加え、混合物を還流下で 30 分間攪拌した。混合物を続いて減圧下で完全に濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水、アイソクラティック) による精製およびジアステレオマー分離に直接供した。ここで、標的化合物は 3 番目の構成成分として溶出した。収量 : 標的化合物 : 3.11 g (理論値の 29% ; 鏡像異性的に純粋な異性体 3) ; 鏡像異性的に純粋な異性体 1 : 2.12 g (理論値の 20%)、鏡像異性的に純粋な異性体 2 : 506 mg (理論値の 5%)、鏡像異性的に純粋な異性体 4 : 1.72 g (理論値の 16%)。

20

30

【0308】

鏡像異性的に純粋な異性体 3 :

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.39$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 264 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) : [ppm] = 7.34 - 7.18 (m, 5H)、4.10 (d, 1H)、3.96 (d, 1H)、3.79 (m_c , 1H)、3.48 (dd, 1H)、3.36 (m_c , 1H)、3.04 (d, 1H)、2.46 (d, 1H)、2.28 (m_c , 1H)、1.88 (d, 1H)、1.44 (dd, 1H)、1.36 (dd, 1H)、1.23 (s, 3H)、1.01 (d, 3H)、0.98 (d, 3H)。

40

【0309】

鏡像異性的に純粋な異性体 1 :

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.43$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 264 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) : [ppm] = 7.33 - 7.18 (m, 5H)、4.16 (d, 1H)、3.90 (d, 1H)、3.76 (m_c , 1H)、3.50 (dd, 1H)、3.26 (dd, 1H)、3.10 (d, 1H)、2.43 (d, 1H)、2.32 (m_c , 1H)、2.10 (dd, 1H)、1.84 (d, 1H)、1.27 (dd, 1H)、1.09 - 1.06 (m, 6H)、0.98 (d, 3H)。

50

【0310】

鏡像異性的に純粋な異性体 2 :

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.45$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 264$ [M + H]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 7.32 - 7.20 (m, 5H)、4.11 (d, 1H)、3.92 (d, 1H)、3.57 (m_c, 1H)、3.51 (dd, 1H)、3.41 (dd, 1H)、3.06 (d, 1H)、2.47 (d, 1H)、2.34 (m_c, 1H)、1.85 - 1.74 (m, 2H)、1.59 (dd, 1H)、1.06 (s, 3H)、1.03 - 0.97 (t, 6H)。

【0311】

鏡像異性的に純粋な異性体 4 :

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.44$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 264$ [M + H]⁺ ;

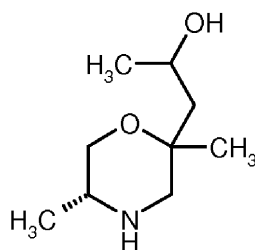
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 7.49 (s, 5H)、4.69 (d, 1H)、4.28 - 4.15 (m, 2H)、3.86 - 3.73 (m, 3H)、3.63 (t, 1H)、3.32 (t, 1H)、3.21 (br. s., 1H)、2.84 (d, 1H)、1.52 - 1.38 (m, 4H)、1.28 (s, 3H)、1.01 (d, 3H)。

【0312】

例 3 4 A

1 - [(5R) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 2 - イル]プロパン - 2 - オール [鏡像異性的に純粋な異性体]

【化 7 0】



【0313】

3.10 g (11.8 mmol) の 1 - [(5R) - 4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 2 - イル]プロパン - 2 - オール [例 3 3 A、鏡像異性的に純粋な異性体 3] を初めにエタノール (118 ml) 中に入れ、296 mg のパラジウム炭素 (10%) および 148 mg の水酸化パラジウム炭素 (20%) をアルゴン下に加え、混合物を水素雰囲気下、標準圧力において一晩攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣を熱エタノール (100 ml) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量 : 2.06 g (定量的)。

【0314】

GC - MS (方法 1 B) : $R_t = 3.86$ 分 ; MS (EI pos) : $m/z = 173$ [M]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.20 (d, 1H)、3.87 (br. s., 1H)、3.35 (dd, 1H)、3.16 (t, 1H)、2.67 - 2.53 (m, 3H)、2.05 (br. s., 1H)、1.44 (dd, 1H)、1.36 (dd, 1H)、1.23 (s, 3H)、1.04 (d, 3H)、0.85 (d, 3H)。

【0315】

例 3 5 A

N - ベンジル - 2 - クロロ - N - (1, 4 - ジヒドロキシピタン - 2 - イル)プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

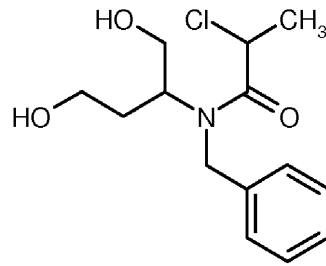
10

20

30

40

【化 7 1】



【0316】

20.6 g (106 mmol) の 2 - (ベンジルアミノ)ブタン - 1, 4 - ジオール [ラセミ体] [文献: B. L. Feringa, B. de Lange, Heterocycles 1988, 27, 1197 - 1205] を初めにイソプロパノール (500 ml) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却し、21.4 g (29.4 ml, 211 mmol) のトリエチルアミンを加えた。16.1 g (12.6 ml, 127 mmol) の 2 - クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を次いで滴下して加えた。30 分の攪拌後、さらに 10.4 g (8.37 ml, 84.4 mmol) の 2 - クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を滴下して加え、反応溶液を室温まで温めさせ、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 ml) 中に取り入れ、0.5 N 塩化水素水溶液 (400 ml) で洗浄した。水相を酢酸エチルで繰り返し抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 37.5 g (理論値の 78%、純度: 63%、ジアステレオマー比 約 2 : 1)。

【0317】

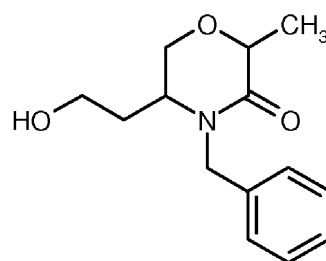
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.71$ 分 (ジアステレオマー 1、2 つの異性体)、
 $R_t = 0.72$ 分 (ジアステレオマー 2、2 つの異性体) ;
 MS (ESI pos) : $m/z = 286$ [M + H]⁺。

【0318】

例 3 6 A

4 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、4 つの異性体]

【化 7 2】



【0319】

37.5 g (82.5 mmol、純度: 63%) の N - ベンジル - 2 - クロロ - N - (1, 4 - ジヒドロキシブタン - 2 - イル) プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、4 つの異性体] を初めにイソプロパノール (500 ml) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却した。73.5 g (655 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを次いで一度に加え、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。大半のイソプロパノールを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル中に取り入れ、1 N 塩化水素水溶液 (400 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 28.8 g (定量的、純度: 82%、ジアステレオマー比 約 2.5 : 1)。

【0320】

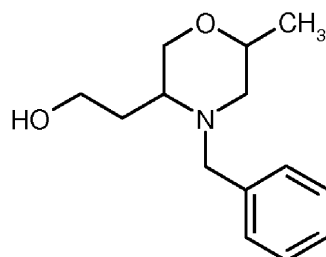
LC - MS (方法 7 A) : $R_t = 1.42$ 分 (ジアステレオマー 1、2 つの異性体)、R

$t_r = 1.46$ 分 (ジアステレオマー 2、2つの異性体) ;
MS (ESI pos) : $m/z = 250$ [M + H]⁺。

【0321】

例 37A

2 - (4 - ベンジル - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [ラセミ体]
【化 73】



10

【0322】

28.8 g (94.7 mmol、純度: 82%) の 4 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (800 ml) 中に入れ、231 ml (462 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン / ジメチルスルフィド 錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を次いで還流下で 2 時間攪拌した。混合物を続いて 0 °C まで冷却し、メタノール (220 ml) を慎重に加え、混合物を還流下で 30 分間攪拌した。混合物を続いて減圧下で完全に濃縮し、6.0 g の残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水、アイソクラティック) による精製およびジアステレオマー分離に供した。ここで、標的化合物は 2 番目の構成成分として溶出した (ジアステレオマー 2、2つの異性体)。収量: ジアステレオマー 2 (2 異性体) : 1.95 g ; ジアステレオマー 1 (2 異性体) : 698 mg

20

ジアステレオマー 2 (2 異性体) :

LC - MS (方法 4A) : $R_t = 2.33$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 236$ [M + H]⁺。

【0323】

ジアステレオマー 1 (2 異性体) :

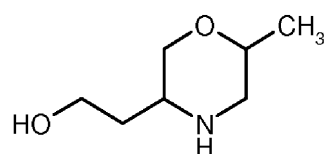
LC - MS (方法 4A) : $R_t = 2.23$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 236$ [M + H]⁺。

30

【0324】

例 38A

2 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [ラセミ体]
【化 74】



40

【0325】

1.95 g (8.29 mmol) の 2 - (4 - ベンジル - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [例 37A からのジアステレオマー 2、2つの異性体] を初めにエタノール (83 ml) 中に入れ、208 mg のパラジウム炭素 (10%) および 104 mg の水酸化パラジウム炭素 (20%) をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晩攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量: 1.37 g (定量的)。

【0326】

MS (方法 1C) : $m/z = 146$ [M + H]⁺ ;

50

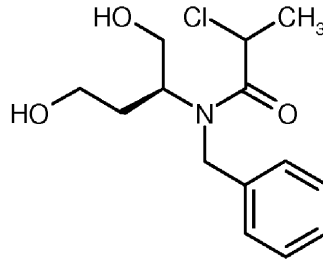
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.53 - 3.41 (m, 5H)、2.69 (m, 1H)、2.60 - 2.43 (m, 2H)、1.82 - 1.69 (m, 1H)、1.58 - 1.44 (m, 1H)、1.03 (d, 3H)、2つのプロトンは視認できず。

【0327】

例 39 A

N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [(2S) - 1, 4 - ジヒドロキシブタン - 2 - イル] プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化75】



10

【0328】

45.1 g (199 mmol, 純度: 86%) の (2S) - 2 - (ベンジル - アミノ) プタン - 1, 4 - ジオール [F. Horiiuchi, M. Matsui, Agr. Biol. Chem. 1973, 37, 1713 - 1716] を初めにイソプロパノール (1.00 l) 中に入れ、混合物を 0 まで冷却し、40.2 g (55.4 ml, 397 mmol) のトリエチルアミンを加えた。37.8 g (29.6 ml, 298 mmol) の 2 - クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を次いで滴下して加えた。30分の攪拌後、さらに 18.9 g (14.8 ml, 149 mmol) の 2 - クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を滴下して加え、反応溶液を室温まで温めさせ、次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1.00 l) 中に取り入れ、水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 71.8 g (定量的、純度: 82%、ジアステレオマー比 約 1:1)。

20

【0329】

LC - MS (方法 1 A): $R_t = 0.65$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、 $R_t = 0.67$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) ;

30

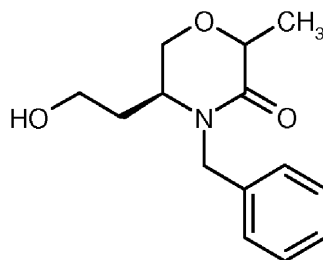
MS (ESI pos): $m/z = 286$ [M + H] $^+$ 。

【0330】

例 40 A

(5S) - 4 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化76】



40

【0331】

71.8 g (206 mmol, 純度: 82%) の N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [(2S) - 1, 4 - ジヒドロキシブタン - 2 - イル] プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにイソプロパノール (1.30 l) 中に入れ、混合物を 0 まで冷却した。92.4 g (824 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを次い

50

で一度に加え、混合物を0 で30分間撹拌した。反応溶液を室温まで温めさせ、イソプロパノールを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(500ml)中に取り入れた。水(600ml)を加え、混合物を抽出し、相分離後、水相を酢酸エチル(2×300ml)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：58.6g(定量的、純度：90%、ジアステレオマー比 約3：2)。

【0332】

LC-MS(方法3A)： $R_t = 1.51$ 分(鏡像異性的に純粋な異性体1)、 $R_t = 1.53$ 分(鏡像異性的に純粋な異性体2)；

MS(ESIpos)： $m/z = 250 [M+H]^+$ 。

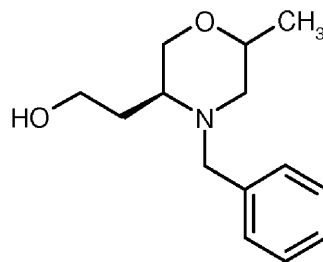
10

【0333】

例41A

2-[(3S)-4-ベンジル-6-メチルモルフォリン-3-イル]エタノール[鏡像異性的に純粋な異性体]

【化77】



20

【0334】

30.0g(108mmol)の(5S)-4-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-3-オン[ジアステレオマー混合物、2つの異性体]を初めにテトラヒドロフラン(1.10l)中に入れ、217ml(433mmol)のテトラヒドロフラン中2Mボラン/ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で2時間撹拌した。混合物を続いて0 まで冷却し、メタノール(200ml)を慎重に加え、混合物を還流下で30分間撹拌した。混合物を続いて減圧下で完全に濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取RP-HPLC(アセトニトリル/水、アイソクラティック)による精製およびジアステレオマー分離に供した。ここで、標的化合物は2番目の構成成分として溶出した(鏡像異性的に純粋な異性体2)。収量：鏡像異性的に純粋な異性体2：12.1g(理論値の47%)、鏡像異性的に純粋な異性体1：6.23g(理論値の24%)。

30

【0335】

鏡像異性的に純粋な異性体2：

LC-MS(方法4A)： $R_t = 2.33$ 分；MS(ESIpos)： $m/z = 236 [M+H]^+$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6)：[ppm]=7.36-7.18(m, 5H)、4.42(t, 1H)、3.69-3.35(m, 7H)、2.65-2.56(m, 1H)、2.36-2.29(m, 1H)、2.26-2.16(m, 1H)、1.81-1.65(m, 2H)、1.00(d, 3H)。

40

【0336】

鏡像異性的に純粋な異性体1：

LC-MS(方法4A)： $R_t = 2.23$ 分；MS(ESIpos)： $m/z = 236 [M+H]^+$ ；

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6)：[ppm]=7.37-7.19(m, 5H)、4.49(t, 1H)、4.10(d, 1H)、3.76(dd, 1H)、3.58-3.38(m, 3H)、3.33-3.20(m, 1H)、2.95(d, 1H)、2.27(m_c , 1H)、1.80(m_c , 1H)、1.68(dd, 1H)、1

50

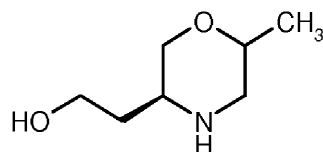
. 48 (m_c, 1H)、0.94 (d, 3H)。

【0337】

例 4 2 A

2 - [(3S) - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル] エタノール [鏡像異性的に純粋な異性体]

【化 7 8】



10

【0338】

58.0 g (246 mmol) の 2 - [(3S) - 4 - ベンジル - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル] エタノール [鏡像異性的に純粋な異性体 2、例 4 1 A (用いられる物質の量は例 4 1 A と同様のいくつかの反応に由来する)] を初めにエタノール (1.50 l) 中に入れ、2.90 g のパラジウム炭素 (10%) および 2.90 g の水酸化パラジウム炭素 (20%) をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晩攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣を熱エタノール (100 ml) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量：35.5 g (理論値の 99%)。

20

【0339】

旋光：[α]_D^{19.5} = 89.7° (c = 0.565、クロロホルム)；

LC-MS (方法 5 A)：R_t = 0.54 分；MS (ESI pos)：m/z = 146 [M + H]⁺；

LC-MS (方法 1 A)：MS (ESI pos)：m/z = 146 [M + H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)：[ppm] = 3.88 - 3.80 (m, 2H)、3.71 (br. d., 1H)、3.63 (br. d., 1H)、3.50 (m_c, 1H)、3.12 (br. s., 2H)、2.94 (m_c, 1H)、2.81 (dd, 1H)、2.68 (dd, 1H)、2.39 - 2.25 (m, 1H)、1.45 (m_c, 1H)、1.15 (d, 3H)。

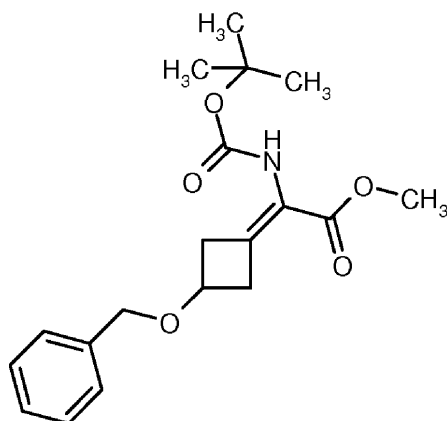
30

【0340】

例 4 3 A

メチル [(3 - (ベンジルオキシ)シクロブチリデン)] [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]アセテート

【化 7 9】



40

【0341】

928 mg (3.12 mmol) のメチル [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] (ジメトキシホスホリル)アセテート [ラセミ体] および 500 mg (2.84 mmol) の 3 - (ベンジルオキシ)シクロブタノン [K. Ogura, G. Tsuchih

50

ashi et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1984, 57, 1637-1642]を初めにジクロロメタン(50ml)中に入れ、605mg(0.590ml、3.97)の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを室温で加え、混合物を次いで一晩撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル中に取り入れた。有機相を水、0.5N塩化水素水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取RP-HPLC(アセトニトリル/水)により精製した。収量:651mg(理論値の60%)。

【0342】

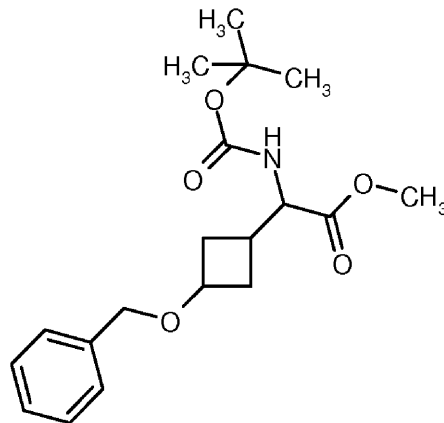
LC-MS(方法1A): $R_t = 1.15$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 348$ [M+H]⁺;

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 8.11(br.s., 1H)、7.41-7.25(m, 5H)、4.42(s, 2H)、4.13(quin, 1H)、3.63(s, 3H)、3.25(br.d., 1H)、2.99(br.d., 1H)、2.85(br.d., 1H)、2.65(m, 1H)、1.37(s, 9H)。

【0343】

例44A

メチル [3-(ベンジルオキシ)シクロブチル][(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセテート[cis異性体およびtrans異性体の混合物、4つの異性体]【化80】



【0344】

650mg(1.87mmol)のメチル [3-(ベンジルオキシ)シクロブチリデン][(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセテートおよび455mg(18.7mmol)のマグネシウムドライ粉を初めにメタノール(50ml)中に入れ、室温で超音波浴[Elma, Transsonic T 780]内で3時間反応させた。半飽和の(Semisaturated)塩化アンモニウム水溶液を加え、反応溶液をジクロロメタンで繰り返し抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量:630mg(理論値の96%)。

【0345】

LC-MS(方法1A): $R_t = 1.16$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 350$ [M+H]⁺、250[M+H-COOC(CH₃)₃];

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 7.39-7.20(m, 6H)、4.34(s, 2H)、4.07(quin, 0.3H)、3.99-3.73(m, 1.7H)、3.60(s, 3H)、2.34-1.94(m, 3.5H)、1.74-1.59(m, 1.5H)、1.45-1.27(m, 9H)。

【0346】

10

20

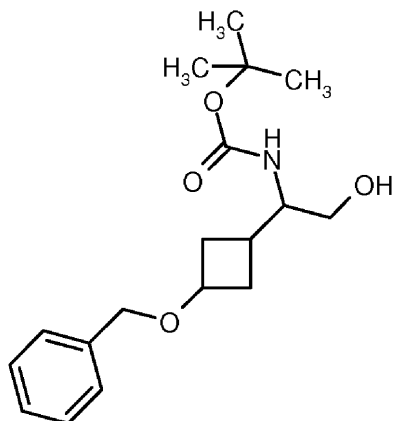
30

40

50

例 4 5 A

tert-ブチル { 1 - [3 - (ベンジルオキシ)シクロブチル] - 2 - ヒドロキシエチル } カルバメート [*cis* 異性体および *trans* 異性体の混合物、4つの異性体]
【化 8 1】



10

【 0 3 4 7 】

620 mg (1.77 mmol) のメチル [3 - (ベンジルオキシ)シクロブチル] [(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ] アセテート [*cis* 異性体および *trans* 異性体の混合物、4つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (6.0 ml) 中に入れ、4.44 ml (8.87 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M 水素化ホウ素リチウム溶液を 0 で加えた。混合物を次いで 4 時間攪拌し、この間に室温まで温めさせた。酢酸エチル (50.0 ml) の添加により反応を終わらせ、反応溶液を続いて 0.5 N 塩化水素水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：560 mg (理論値の 96%)。

20

【 0 3 4 8 】

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 322$ [$M+H$]⁺、222 [$M+H-Boc$] ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) : [ppm] = 7.47 - 7.15 (m, 5H)、6.65 - 6.41 (m, 1H)、4.46 (br.s., 0.5H)、4.33 (s, 2H)、3.88 - 3.70 (m, 0.7H)、3.67 - 3.09 (m, 3.8H)、2.36 - 1.78 (m, 3.5H)、1.74 - 1.48 (m, 1.5H)、1.38 (s, 9H)。

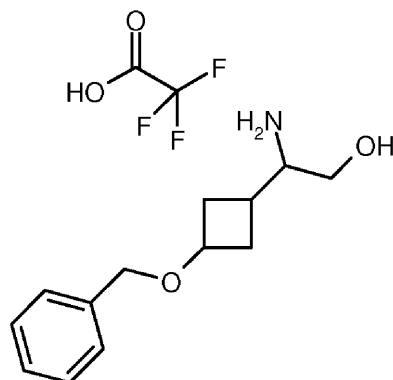
30

【 0 3 4 9 】

例 4 6 A

2 - アミノ - 2 - [3 - (ベンジルオキシ)シクロブチル] エタノール トリフルオロアセテート [*cis* 異性体および *trans* 異性体の混合物、4つの異性体]

【化 8 2】



40

【 0 3 5 0 】

560 mg (1.74 mmol) の *tert*-ブチル { 1 - [3 - (ベンジルオキシ)

50

シクロブチル}-2-ヒドロキシエチル}カルバメート[*cis*異性体および*trans*異性体の混合物、4つの異性体]を初めにジクロロメタン(8.0ml)中に入れ、1.0ml(12.9mmol)のトリフルオロ酢酸を室温に加え、混合物を2時間撹拌した。反応溶液を次いで減圧下で完全に濃縮し、過剰なトリフルオロ酢酸をジクロロメタンとの繰り返しの共蒸発により除去した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量:580mg(理論値の95%)。

【0351】

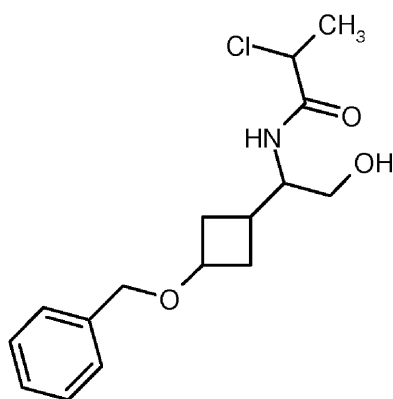
LC-MS(方法4A): $R_t = 2.10$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 222$ [$M+H-TFA$]⁺。

【0352】

例47A

N-{1-[3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]-2-ヒドロキシエチル}-2-クロロプロパンアミド[ジアステレオマー混合物、8つの異性体]

【化83】



【0353】

580mg(1.73mmol)の2-アミノ-2-[3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]エタノール トリフルオロアセテート[*cis*異性体および*trans*異性体の混合物、4つの異性体]を初めにイソプロパノール(15ml)中に入れ、混合物を0まで冷却し、700mg(960μl、6.92mmol)のトリエチルアミンを加えた。242mg(190μl、1.90mmol)の2-クロロプロピオニルクロリド[ラセミ体]を次いで滴下して加え、混合物を0で1時間撹拌し、次いで減圧下で完全に濃縮した。0.5N塩化水素水溶液(50ml)を残渣に加え、混合物をジクロロメタンで繰り返し抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量:638mg(理論値の91%、純度77%)。

【0354】

LC-MS(方法4A): $R_t = 2.36$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 312$ [$M+H$]⁺。

【0355】

例48A

5-[3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]-2-メチルモルフォリン-3-オン[ジアステレオマー混合物、8つの異性体]

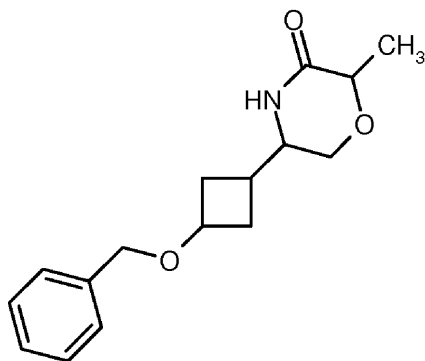
10

20

30

40

【化 8 4】



10

【0356】

1.15 g (3.69 mmol) の N - { 1 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] - 2 - ヒドロキシエチル } - 2 - クロロプロパンアミド [ジアステレオマー混合物、8 つの異性体] を初めにイソプロパノール (30.0 ml) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却し、1.66 g (14.8 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを次いで一度に加えた。混合物を室温まで温めさせ、次いで 50 °C で 1 時間攪拌した。大半のイソプロパノールを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル中に取り入れた。有機相を 1 N 塩化水素水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製した。収量 : 953 mg (理論値の 93 %) 。

20

【0357】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.88$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 276$ [$M + H$] ⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : [ppm] = 7.43 - 7.27 (m, 5 H)、6.40 (br. s., 0.16 H)、6.24 (br. s., 0.38 H)、6.12 - 5.94 (m, 0.46 H)、4.41 (s, 2 H)、4.24 - 4.05 (m, 1.25 H)、4.03 - 3.86 (m, 1.25 H)、3.82 - 3.51 (m, 1.5 H)、3.31 - 3.21 (m, 1 H)、2.54 - 1.57 (m, 5 H)、1.48 - 1.41 (m, 3 H) 。

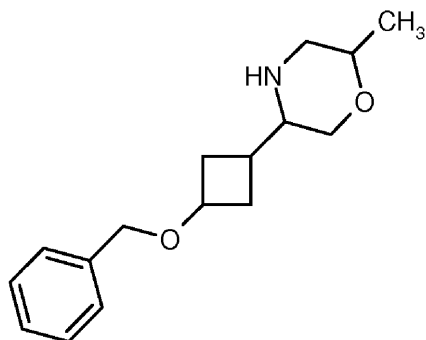
30

【0358】

例 49 A

5 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] - 2 - メチルモルフォリン [ジアステレオマー混合物、8 つの異性体]

【化 8 5】



40

【0359】

953 mg (3.46 mmol) の 5 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、8 つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (10 ml) 中に入れ、6.92 ml (13.8 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン / ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で 3 時間攪拌した。反応溶液を次いでエタノール (50.0 ml) に慎重に滴下して

50

加え、還流下で8時間撹拌した。混合物を次いで減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取RP-HPLC(アセトニトリル/水)により精製した。収量:780mg(理論値の84%)。

【0360】

LC-MS(方法1A): $R_t = 0.57, 0.60$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 262 [M+H]^+$;

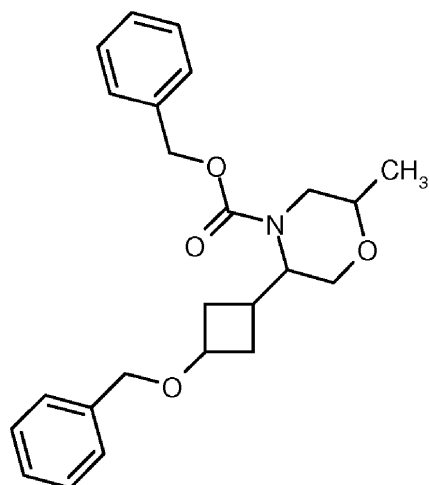
1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 7.39 - 7.24 (m, 5H)、4.37 - 4.31 (m, 2H)、4.11 - 3.98 (m, 0.3H)、3.92 - 3.78 (m, 0.7H)、3.72 - 3.54 (m, 0.5H)、3.50 - 3.40 (m, 1.5H)、2.94 - 2.70 (m, 1H)、2.61 (td, 0.3H)、2.48 - 1.82 (m, 5.7H)、1.73 - 1.40 (m, 2H)、1.06 - 0.94 (m, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

【0361】

例50A

ベンジル 5 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] - 2 - メチルモルフォリン - 4 - カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

【化86】



【0362】

900mg(3.44mmol)の5-[3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]-2-メチルモルフォリン[ジアステレオマー混合物、8つの異性体]および890mg(1.20ml、6.89mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを初めにジクロロメタン(45.0ml)中に入れ、881mg(0.74ml、5.17mmol)のベンジルクロロホルメートを0で滴下して加え、混合物を一晩撹拌し、この間に室温まで温めさせた。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れた。アキラル相に対するRP-HPLC(アセトニトリル/水)による精製およびジアステレオマー分離は、537mg(理論値の36%)の例50Aの標的化合物(ジアステレオマー混合物、4つの異性体)および588mg(理論値の43%)の例51Aの標的化合物(ジアステレオマー混合物、4つの異性体)を与えた。

【0363】

LC-MS(方法1A): $R_t = 1.26$ 分;MS(ESIpos): $m/z = 396 [M+H]^+$;

1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 7.41 - 7.24 (m, 10H)、5.22 - 5.01 (m, 2H)、4.33 - 4.26 (m, 2H)、4.09 - 3.66 (m, 4H)、3.51 (d, 1H)、3.29 - 3.10 (m, 2H)、2.82 (br.s., 0.3H)、2.48 - 1.79 (m, 3.3H)、1.69 - 1.52 (m, 1.4H)、1.14 - 1.07 (m, 3H)。

【0364】

10

20

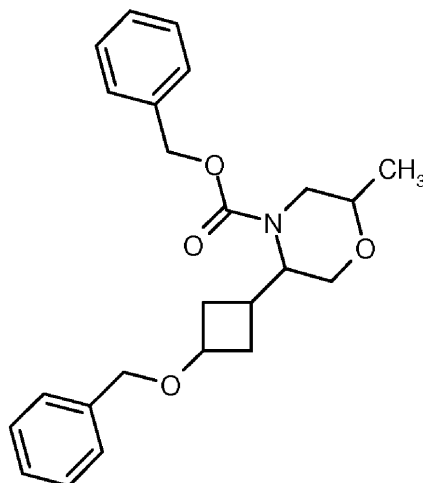
30

40

50

例 5 1 A

ベンジル 5 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] - 2 - メチルモルフォリン - 4 - カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、 4 つの異性体]
【化 8 7】



10

【 0 3 6 5 】

900 mg (3 . 4 4 m m o l) の 5 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] - 2 -
- メチルモルフォリン [ジアステレオマー混合物、 8 つの異性体] および 890 mg (1
- 20 m l 、 6 . 8 9 m m o l) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを初めにジクロ
ロメタン (4 5 . 0 m l) 中に入れ、 881 mg (0 . 7 4 m l 、 5 . 1 7 m m o l) の
ベンジルククロホルメートを 0 で滴下して加え、混合物を一晩攪拌し、この間に室温ま
で温めさせた。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れた。アキ
ラル相に対する R P - H P L C (アセトニトリル / 水) による精製およびジアステレオマ
ー分離は、 537 mg (理論値の 36%) の例 5 0 A の標的化合物 (ジアステレオマー混
合物、 4 つの異性体) および 588 mg (理論値の 43%) の例 5 1 A の標的化合物 (ジ
アステレオマー混合物、 4 つの異性体) を与えた。

20

【 0 3 6 6 】

L C - M S (方法 1 A) : R_t = 1 . 2 9 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 3 9 6 [M + H]⁺ ;

30

¹H - N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) : [p p m] = 7 . 4 4 - 7 . 2 2 (m , 1 0 H) 、 5 . 2 0 - 4 . 9 8 (m , 2 H) 、 4 . 3 6 - 4 . 2 0 (m , 2 H) 、 4 . 1 4 - 3 . 3 4 (m , 6 H) 、 2 . 8 8 - 2 . 5 7 (m , 1 . 5 H) 、 2 . 4 4 - 1 . 5 3 (m , 4 . 5 H) 、 1 . 1 0 - 1 . 0 3 (m , 3 H) 。

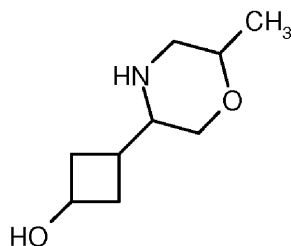
【 0 3 6 7 】

例 5 2 A

3 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) シクロブタノール [ジアステレオマー混合物
、 4 つの異性体]

【化 8 8】

40



【 0 3 6 8 】

580 mg (1 . 4 7 m m o l) のベンジル 5 - [3 - (ベンジルオキシ) シクロブ
チル] - 2 - メチルモルフォリン - 4 - カルボキシレート [例 5 1 A 、 ジアステレオマー

50

混合物、4つの異性体]を初めにエタノール(100ml)中に入れ、58mgのパラジウム炭素(10%)および58mgの水酸化パラジウム炭素(20%)をアルゴン下に加え、混合物を水素雰囲気下、標準圧力において一晚攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量:245mg(理論値の97%)。

【0369】

GC-MS(方法1B): $R_t = 4.60, 4.67$ 分; MS(EIpos): $m/z = 171 [M]^+$;

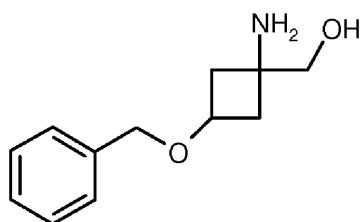
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 4.94 - 4.84 (m, 1H)、4.16 - 4.05 (d, 0.6H)、3.93 - 3.82 (m, 0.7H)、3.55 - 3.40 (m, 3.3H)、3.19 - 3.14 (m, 0.7H)、3.17 (d, 1H)、2.47 - 1.76 (m, 6H)、1.58 - 1.28 (m, 1.5H)、1.08 - 0.94 (m, 3.5H)。

【0370】

例53A

[1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]メタノール[ジアステレオマー混合物、2つの異性体、cis/trans 約4:1]

【化89】



【0371】

I) 5.00g(20.3mmol)の2-(ベンジルオキシ)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン[ジアステレオマー混合物、2つの異性体、cis/trans 約4:1; T.M. Shoup, M.M. Goodman, J. Labelled. Cpd. Radiopharm. 1999, 42, 215-225; US 2006/292073A1]を初めに水(100ml)中に入れ、32.0g(102mmol)の水酸化バリウム八水和物を加えた。7つに分けて、懸濁液をマイクロ波(Biotage Synthesizer)内で、各々の場合に1.5時間、140で攪拌した。懸濁液を合わせ、6N硫酸水溶液を用いてpHを約4に調整した。沈殿した固形物を減圧下でろ過して分け、ろ液を次いで減圧下で濃縮し、得られた固形物を高真空下で乾燥させた。これは、6.2gの粗精製生成物を与えた。

【0372】

II) 21.3g(24.9ml, 196mmol)のクロロトリメチルシランを49.1mlのテトラヒドロフラン中2M水素化ホウ素リチウム溶液(98.2mmol)に滴下して加えた。得られた懸濁液を0まで冷却し、5.43gのI)からの粗精製の生成物を次いで少しずつ加えた。混合物を次いで室温まで温め、室温で一晚攪拌した。メタノール(15ml)の滴下添加により反応を終わらせ、反応溶液を次いで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に取り入れ、2N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量:3.76g(粗精製生成物)。

【0373】

LC-MS(方法4A): $R_t = 2.10$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 208 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 7.39 - 7.22 (m, 5H)、4.66 (br.s., 1H)、4.32 (s, 2H)、4.15 (qui

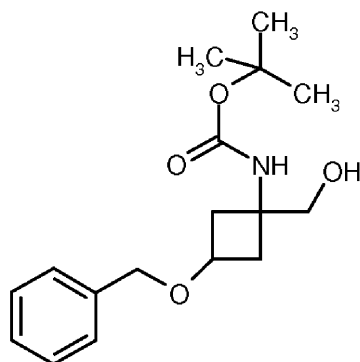
n, 0.2 H)、3.70 (quin, 0.8 H)、3.22 - 3.14 (m, 2 H)、2.34 - 2.26 (m, 2 H)、1.91 - 1.74 (m, 2 H)、1.72 - 1.61 (m, 2 H)。

【0374】

例 5 4 A

tert-ブチル [3-(ベンジルオキシ)-1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]カルバメート [鏡像異性的に純粋な cis 異性体および trans 異性体]

【化 9 0】



10

【0375】

3.76 g (18.1 mmol) の [1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]メタノール [ジアステレオマー混合物、2つの異性体 cis/trans 約 4:1] を初めにジクロロメタン (150 ml) 中に入れ、4.36 g (20.0 mmol) のジ-tert-ブチルジカーボネートおよび 3.86 g (5.31 ml, 38.1 mmol) のトリエチルアミンを室温に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を次いで 0.5 N 塩化水素水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物 (6.4 g) を分取 RP-HPLC (方法 1 G) により精製し、ジアステレオマーに分離した。ここで、より迅速に溶出する主要なジアステレオマーは cis 異性体であり、より遅く溶出する少ないほうのジアステレオマーは trans 異性体であった。収量: 3.45 g (理論値の 61%、鏡像異性的に純粋な cis 異性体); 690 mg (理論値の 12%、鏡像異性的に純粋な trans 異性体)。

20

30

【0376】

鏡像異性的に純粋な cis ジアステレオマー:

LC-MS (方法 1 A): $R_t = 2.00$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 308$ [M+H]⁺;

鏡像異性的に純粋な trans ジアステレオマー:

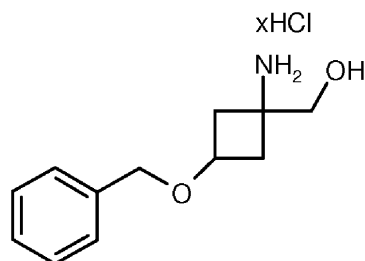
LC-MS (方法 1 A): $R_t = 2.02$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 308$ [M+H]⁺。

【0377】

例 5 5 A

[cis-1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル]メタノールヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な cis 異性体]

【化 9 1】



40

50

【0378】

3.45 g (11.2 mmol) の tert - ブチル [cis - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] カルバメート [例 5 4 A からの鏡像異性的に純粋な cis 異性体] を初めに 1, 4 - ジオキサン (30 ml) 中に入れ、11.2 ml の 1, 4 - ジオキサン / 水中 4 N 塩化水素溶液を室温に加え、混合物を室温で 20 時間撹拌した。混合物を次いで減圧下で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させた。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：2.81 g (定量的)。

【0379】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.40$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 208$ [$M + H - HCl$]⁺ ;

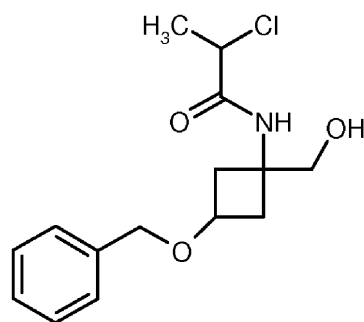
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 8.24 (br. s., 3 H)、7.43 - 7.25 (m, 5 H)、5.54 (br. s., 1 H)、4.39 (s, 2 H)、3.90 (quin, 1 H)、3.46 (br. d., 2 H)、2.42 (m_c, 2 H)、2.12 (m_c, 2 H)。

【0380】

例 5 6 A

N - [cis - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル] - 2 - クロロプロパンアミド [ラセミ体]

【化 9 2】



【0381】

2.81 g (11.5 mmol) の [cis - 1 - アミノ - 3 - (ベンジルオキシ) シクロブチル] メタノールヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な cis 異性体] を初めに イソプロパノール (70.0 ml) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却し、4.67 g (6.43 ml, 46.1 mmol) のトリエチルアミンを加えた。1.61 g (1.26 ml, 12.7 mmol) の 2 - クロロプロピオニルクロリド [ラセミ体] を次いで滴下して加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、1 時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に取り入れ、1 N 塩化水素水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：3.38 g (理論値の 97%)。

【0382】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.85$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 298$ [$M + H$]⁺。

【0383】

例 5 7 A

cis - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - メチル - 8 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン [ラセミ体]

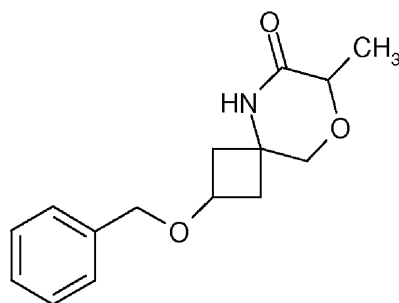
10

20

30

40

【化93】



【0384】

10

3.38 g (11.4 mmol) の *N*-[*cis*-3-(ベンジルオキシ)-1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-2-クロロプロパンアミド[ラセミ体]を初めにイソプロパノール(250 ml) 中に入れ、混合物を 0 °C まで冷却し、3.82 g (34.1 mmol) のカリウム *tert*-ブトキシドを一度に加えた。混合物を室温まで温めさせ、50 °C で1時間攪拌した。大半のイソプロパノールを次いで減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン中に取り入れた。有機相を 1 N 塩化水素水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 RP-HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量: 2.96 g (理論値の 99%)。

【0385】

20

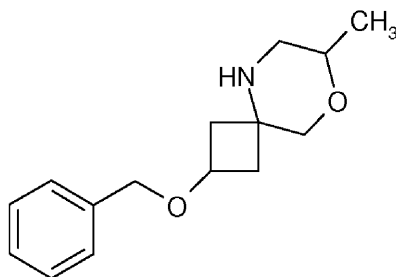
LC-MS (方法 1 A): $R_t = 0.86$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 262$ [M+H]⁺。

【0386】

例 58 A

cis-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン[ラセミ体]

【化94】



30

【0387】

2.96 g (11.3 mmol) の *cis*-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-6-オン[ラセミ体]を初めにテトラヒドロフラン(200 ml) 中に入れ、22.7 ml (45.3 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン/ジメチルスルフィド錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で2時間攪拌した。反応溶液を続いて 0 °C まで冷却し、メタノール(100 ml) を慎重に滴下して加え、混合物を還流下で12時間攪拌した。混合物を次いで減圧下で完全に濃縮し、残渣をアセトニトリル中に取り入れ、分取 RP-HPLC (アセトニトリル/水) により直接精製した。収量: 2.80 g (理論値の 91%)。

40

【0388】

LC-MS (方法 1 A): $R_t = 0.61$ 分; MS (ESI pos): $m/z = 248$ [M+H]⁺。

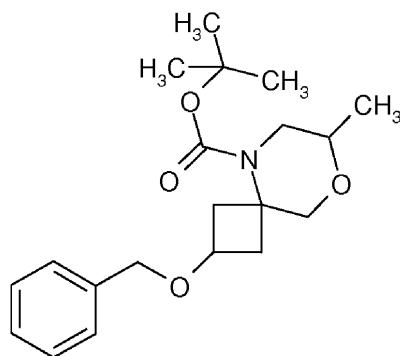
【0389】

例 59 A

tert-ブチル *cis*-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート[ラセミ体]

50

【化95】



10

【0390】

2.80 g (11.3 mmol) の cis - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - メチル - 8 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン [ラセミ体] を初めにジクロロメタン (150 ml) 中に入れ、3.71 g (17.0 mmol) のジ - tert - ブチルジカーボネートおよび 5.73 g (7.89 ml, 56.6 mmol) のトリエチルアミンを室温で加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を 0.5 N 塩化水素水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。収量：3.33 g (理論値の 84 %) 。

【0391】

20

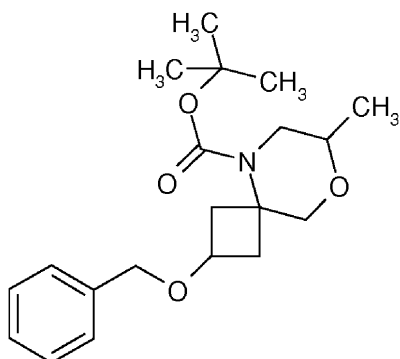
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 1.28$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 348$ [$M + H$] $^+$ 。

【0392】

例 60A

tert - ブチル cis - 2 - (ベンジルオキシ) - 7 - メチル - 8 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - カルボキシレート [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

【化96】



30

【0393】

3.33 g の例 59A からの化合物のエナンチオマー分離 (方法 5D) は、1.06 g の例 60A からの化合物 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 928 mg の例 61A からの化合物 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

40

【0394】

HPLC (方法 11E) : $R_t = 5.06$ 分、99.9% ee ;

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 1.30$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 348$ [$M + H$] $^+$;

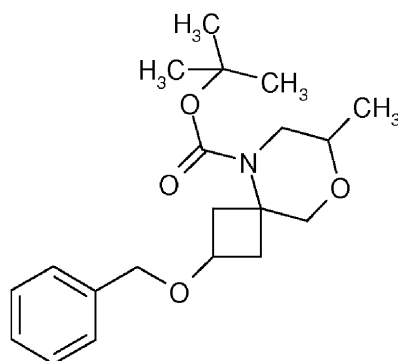
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 7.40 - 7.23 (m, 5H)、4.37 (m_c , 2H)、3.79 (quin, 1H)、3.62 (dd, 1H)、3.49 - 3.33 (m, 3H)、2.69 - 2.56 (m, 2H)、2.43 (dd, 1H)、2.32 - 2.23 (m, 1H)、1.78 (m_c , 1H)、1.38 (s, 9H)、1.01 (d, 3H) 。

50

【0395】

例61A

tert-ブチル cis-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート [鏡像異性的に純粋な異性体2]
【化97】



10

【0396】

3.33gの例59Aからの化合物のエナンチオマー分離(方法5D)は、1.06gの例60Aからの化合物(鏡像異性的に純粋な異性体1)および928mgの例61Aからの化合物(鏡像異性的に純粋な異性体2)を与えた。

20

【0397】

HPLC(方法11E): $R_t = 13.5$ 分、99.9% ee;

LC-MS(方法1A): $R_t = 1.30$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 348$ [M+H]⁺;

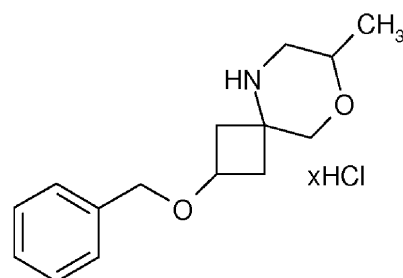
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 7.38-7.25(m, 5H)、4.37(m_c, 1H)、3.79(quin, 1H)、3.62(dd, 1H)、3.47-3.34(m, 2H)、2.68-2.56(m, 2H)、2.43(dd, 1H)、2.32-2.22(m, 1H)、1.78(m_c, 1H)、1.38(s, 9H)、1.01(d, 3H)。

【0398】

例62A

cis-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体1]
【化98】

30



40

【0399】

1.06g(3.06mmol)のtert-ブチル cis-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート [例60Aからの鏡像異性的に純粋な異性体1]を初めに1,4-ジオキサン(30ml)中に入れ、10.0mlの1,4-ジオキサン中4N塩化水素溶液を室温に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量: 1.04g(定量的)。

【0400】

LC-MS(方法1A): $R_t = 0.48$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 248$ [

50

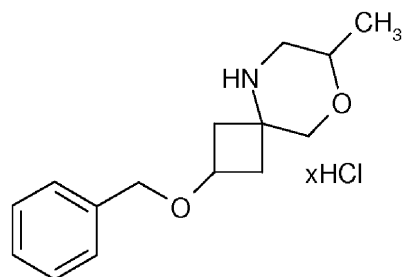
$M + H - HCl]^+$ 。

【0401】

例63A

cis-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体2]

【化99】



10

【0402】

928 mg (2.67 mmol) の *tert*-ブチル *cis*-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート [例61Aからの鏡像異性的に純粋な異性体2] を初めに1,4-ジオキサン(30 ml) 中に入れ、10.0 ml の1,4-ジオキサン中4 N塩化水素溶液を室温に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量

20

: 1.16 g (定量的)。

【0403】

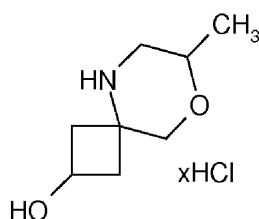
LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.51$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 248$ [$M + H - HCl]^+$ 。

【0404】

例64A

cis-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オールヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体1]

【化100】



30

【0405】

メタノール(36.7 ml) 中1.03 g (3.66 mmol) の *cis*-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナンヒドロクロリド [例62Aからの鏡像異性的に純粋な異性体1] および3.34 ml の2 N塩化水素水溶液を初めに入れ、119 mg のパラジウム炭素(10%) および59.7 mg の水酸化パラジウム炭素(20%) をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晩攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をメタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量: 785 mg (理論値の99%)。

40

【0406】

MS (方法1C) : $m/z = 158$ [$M + H - HCl]^+$;

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 9.84 (br. s., 1H)、9.57 (br. s., 1H)、3.78 - 3.60 (m, 4H)、3.11 (d, 1H)、2.27 - 2.18 (m, 1H)、2.13 - 2.00 (m, 2H)、1.09 (d, 3H)、3つのプロトンは不明瞭。

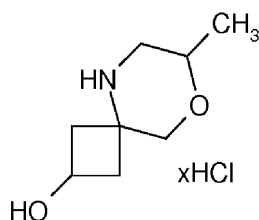
50

【0407】

例65A

cis-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オールヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体2]

【化101】



10

【0408】

メタノール(41.3 ml)中1.16 g(4.11 mmol)の*cis*-2-(ベンジルオキシ)-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナンヒドロクロリド [例63Aからの鏡像異性的に純粋な異性体2]および3.75 mlの2N塩化水素水溶液を初めに入れ、134 mgのパラジウム炭素(10%)および67.1 mgの水酸化パラジウム炭素(20%)をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において一晚攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣をメタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量: 870 mg(理論値の98%)。

20

【0409】

MS(方法1C): $m/z = 158 [M + H - HCl]^+$;

1H -NMR(400 MHz、DMSO- d_6): [ppm] = 9.96(br.s., 1H)、9.67(br.s., 1H)、3.84-3.59(m, 4H)、3.10(d, 1H)、2.29-2.17(m, 1H)、2.15-1.99(m, 2H)、1.09(d, 3H)、3つのプロトンは不明瞭。

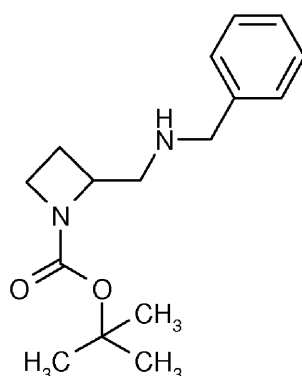
【0410】

例66A

tert-ブチル 2-[(ベンジルアミノ)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート [ラセミ体]

30

【化102】



40

【0411】

100 mlのメタノール中10.0 g(53.7 mmol)の*tert*-ブチル 2-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートおよび2.03 g(37.8 mmol)のベンズアルデヒドを還流下で2.5時間加熱した。混合物を次いで0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウムをこの温度で15分間にわたって徐々に加えた。混合物を室温で一晚攪拌した。混合物を次いで減圧下で濃縮し、ジクロロメタンおよび水を残渣に加え、相を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に加え、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロ

50

メタン、次いでジクロロメタン/メタノール = 100 : 4) により精製した。収量 : 7 . 43 g (理論値の50%)。

【0412】

LC-MS (方法6A) : $R_t = 2.41$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 277$ [M+H]⁺。

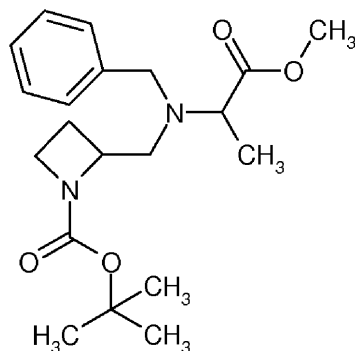
【0413】

例67A

tert-ブチル 2 - { [ベンジル (1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ] メチル } アゼチジン - 1 - カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

10

【化103】



20

【0414】

2.50 g (9.05 mmol) の tert-ブチル 2 - [(ベンジルアミノ) メチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート [ラセミ体] をジクロロメタン (150 ml) 中に溶解し、5.55 ml (4.03 g、39.8 mmol) のトリエチルアミンおよび 3.04 ml (4.53 g、27.1 mmol) のメチル 2 - プロモプロパノエート [ラセミ体] を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。5.55 ml (4.03 g、39.8 mmol) のトリエチルアミンおよび 3.04 ml (4.53 g、27.1 mmol) のメチル 2 - プロモプロパノエート [ラセミ体] を加え、混合物を 40 °C で一晩攪拌した。さらに 5.55 ml (4.03 g、39.8 mmol) のトリエチルアミンおよび 3.04 ml (4.53 g、27.1 mmol) のメチル 2 - プロモプロパノエート [ラセミ体] を次いで加え、混合物を 40 °C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を水およびジクロロメタンで希釈し、相を分離した。水相をジクロロメタンで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、次いで減圧下で溶媒を除いた。得られた粗精製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン、次いでジクロロメタン/メタノール = 100 : 1) により精製した。収量 : 3.22 g (理論値の94%)。

30

【0415】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 1.00$ 分 (ジアステレオマー1)、 $R_t = 1.13$ 分 (ジアステレオマー2) ;

40

MS (ESI pos) : $m/z = 363$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 7.35 - 7.28 (m, 4H)、7.27 - 7.20 (m, 1H)、4.18 - 3.98 (m, 1H)、3.85 - 3.73 (m, 1H)、3.71 - 3.51 (m, 6H)、3.51 - 3.38 (m, 1H)、3.04 - 2.88 (m, 1H)、2.85 - 2.69 (m, 1H)、2.15 - 1.96 (m, 1H)、1.93 - 1.65 (m, 1H)、1.34 (d, 9H)、1.26 - 1.15 (m, 3H)。

【0416】

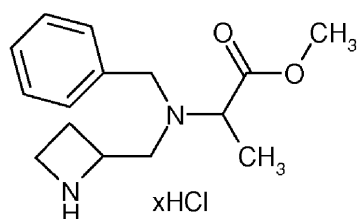
例68A

メチル N - (アゼチジン - 2 - イルメチル) - N - ベンジルアラニネートヒドロクロリ

50

ド [ジアステレオマー混合物、4つの異性体]

【化104】



【0417】

14.9 ml (59.7 mmol) の 1,4-ジオキサン中 4 N 塩化水素溶液をジオキサン (74 ml) 中 3.2 g (8.5 mmol) の tert-ブチル 2- {[ベンジル(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ]メチル}-アゼチジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。さらに 14 ml (59.7 mmol) の 1,4-ジオキサン中 4 N 塩化水素溶液を次いで加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を次いで減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させた。収量：3.13 g (理論値の 98%、純度：80%)。

10

【0418】

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.68$ 分 (ジアステレオマー-1)、 $R_t = 0.70$ 分 (ジアステレオマー-2) ;

MS (ESI pos) : $m/z = 263$ [M + H - HCl]⁺。

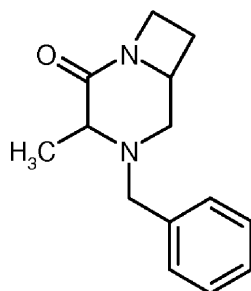
20

【0419】

例 69 A

4-ベンジル-3-メチル-1,4-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-2-オン [鏡像異性的に純粋な異性体 3]

【化105】



30

【0420】

21.8 g (51.0 mmol、純度：70%) のメチル N-(アゼチジン-2-イルメチル)-N-ベンジルアラニネート [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] を初めにメタノール (562 ml) 中に入れ、28.2 g (204 mmol) の炭酸カリウムを加え、混合物を次いで室温で 2.5 日間攪拌した。反応溶液をろ過し、大半の溶媒を 20 において減圧下で除去した。残渣を水中に取り入れ、ジクロロメタンおよびクロロホルム/イソプロパノール (7:3) で繰り返し抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。方法 7 D を用いて、粗精製の生成物 (12.1 g) を対応する異性体に分離した。ここで、標的化合物は 3 番目の構成成分として溶出した。収量：2.47 g (理論値の 21%)。

40

【0421】

HPLC (方法 6 E) : $R_t = 7.49$ 分、99.0% ee ;

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.50$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 231$ [M + H]⁺。

【0422】

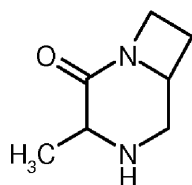
例 70 A

3-メチル-1,4-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-2-オン [鏡像異性的に

50

純粋な異性体 3]

【化 1 0 6】



【0 4 2 3】

2.40 g (10.4 mmol) の 4 - ベンジル - 3 - メチル - 1, 4 - ジアザビシク
口 [4 . 2 . 0] オクタン - 2 - オン [鏡像異性的に純粋な異性体 3] を初めにエタノール
10 (85 ml) 中に入れ、250 mg のパラジウム炭素 (10 %) および 130 mg の水
酸化パラジウム炭素 (20 %) をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準
圧力において一晚攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過残渣を熱エ
タノール (100 ml) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、生成物を高真空下で乾燥さ
せた。収量：1.56 g (定量的) 。

【0 4 2 4】

GC - MS (方法 2 B) : $R_t = 4.50$ 分 ; MS (EI pos) : $m/z = 140$ [M]⁺ ;

MS (方法 1 C) : $m/z = 141$ [M + H]⁺ ;

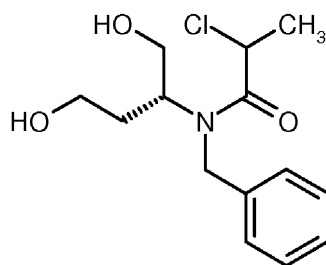
¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.59 (m, 1 H)、4.09 - 3.89 (m, 2 H)、3.27 (q, 1 H)、2.95 (dd, 1 H)、
20 2.58 - 2.53 (m, 2 H)、2.33 - 2.04 (m, 2 H)、1.12 (d, 3 H) 。

【0 4 2 5】

例 7 1 A

N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [(2 R) - 1, 4 - ジヒドロキシブタン - 2 - イル]
プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、2 つの異性体]

【化 1 0 7】



【0 4 2 6】

45.1 g (55.3 mmol, 純度 : 72 %) の (2 R) - 2 - (ベンジルアミノ)
ブタン - 1, 4 - ジオール [B . L . Feringa, Tetrahedron 198
9, 45, 6799 - 6818] を初めにイソプロパノール (239 ml) 中に入れ、混
合物を 0 まで冷却し、11.2 g (15.4 ml, 111 mmol) のトリエチルアミン
40 を加えた。10.5 g (8.23 ml, 83.0 mmol) の 2 - クロロプロピオニル
クロリド [ラセミ体] を次いで滴下して加えた。10 分の攪拌後、反応溶液を減圧下で濃
縮し、残渣を酢酸エチル中に取り入れ、水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥さ
せ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのため
に用いた。収量：21.4 g (定量的、純度 : 82 %、ジアステレオマー比 約 3 : 2)
。

【0 4 2 7】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.65$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、 $R_t = 0$
.67 分 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) ;

MS (ES I pos) : $m/z = 286$ [M + H]⁺ 。

10

20

30

40

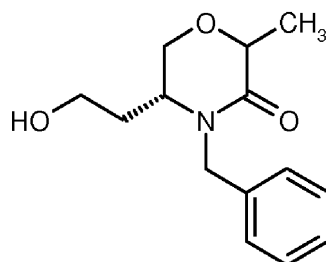
50

【0428】

例72A

(5R) - 4 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化108】



10

【0429】

21.4 g (62.1 mmol、純度：82%) の N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [(2 R) - 1 , 4 - ジヒドロキシブタン - 2 - イル] プロパンアミド [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにイソプロパノール (335 ml) 中に入れ、混合物を 0 まで冷却し、27.9 g (249 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを次いで一度に加えた。反応を一晩攪拌し、この間に室温まで温めさせた。大半のイソプロパノールを減圧下で除去し、残渣を水 (300 ml) 中に取り入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：13.3 g (理論値の 69 %、純度：81 %、ジアステレオマー比 約 3 : 2) 。

20

【0430】

LC - MS (方法 7 A) : $R_t = 3.23$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) 、 $R_t = 3.34$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) ;
MS (ESI pos) : $m/z = 250$ [M + H] ⁺ 。

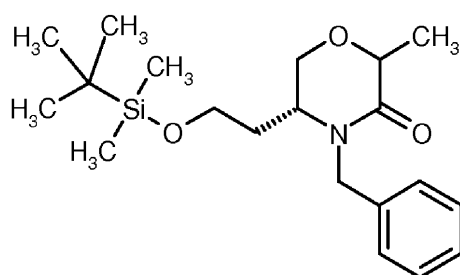
【0431】

例73A

(5R) - 4 - ベンジル - 5 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

30

【化109】



40

【0432】

13.3 g (43.3 mmol) の (5 R) - 4 - ベンジル - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 3 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めに N , N - ジメチルホルムアミド (60.0 ml) 中に入れ、8.85 g (130 mmol) のイミダゾールを室温に加えた。0 で、9.80 g (65.0 mmol) の tert - ブチルジメチルシリルクロリドを次いで加え、反応溶液を一晩攪拌し、この間に室温まで温めさせた。混合物を続いて減圧下で濃縮し、酢酸エチル中に取り入れ、水で繰り返し洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を次いでシリカゲルに対するクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 6 : 1、次いでシクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1) により精製した。収量：8.03 g (理論値の 49 %、ジアステレオマ

50

—比：約 2.3 : 1)。

【0433】

LC-MS (方法 1A) : $R_t = 1.41$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 364$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 7.40 - 7.18 (m, 5H)、5.12 - 5.03 (m, 1H)、4.33 - 4.21 (m, 1H)、4.14 (d, 0.3H)、4.05 (m, 0.7H)、3.95 - 3.84 (m, 1H)、3.74 - 3.56 (m, 3H)、3.39 (dd, 0.3H)、3.28 (d, 0.7H)、1.98 - 1.70 (m, 2H)、1.39 (d, 0.9H)、1.35 (d, 2.1H)、0.82 (s, 9H)、0.02 (s, 1.8H)、0.00 (s, 4.2H)。

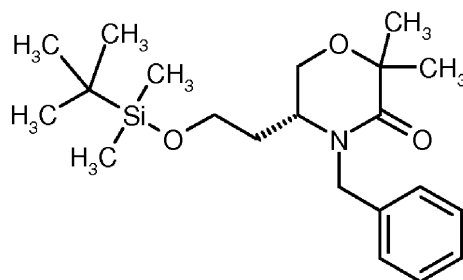
10

【0434】

例 74A

(5R)-4-ベンジル-5-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2,2-ジメチルモルフォリン-3-オン [鏡像異性的に純粋な異性体]

【化110】



20

【0435】

7.00 g (18.6 mmol) の (5R)-4-ベンジル-5-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-メチルモルフォリン-3-オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにテトラヒドロフラン (233 ml) 中に入れ、13.0 ml (26.1 mmol) のリチウムジイソプロピルアミド溶液 (テトラヒドロフラン/n-ヘプタン/エチルベンゼン中 2.0 M) を -78 で滴下して加えた。混合物を 15 分間攪拌し、3.17 g (1.39 ml, 22.4 mmol) のヨードメタンを次いで加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液の添加により反応を終わらせ、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：8.36 g (理論値の 70%、純度：59%)。

30

【0436】

LC-MS (方法 1A) : $R_t = 1.47$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 378$ [M+H]⁺。

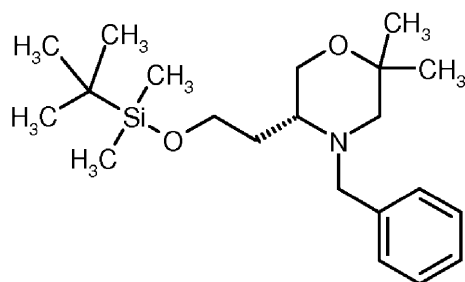
【0437】

例 75A

(5R)-4-ベンジル-5-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2,2-ジメチルモルフォリン [鏡像異性的に純粋な異性体]

40

【化 1 1 1】



【0 4 3 8】

10

8.36 g (13.1 mmol, 純度: 59%) の (5R) - 4 - ベンジル - 5 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 2, 2 - ジメチルモルフォリン - 3 - オン [鏡像異性的に純粋な異性体] を初めにテトラヒドロフラン (133 ml) 中に入れ、26.2 ml (52.3 mmol) のテトラヒドロフラン中 2 M ボラン / ジメチルスルフィド 錯体溶液をアルゴン下に加え、混合物を還流下で 4 時間撹拌した。混合物を続いて 0 まで冷却し、メタノール (30 ml) を慎重に加え、混合物を還流下で 30 分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量: 8.39 g (理論値の 96%、純度: 55%)。

【0 4 3 9】

20

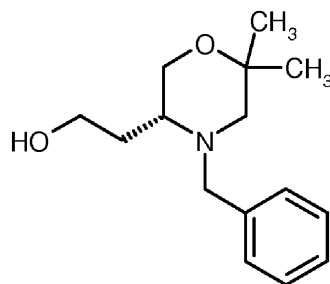
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 1.15$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 364$ [M + H]⁺。

【0 4 4 0】

例 7 6 A

2 - [(3R) - 4 - ベンジル - 6, 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル] エタノール [エナンチオマー混合物、2つの異性体]

【化 1 1 2】



30

【0 4 4 1】

7.39 g (11.2 mmol, 純度: 55%) の (5R) - 4 - ベンジル - 5 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 2, 2 - ジメチルモルフォリン [鏡像異性的に純粋な異性体] を初めにテトラヒドロフラン (148 ml) 中に入れ、30.5 ml (30.5 mmol) のテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M) を室温に加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水、アイソクラティック) により精製した。収量: 1.97 g (理論値の 38%、エナンチオマー比: 約 85 : 15); このステージにおいて、より早期の前駆体のうちの 1 つへの立体中心の比例的な異性化が認められた。

40

【0 4 4 2】

HPLC (方法 7 E) : $R_t = 4.41$ 分、85 : 15 R : S エナンチオマー比;
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.35$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 250$ [M + H]⁺;

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 7.31 (d, 4H)、7.22 (m_c, 1H)、4.45 (t, 1H)、3.93 (d, 1H)、3.60 (

50

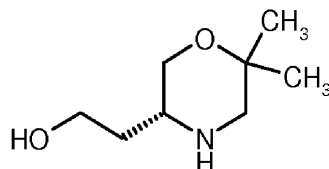
dd, 1H)、3.54 - 3.40 (m, 3H)、3.10 (d, 1H)、2.40 - 2.29 (m, 2H)、1.85 (d, 1H)、1.79 - 1.69 (m, 1H)、1.59 (m_c, 1H)、1.14 (s, 3H)、1.04 (s, 3H)。

【0443】

例 77A

2 - [(3R) - 6, 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル]エタノール [エナンチオマー混合物、2つの異性体]

【化113】



10

【0444】

1.00 g (4.01 mmol) の 2 - [(3R) - 4 - ベンジル - 6, 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル]エタノール [エナンチオマー混合物、エナンチオマー比：約 85 : 15] を初めにエタノール (40.0 ml) 中に入れ、150 mg のパラジウム炭素 (10%) および 150 mg の水酸化パラジウム炭素 (20%) をアルゴン下に加え、混合物を水素雰囲気下、標準圧力において 4 時間攪拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、減圧下で濃縮した。収量：680 mg (定量的)。

20

【0445】

GC - MS (方法 2B) : R_t = 3.71 分 ; MS (EI pos) : m/z = 159 [M]⁺ ;

¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.32 (br. s., 1H)、3.46 (t, 2H)、3.38 (dd, 1H)、3.21 (t, 1H)、2.64 - 2.54 (m, 2H)、2.47 - 2.42 (m, 1H)、1.36 (m_c, 2H)、1.18 (s, 3H)、1.02 (s, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

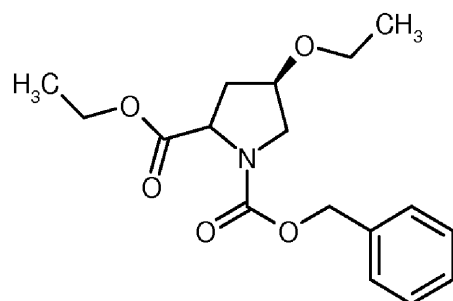
【0446】

例 78A

1 - ベンジル 2 - エチル (4R) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

30

【化114】



40

【0447】

アルゴン下で、10.0 g (37.7 mmol) の (4R) - 1 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 4 - ヒドロキシ - L - プロリンを初めに N, N - ジメチルホルムアミド (110 ml) 中に入れ、1.96 g (49.0 mmol、パラフィンオイル中の 60% 懸濁液) の水素化ナトリウムを 0 で加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、7.54 ml (14.7 g、94.2 mmol) のヨードエタンを次いで加えた。混合物を室温まで温めさせ、次いで再度 0 まで冷却し、1.96 g (49.0 mmol、パラフィンオイル中の 60% 懸濁液) の水素化ナトリウムを加え、混合物を 30 分間攪拌した。さらに 7.54 ml (14.7 g、94.2 mmol) のヨードエタンを加え、混合物をもう一度室温まで温め、一晚攪拌した。水を慎重に加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有

50

機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：14.8 g（理論値の94%、純度：77%）。

【0448】

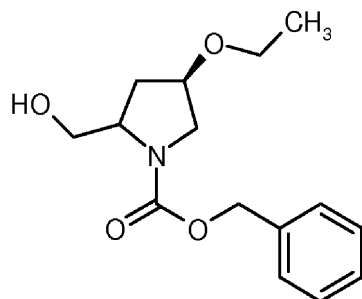
LC-MS（方法1A）： $R_t = 1.06$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 322$ [M+H]⁺。

【0449】

例79A

ベンジル（4R）-4-エトキシ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化115】



10

【0450】

13.5 g（32.6 mmol、純度：77%）の1-ベンジル 2-エチル（4R）-4-エトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにアルゴン下でテトラヒドロフラン（150 ml）中に入れ、817 mg（37.5 mmol）の水素化ホウ素リチウムを0 で加えた。反応混合物を室温まで温めさせ、次いで室温で一晩撹拌した。水（100 ml）を慎重に加え、2 N 塩化水素水溶液を用いて pH を pH = 1 に調整し、混合物を次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を分取 RP-HPLC（アセトニトリル/水）により精製した。収量：4.78 g（理論値の52%、ジアステレオマー比：約2：1）。

20

【0451】

LC-MS（方法1A）： $R_t = 0.81$ 分（ジアステレオマー1）、 $R_t = 0.83$ 分（ジアステレオマー2）；

MS（ESIpos）： $m/z = 280$ [M+H]⁺。

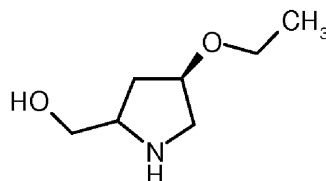
30

【0452】

例80A

[(4R)-4-エトキシピロリジン-2-イル]メタノール [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化116】



40

【0453】

2.00 g（7.16 mmol）のベンジル（4R）-4-エトキシ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにメタノール（46.3 ml）中に入れ、221 mg のパラジウム炭素（10%）および111 mg の酸化白金（IV）をアルゴン下に加え、混合物を水素雰囲気下、標準圧力において、水素の取り込みが終わるまで撹拌した。反応溶液をキーゼルゲールを通してろ過し、ろ過ケーキをメタノールで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。収量：1.

50

17 g (定量的)。

【0454】

MS (方法2C) : $m/z = 146 [M+H]^+$;

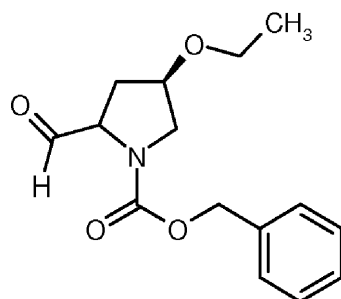
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 4.04 - 2.67 (m, 10H)、2.10 - 1.30 (m, 2H)、1.22 - 0.97 (m, 3H)。

【0455】

例81A

ベンジル(4R)-4-エトキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化117】



10

【0456】

2.60 g (9.31 mmol) のベンジル(4R)-4-エトキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにジクロロメタン (46.6 ml) 中に入れ、4.36 g (3.96 ml, 55.9 mmol) のジメチルスルホキシド、9.62 g (13.0 ml, 129 mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび5.93 g (37.2 mmol) の三酸化硫黄/ピリジン錯体を0 で加えた。反応溶液を室温まで温めさせ、室温で3時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物をさらに精製せずに次のステップのために用いた。収量：4.10 g (定量的、純度：65%)。

20

【0457】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.96$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体1)、 $R_t = 0.97$ 分 (鏡像異性的に純粋な異性体2) ;

30

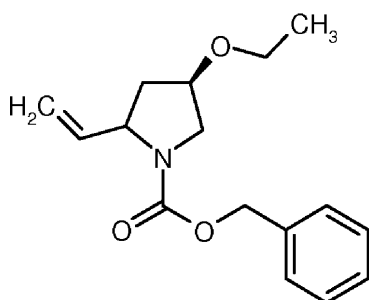
MS (ESI pos) : $m/z = 278 [M+H]^+$ 。

【0458】

例82A

ベンジル(4R)-4-エトキシ-2-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化118】



40

【0459】

0 で、アルゴン下、4.23 ml (10.6 mmol, n-ヘキサン中2.5 M 溶液) のn-ブチルリチウムをテトラヒドロフラン中 (30.8 ml) 4.81 g (13.5 mmol) のメチルトリフェニルホスホニウムブロミドに滴下して加えた。反応溶液を室温まで温めさせた。混合物を室温で30分間撹拌し、次いでもう一度0 まで冷却し、T

50

HF中4.10g(9.61mmol、純度：65%)のベンジル(4R)-4-エトキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート[ジアステレオマー混合物、2つの異性体]を次いで10分かけて滴下して加えた。反応溶液を30分間攪拌し、次いで氷水中に注いだ。混合物をジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を分取RP-HPLC(アセトニトリル/水)により精製した。収量：954mg(理論値の36%、ジアステレオマー比：約2:1)。

【0460】

LC-MS(方法1A)： $R_t = 1.11$ 分(ジアステレオマー1)、 $R_t = 1.13$ 分(ジアステレオマー2)；

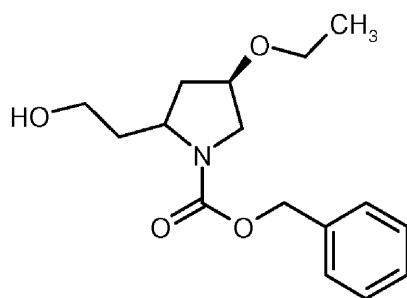
MS(ESIpos)： $m/z = 276$ [M+H]⁺。

【0461】

例83A

ベンジル(4R)-4-エトキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート[ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化119】



【0462】

0で、34.7ml(17.3mmol、テトラヒドロフラン中0.5M溶液)の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンをテトラヒドロフラン中(53ml)954mg(3.47mmol)のベンジル(4R)-4-エトキシ-2-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート[ジアステレオマー混合物、2つの異性体]に滴下して加えた。反応溶液を徐々に室温まで温めさせた。続いて、0で、1N炭酸ナトリウム水溶液(40ml)および次いで30%濃度過酸化水素水溶液(40ml)を加えた。反応溶液を次いで室温まで温め、30分間攪拌した。酢酸エチルを次いで反応溶液に加え、有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗精製の生成物を分取RP-HPLC(アセトニトリル/水)により精製した。収量：781mg(理論値の75%、ジアステレオマー比：約2.5:1)。

【0463】

LC-MS(方法1A)： $R_t = 0.87$ 分(ジアステレオマー1)、 $R_t = 0.90$ 分(ジアステレオマー2)；

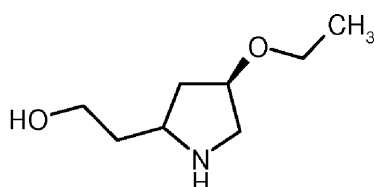
MS(ESIpos)： $m/z = 294$ [M+H]⁺。

【0464】

例84A

2-[(4R)-4-エトキシピロリジン-2-イル]エタノール[ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化120】



【0465】

10

20

30

40

50

780 mg (2.66 mmol) のベンジル(4R)-4-エトキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにメタノール(17.2 ml) 中に入れ、82.2 mg のパラジウム炭素(10%) および41.1 mg の酸化白金(IV) をアルゴン下に加え、混合物を次いで水素雰囲気下、標準圧力において、水素の取り込みが終わるまで攪拌した。反応溶液をキーンゼルゲールを通してろ過し、ろ過ケーキをメタノールで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。収量：465 mg (定量的)。

【0466】

MS (方法 (Method) 1C) : $m/z = 160 [M + H - HCl]^+$ 。

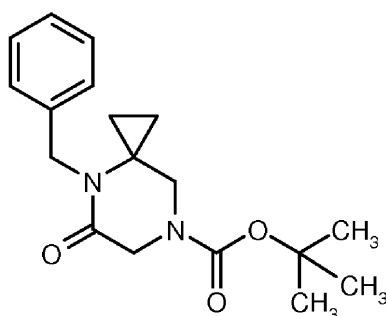
【0467】

10

例 85A

tert-ブチル 4-ベンジル-5-オキソ-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート

【化121】



20

【0468】

アルゴン下、0 で、2.47 g (61.9 mmol) の水素化ナトリウムを80 ml のTHF中2.50 g (8.84 mmol) のtert-ブチル 5-オキソ-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレートに少しずつ加え、混合物を0 で30分間攪拌した。1.26 ml (1.81 g, 10.6 mmol) のベンジルプロミドを次いで滴下して加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を次いで0 まで冷却し、1.24 g (30.9 mmol) の水素化ナトリウムを加え、混合物を0 で30分間攪拌した。0.63 ml (0.91 g, 5.3 mmol) のベンジルプロミドを滴下して加え、混合物を室温で一晩攪拌した。0 で、最初にエタノールを、次いで水および酢酸エチルを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル 10:1)により、次いで分取HPLC(RP18カラム、移動相:アセトニトリル/水 グラジエント)により精製した。これは、1.98 g (理論値の71%) の所望の生成物を与えた。

30

【0469】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 1.09$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 317 [M + H]^+$

40

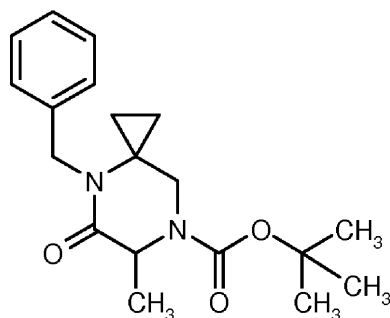
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 7.38 - 7.14 (m, 5H)、4.41 (s, 2H)、4.16 (br.s., 2H)、1.40 (br.s., 9H)、0.98 - 0.89 (m, 2H)、0.79 - 0.72 (m, 2H)。

【0470】

例 86A

tert-ブチル 4-ベンジル-6-メチル-5-オキソ-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-カルボキシレート [ラセミ体]

【化 1 2 2】



10

【0 4 7 1】

- 7 8 、アルゴン下で、1 1 . 3 8 m l (1 1 . 3 8 m m o l) の T H F 中 1 M リチウムヘキサメチルジシラジド溶液を 4 8 m l の T H F 中 1 . 2 0 g (3 . 7 9 m m o l) の tert - ブチル 4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - カルボキシレートに滴下して加え、混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。0 . 4 7 m l (7 . 5 9 m m o l) のヨウ化メチルを次いで滴下して加え、混合物を 1 . 5 時間攪拌した。0 で、最初に飽和塩化アンモニウム水溶液を、次いで酢酸エチルを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させ、アセトニトリルおよび水中に溶解し、分取 H P L C (R P 1 8 カラム、移動相：アセトニトリル / 水 グラジエント) により精製した。これは、0 . 5 4 g (理論値の 4 1 %) の所望の生成物を与えた。

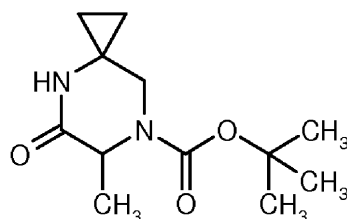
20

【0 4 7 2】

例 8 7 A

tert - ブチル 6 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - カルボキシレート [ラセミ体]

【化 1 2 3】



30

【0 4 7 3】

- 7 8 で、1 0 7 m g (1 5 . 5 m m o l) のリチウムを 1 0 m l (7 . 7 0 g 、 4 5 2 m m o l) のアンモニアに加え、混合物を数分間攪拌した。5 m l の T H F 中 5 4 0 m g (1 . 5 5 m m o l) の tert - ブチル 4 - ベンジル - 6 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - カルボキシレート [ラセミ体] を次いで滴下して加え、混合物を室温まで徐々に温め、次いで室温で一晩攪拌した。0 で、最初に飽和塩化アンモニウム水溶液を、次いで酢酸エチルを加えた。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を高真空下で乾燥させた。これは、3 5 3 m g の粗精製の生成物を与え、これをさらに精製せずに用いた。

40

【0 4 7 4】

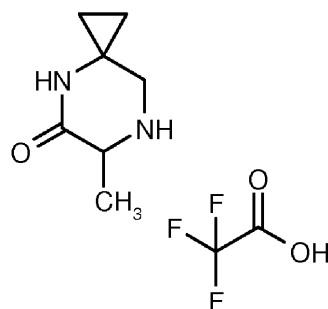
M S (方法 1 C) : m / z = 2 4 1 [M + H] + .

【0 4 7 5】

例 8 8 A

6 - メチル - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 5 - オン トリフルオロアセテート [ラセミ体]

【化 1 2 4】



【0476】

10

1.06 ml (1.57 g、13.8 mmol) のトリフルオロ酢酸を 10 ml のジクロロメタン中 331 mg (1.38 mmol) の tert - ブチル 6 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 7 - カルボキシレート [ラセミ体] に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を次いで減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン中に溶解した。溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン中に再溶解し、減圧下で溶媒を除き、高真空下で乾燥させた。得られた粗精製の生成物 (605 mg) をさらに精製せずに用いた。

【0477】

MS (方法 1 C) : m / z = 141 [M + H] ⁺ .

20

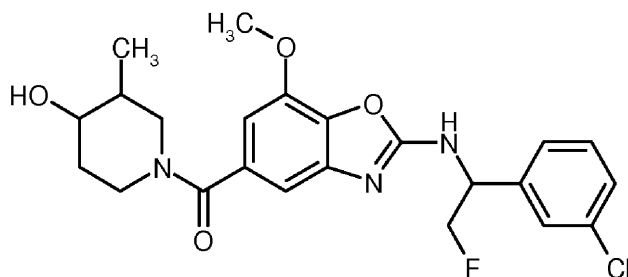
【0478】

実施例

実施例 1

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メタノン [1 : 1 trans ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化 1 2 5】



30

【0479】

200 mg (0 . 250 mmol、純度 : 46%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 34.9 mg (0.300 mmol) の 3 - メチルピペリジン - 4 - オール [ラセミ体の trans 異性体、2つの異性体] を初めに N , N - ジメチルホルムアミド (2.00 ml) 中に入れ、131 mg (176 μl、1.01 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。115 mg (0.300 mmol) の HATU を次いで室温に加え、混合物を 1 時間攪拌した。17.5 mg (0.150 mmol) の 3 - メチルピペリジン - 4 - オール [ラセミ体の trans 異性体]、66.5 mg (88 μl、0.505 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 57.5 mg (0.150 mmol) の HATU を加え、混合物を続いて一晩攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製した。収量 : 76.6 mg (理論値の 65%) 。

40

【0480】

LC - MS (方法 1 A) : R_t = 0.88 分 ; MS (ESI pos) : m / z = 462 [M + H] ⁺ ;

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : [ppm] = 8.99 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.28 (m, 3H)、6.82 (s, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.24 (m_c , 1H)、4.84 - 4.49 (m, 3H)、4.25 (br.s., 1H)、3.91 (s, 3H)、3.50 (br.s., 1H)、3.22 - 3.08 (m, 1H)、3.07 - 2.78 (br.m., 1H)、1.91 - 1.64 (br.m., 1H)、1.49 - 1.20 (m, 2H)、0.85 (br.d., 3H)。

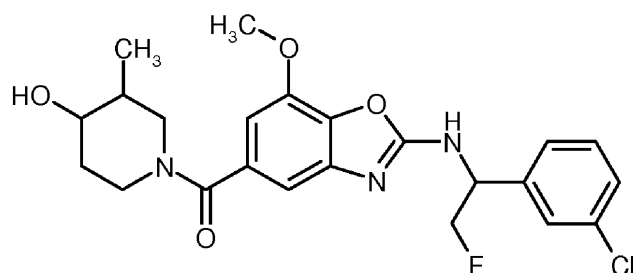
【0481】

実施例 2

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メタノン [鏡像異性的に純粋な trans 異性体 1]

10

【化126】



20

【0482】

70.0 mg の実施例 1 からの化合物の、方法 3 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、32.0 mg の実施例 2 (鏡像異性的に純粋な trans 異性体 1) および 32.0 mg の実施例 3 (鏡像異性的に純粋な trans 異性体 2) を与えた。

【0483】

HPLC (方法 3 E) : R_t = 9.37 分、99.0% de ;

LC-MS (方法 1 A) : R_t = 0.91 分 ; MS (ESI pos) : m/z = 462 [M+H] $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : [ppm] = 8.99 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.28 (m, 3H)、6.82 (s, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.24 (m_c , 1H)、4.84 - 4.49 (m, 3H)、4.25 (br.s., 1H)、3.91 (s, 3H)、3.50 (br.s., 1H)、3.22 - 3.08 (m, 1H)、3.07 - 2.78 (br.m., 1H)、1.91 - 1.64 (br.m., 1H)、1.49 - 1.20 (m, 2H)、0.85 (br.d., 3H)。

30

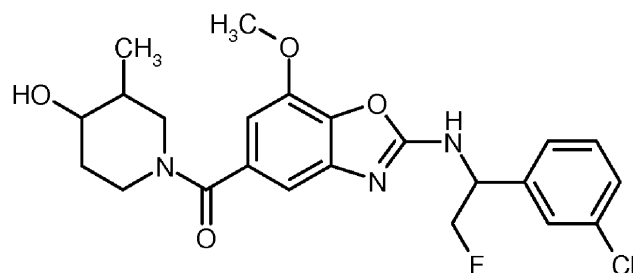
【0484】

実施例 3

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メタノン [鏡像異性的に純粋な trans ジアステレオマー 2]

40

【化127】



50

【0485】

70.0 mg の実施例 1 からの化合物の、方法 3 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、32.0 mg の実施例 2 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 32.0 mg の実施例 3 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0486】

HPLC (方法 3 E) : $R_t = 15.1$ 分、99.0% de ;

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 462$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 8.99 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.28 (m, 3H)、6.82 (s, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.84 - 4.49 (m, 3H)、4.25 (br. s., 1H)、3.91 (s, 3H)、3.50 (br. s., 1H)、3.22 - 3.08 (m, 1H)、3.07 - 2.78 (br. m., 1H)、1.91 - 1.64 (br. m., 1H)、1.49 - 1.20 (m, 2H)、0.85 (br. d., 3H)。

10

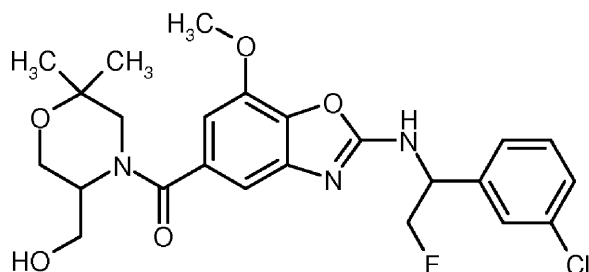
【0487】

実施例 4

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 2 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [1 : 1 ジアステレオマー混合物、2 つの異性体]

20

【化 128】



30

【0488】

80.0 mg (0.101 mmol、純度 : 46%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 38.2 mg (0.263 mmol) の (6, 6 - ジメチルモルフォリン - 3 - イル) メタノール [ラセミ体] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (1.01 ml) 中に入れ、99.2 mg (134 μl、0.786 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。続いて、100 mg (0.263 mmol) の HATU を室温に加え、混合物を一晩攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を次いで分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製した。収量 : 55.1 mg (理論値の 99%、純度 : 90%)。

40

【0489】

LC-MS (方法 3 A) : $R_t = 2.02$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 492$ [M+H]⁺ ;

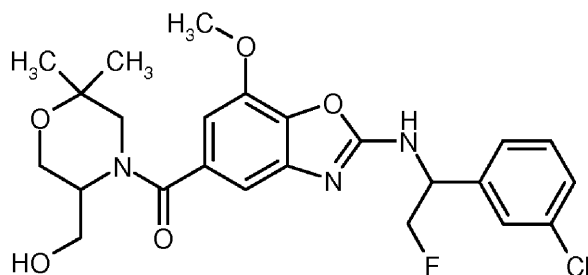
¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 8.98 (m_c, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.37 (m, 3H)、6.90 (br. s., 1H)、6.74 (br. s., 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.88 (br. s., 1H)、4.80 - 4.51 (m, 2H)、4.01 - 3.38 (m, 9H)、3.20 - 2.74 (m, 1H)、1.14 (br. s., 6H)。

【0490】

実施例 5

50

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]
【化 1 2 9】



10

【 0 4 9 1 】

50.0 mg の実施例 4 から化合物の、方法 4 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) による再精製の後、16.2 mg の実施例 5 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 22.1 mg の実施例 6 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【 0 4 9 2 】

HPLC (方法 4 E) : $R_t = 5.05$ 分、 $> 99.0\%$ de ;

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 492$ [M + H] ⁺ .

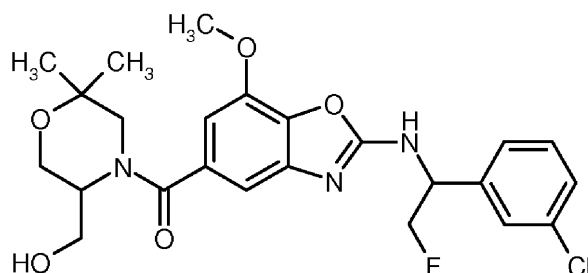
20

【 0 4 9 3 】

実施例 6

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化 1 3 0】



30

【 0 4 9 4 】

50.0 mg の実施例 4 から化合物の、方法 4 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) による再精製の後、16.2 mg の実施例 5 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 22.1 mg の実施例 6 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

40

【 0 4 9 5 】

HPLC (方法 4 E) : $R_t = 6.50$ 分、 $> 96.6\%$ de ;

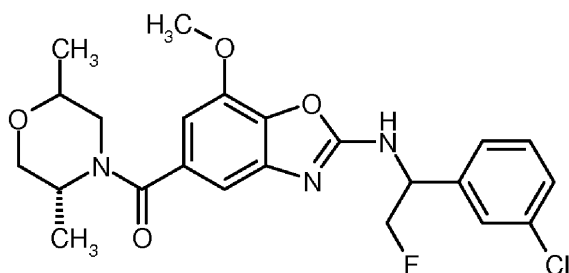
LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 492$ [M + H] ⁺ .

【 0 4 9 6 】

実施例 7

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 R) - 2 , 5 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化 1 3 1】



【0 4 9 7】

10

100 mg (0.130 mmol、純度：46%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 23.0 mg (0.150 mmol) の (5R) - 2 , 5 - ジメチルモルフォリンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体 2] を初めに N , N - ジメチルホルムアミド (1.00 ml) 中に入れ、65.3 mg (88.1 μl、0.510 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。続いて、57.7 mg (0.150 mmol) の HATU を室温で加え、混合物を一晩撹拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を次いで分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製した。収量：25.1 mg (理論値の 40%)。

【0 4 9 8】

20

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 1.01$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 462$ [$M + H$]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 9.00 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.49 - 7.35 (m, 3H)、6.84 (br. s., 1H)、6.71 (br. s., 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.79 - 4.08 (m, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.72 - 3.21 (m, 5H)、1.32 - 0.90 (m, 6H)。

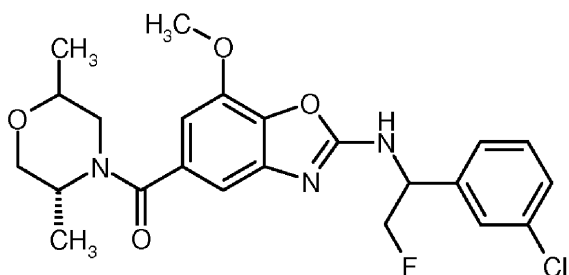
【0 4 9 9】

実施例 8

(2 - { [(1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 R) - 2 , 5 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

30

【化 1 3 2】



40

【0 5 0 0】

100 mg (0.130 mmol、純度：46%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 23.0 mg (0.150 mmol) の (5R) - 2 , 5 - ジメチルモルフォリンヒドロクロリド [鏡像異性的に純粋な異性体 1] を初めに N , N - ジメチルホルムアミド (1.00 ml) 中に入れ、65.3 mg (88.1 μl、0.510 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。続いて、57.7 mg (0.150 mmol) の HATU を室温で加え、混合物を一晩撹拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水

50

)により精製した。収量：27.4 mg (理論値の44%)。

【0501】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.99$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 462$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.00 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.34 (m, 3H)、6.83 (s, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.81 - 4.52 (m, 2H)、4.04 (br.s., 1H)、3.97 - 3.88 (s, 4H)、3.84 (dd, 1H)、3.50 (d, 1H)、3.37 (dd, 1H)、3.27 (d, 1H)、1.23 (d, 3H)、1.15 (d, 3H)。

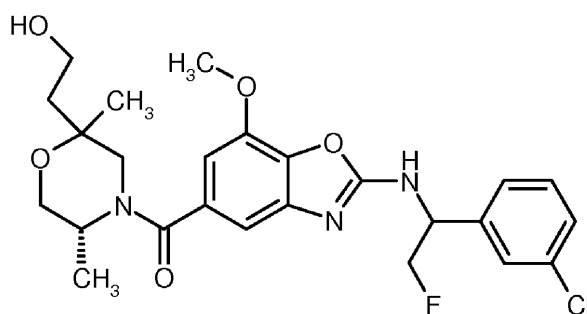
10

【0502】

実施例9

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5R) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [1 : 1 ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化133】



20

【0503】

120 mg (0.250 mmol, 純度: 77%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [ラセミ体] および 48.4 mg (0.300 mmol) の 2 - [(5R) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 2 - イル] エタノール [例31A、鏡像異性的に純粋な異性体] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (1.17 mL) 中に入れ、115 mg (154 μl, 0.890 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。116 mg (0.300 mmol) の HATU を次いで室温で加え、混合物を2時間撹拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量: 112 mg (理論値の84%)。

30

【0504】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.93$ 分; MS (ESIpos) : $m/z = 506$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.00 (dd, 1H)、7.58 (br.s., 1H)、7.50 - 7.32 (m, 3H)、6.82 (br.s., 1H)、6.67 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.80 - 4.52 (m, 2H)、4.31 (t, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.73 (d, 1H)、2.96 (br.s., 0.5H)、2.02 (m_c, 1H)、1.43 (br.s., 0.5H)、1.29 - 1.02 (m, 6H)、6つのプロトンは不明瞭。

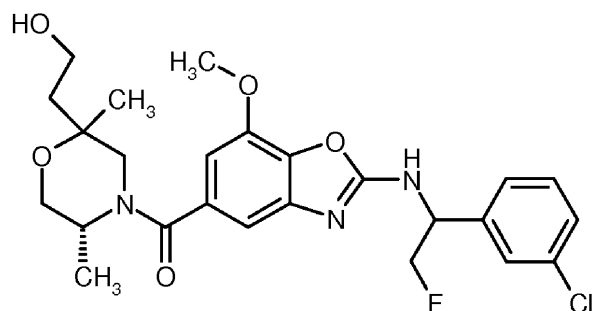
40

【0505】

実施例10

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5R) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体1]

【化134】



【0506】

10

102 mg の実施例 9 から化合物の、方法 2 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) による再精製の後、24.7 mg の実施例 10 の標的化合物 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 24.0 mg の実施例 11 の標的化合物 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0507】

HPLC (方法 2 E) : $R_t = 13.6$ 分、 $> 99.0\%$ de ;

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 506$ [M + H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 9.00 (d, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.51 - 7.36 (m, 3H)、6.83 (s, 1H)、6.67 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.80 - 4.52 (m, 2H)、4.32 (t, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.73 (dd, 1H)、2.96 (br. s., 0.5H)、2.00 (m_c, 1H)、1.43 (br. s., 0.5H)、1.26 - 1.02 (m, 6H)、6つのプロトンは不明瞭。

20

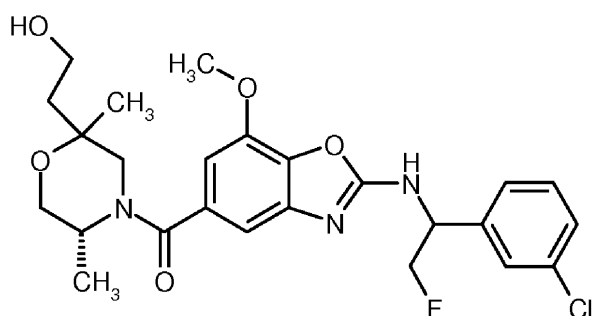
【0508】

実施例 11

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5R) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化135】

30



【0509】

40

102 mg の実施例 9 から化合物の、方法 2 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) による再精製の後、24.7 mg の実施例 10 の標的化合物 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 24.0 mg の実施例 11 の標的化合物 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0510】

HPLC (方法 2 E) : $R_t = 15.6$ 分、 98.5% de ;

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 506$ [M + H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 9.01 (br. s., 1H)、7.58 (s, 1H)、7.51 - 7.29 (m, 3H)、6.81 (s, 1

50

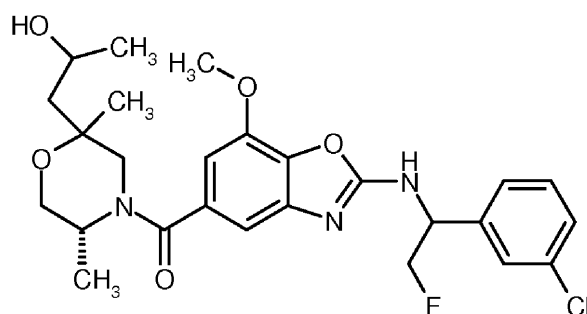
H)、6.67 (s, 1H)、5.24 (br. d., 1H)、4.86 - 4.48 (m, 2H)、4.32 (t, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.73 (dd, 1H)、2.96 (br. s., 0.5H)、2.00 (m_c, 1H)、1.43 (br. s., 0.5H)、1.21 (d, 3H)、1.07 (br. s., 3H)、6つのプロトンは不明瞭。

【0511】

実施例 12

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 R) - 2 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル]メタノン [1 : 1 ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

【化136】



【0512】

270 mg (0.170 mmol、純度：23%)の2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [ラセミ体]および35.8 mg (0.210 mmol)の1 - [(5 R) - 2, 5 - ジメチルモルフォリン - 2 - イル]プロパン - 2 - オール [例34A、鏡像異性的に純粋な異性体]を初めにN, N - ジメチルホルムアミド (793 μl) 中に入れ、78.0 mg (105 μl、0.600 mmol)のN, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。続いて、78.6 mg (0.210 mmol)のHATUを室温に加え、混合物を一晩攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取RP - HPLC (アセトニトリル/水)により精製した。得られた粗精製の生成物 (20.0 mg) を方法1Eにより再精製した。これは、9.0 mgの標的化合物 (理論値の10%) を与えた。

【0513】

LC - MS (方法1A) : R_t = 0.98分; MS (ESIpos) : m/z = 520 [M + H]⁺;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 8.97 (dd, 1H)、7.58 (br. s., 1H)、7.50 - 7.33 (m, 3H)、6.81 (d, 1H)、6.67 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.81 - 4.52 (m, 2H)、4.22 (d, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.70 (d, 2H)、2.97 (br. s., 1H)、1.96 - 1.85 (m, 1H)、1.35 - 1.01 (m, 10H)、3つのプロトンは不明瞭。

【0514】

実施例 13

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル]メタノン [1 : 1 ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

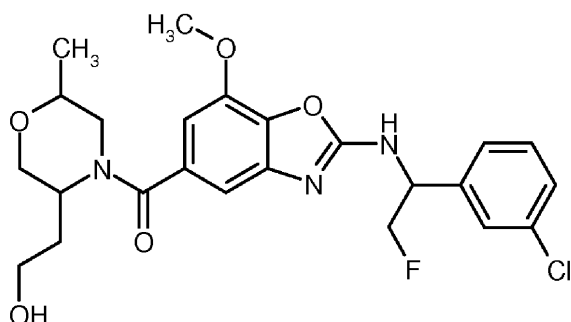
10

20

30

40

【化 1 3 7】



10

【0 5 1 5】

200 mg (0.25 mmol、純度：46%)の2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 44.0 mg (0.30 mmol) の 2 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [ラセミ体] を初めに N , N - ジメチルホルムアミド (2.00 ml) 中に入れ、131 mg (176 μl、1.01 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。115 mg (0.30 mmol) の HATU を次いで室温で加え、混合物を1時間攪拌した。さらに 22.0 mg (0.15 mmol) の 2 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル) エタノール [ラセミ体]、65.5 mg (88 μl、0.51 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンおよび 57.5 mg (0.15 mmol) の HATU を加え、混合物を続いて室温で一晩攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製した。収量：131 mg (理論値の 97%) 。

20

【0 5 1 6】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 492$ [$M + H$] ⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 8.99 (br. d. , 1H)、7.58 (s , 1H)、7.49 - 7.35 (m , 3H)、6.84 (br. s. , 1H)、6.71 (br. s. , 1H)、5.24 (m_c , 1H)、4.82 - 4.13 (m , 4H)、3.92 (s , 3H)、3.83 - 3.22 (m , 6H)、3.06 - 2.60 (m , 1H)、1.98 - 1.73 (m , 2H)、1.22 - 0.87 (m , 3H) 。

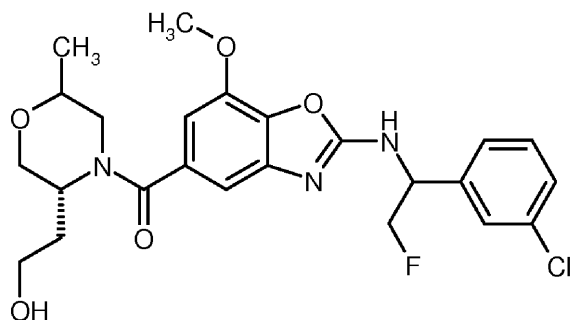
30

【0 5 1 7】

実施例 1 4

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

【化 1 3 8】



40

【0 5 1 8】

120 mg の実施例 1 3 からの化合物の、方法 3 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、55.9 mg の実施例 1 4 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 56

50

2 mg の実施例 15 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0519】

HPLC (方法 3E) : $R_t = 8.39$ 分、99.9% de ;

LC-MS (方法 1A) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 492$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 8.99 (br. d., 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.30 (m, 3H)、6.84 (br. s., 1H)、6.71 (br. s., 1H)、5.23 (m_c, 1H)、4.80 - 4.14 (m, 4H)、3.92 (s, 3H)、3.83 - 3.22 (m, 6H)、3.03 - 2.60 (m, 1H)、2.01 - 1.75 (m, 2H)、1.19 - 0.91 (m, 3H)。

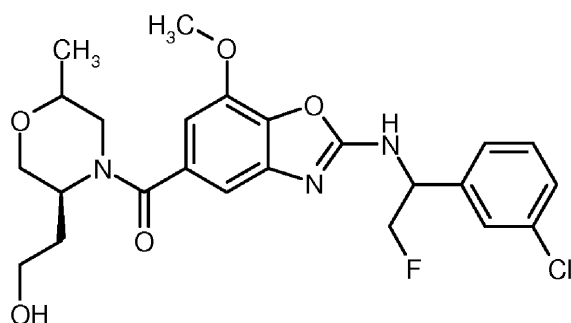
10

【0520】

実施例 15

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化 139】



20

【0521】

方法 1 :

120 mg の実施例 13 から化合物の、方法 3D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、55.9 mg の実施例 14 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 56.2 mg の実施例 15 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

30

【0522】

HPLC (方法 3E) : $R_t = 16.2$ 分、99.9% de ;

LC-MS (方法 1A) : $R_t = 0.93$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 492$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 9.06 - 8.92 (m, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.35 (m, 3H)、6.89 - 6.83 (m, 1H)、6.70 (br. s., 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.82 - 4.14 (m, 4H)、3.92 (s, 3H)、3.83 - 3.21 (m, 6H)、3.05 - 2.59 (m, 1H)、2.01 - 1.70 (m, 2H)、1.21 - 0.90 (m, 3H)。

40

【0523】

方法 2 :

500 mg (1.23 mmol、純度 : 89%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [例 13A、鏡像異性的に純粋な異性体] および 232 mg (1.60 mmol) の 2 - [(3S) - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル] エタノール [例 42A、鏡像異性的に純粋な異性体] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (20.0 ml) に入れ、477 mg (643 μl、3.69 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。654 mg (1.72 mmol) の HATU を室温に加え、混合物を 14 時間

50

攪拌し、次いでさらなるワークアップを何らせずに分取 R P - H P L C (アセトニトリル / 水) により精製した。微量の少ないほうの異性体を、方法 3 D に従ったキラル相に対する H P L C により、得られた生成物から除去した。収量：4 2 3 m g (理論値の 7 0 %) 。

【 0 5 2 4 】

旋光：[]_D²⁰ = 6 3 . 7 9 ° (c = 0 . 6 2 5、クロロホルム)；

H P L C (方法 3 E)：R_t = 1 4 . 0 分、9 9 . 9 % d e；

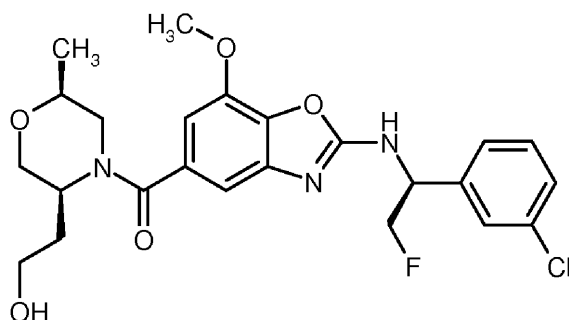
L C - M S (方法 1 A)：R_t = 0 . 9 3 分；M S (E S I p o s)：m / z = 4 9 2 [M + H]⁺；

¹H - N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d₆)：[p p m] = 9 . 0 4 - 8 . 9 4 (m , 1 H)、7 . 5 8 (s , 1 H)、7 . 5 0 - 7 . 3 5 (m , 3 H)、6 . 9 0 - 6 . 8 1 (m , 1 H)、6 . 7 0 (b r . s . , 1 H)、5 . 2 4 (m_c , 1 H)、4 . 8 4 - 4 . 1 2 (m , 4 H)、3 . 9 2 (s , 3 H)、3 . 8 4 - 3 . 1 9 (m , 6 H)、3 . 0 7 - 2 . 5 9 (m , 1 H)、2 . 0 3 - 1 . 7 1 (m , 2 H)、1 . 2 1 - 0 . 9 0 (m , 3 H)。

【 0 5 2 5 】

結晶中でのヒト - トロンピンと実施例 1 5 との複合体形成による構造決定によると、この化合物は、下式

【 化 1 4 0 】



20

【 0 5 2 6 】

を有する (2 - { [(1 S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(2 S , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノンである。

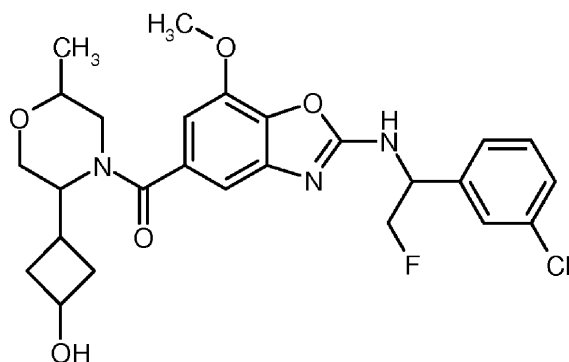
30

【 0 5 2 7 】

実施例 1 6

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [ジアステレオマー混合物、4 つの異性体]

【 化 1 4 1 】



40

【 0 5 2 8 】

2 0 0 m g (0 . 3 3 m m o l、純度：6 0 %) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル

50

) - 2 - フルオロエチル]アミノ} - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 67.6 mg (0.40 mmol) の 3 - (6 - メチルモルフォリン - 3 - イル)シクロブタノール [ジアステレオマー混合物、4つの異性体] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (2.50 ml) 中に入れ、170 mg (229 μl, 1.32 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。150 mg (0.40 mmol) の HATU を次いで室温で加え、混合物を 2 時間撹拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を次いで分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量: 83.9 mg (理論値の 48%)。

【0529】

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.94, 0.95$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 518 [M + H]^+$ 。

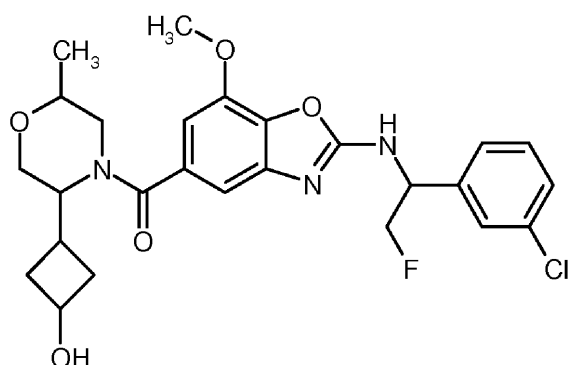
10

【0530】

実施例 17

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル]アミノ} - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル]メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

【化 142】



20

【0531】

75.0 mg の実施例 16 から化合物の、方法 1 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、17.4 mg の実施例 17 (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、8.6 mg の実施例 18 (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、17.7 mg の実施例 19 (鏡像異性的に純粋な異性体 3) および 9.5 mg の実施例 20 (鏡像異性的に純粋な異性体 4) を与えた。

30

【0532】

HPLC (方法 1 E) : $R_t = 11.1$ 分、> 99% de ;

LC - MS (方法 1 A) : $R_t = 0.95$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 518 [M + H]^+$ 。

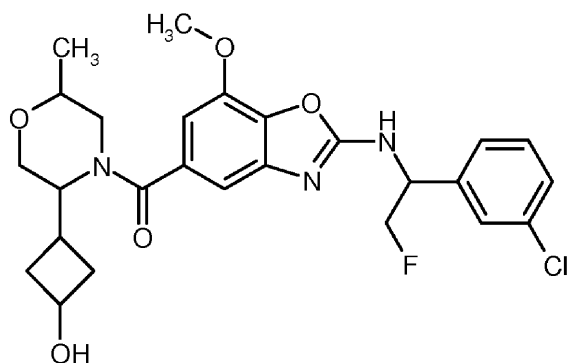
【0533】

実施例 18

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル]アミノ} - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル]メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

40

【化 1 4 3】



10

【0 5 3 4】

75.0 mg の実施例 16 から化合物の、方法 1 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、17.4 mg の実施例 17 (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、8.6 mg の実施例 18 (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、17.7 mg の実施例 19 (鏡像異性的に純粋な異性体 3) および 9.5 mg の実施例 20 (鏡像異性的に純粋な異性体 4) を与えた。

【0 5 3 5】

HPLC (方法 1 E) : $R_t = 12.6$ 分、 $94.3 : 5.7$ dr ;

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 518$ [M + H]⁺。

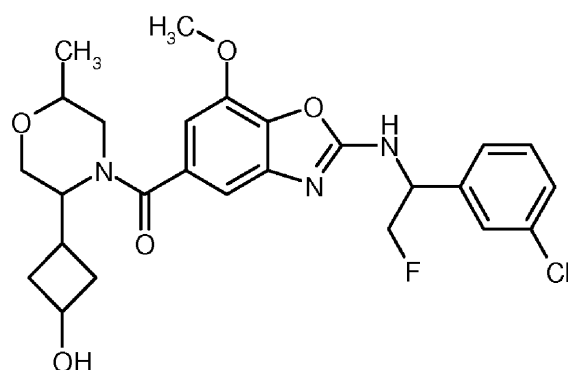
20

【0 5 3 6】

実施例 19

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 3]

【化 1 4 4】



30

【0 5 3 7】

75.0 mg の実施例 16 から化合物の、方法 1 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、17.4 mg の実施例 17 (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、8.6 mg の実施例 18 (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、17.7 mg の実施例 19 (鏡像異性的に純粋な異性体 3) および 9.5 mg の実施例 20 (鏡像異性的に純粋な異性体 4) を与えた。

40

【0 5 3 8】

HPLC (方法 1 E) : $R_t = 14.5$ 分、 $> 99\%$ de ;

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.95$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 518$ [M + H]⁺。

【0 5 3 9】

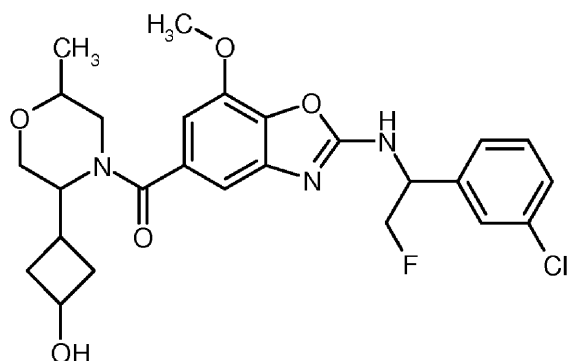
実施例 20

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ

50

- 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [5 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 -
メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 4]

【化 1 4 5】



10

【0540】

75.0 mg の実施例 16 からの化合物の、方法 1D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、17.4 mg の実施例 17 (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、8.6 mg の実施例 18 (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、17.7 mg の実施例 19 (鏡像異性的に純粋な異性体 3) および 9.5 mg の実施例 20 (鏡像異性的に純粋な異性体 4) を与えた。

【0541】

20

HPLC (方法 1E) : $R_t = 17.2$ 分、96.1 : 3.9 dr ;

LC-MS (方法 1A) : $R_t = 0.94$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 518$ [$M+H$]⁺。

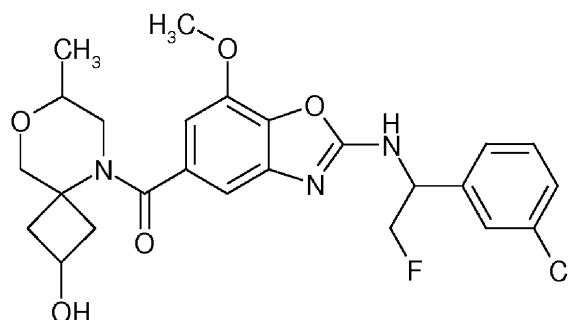
【0542】

実施例 21

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) (cis - 2 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 8 - オキサ - 5 - アザスピロ [3.5] ノナ - 5 - イル) メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

【化 1 4 6】

30



【0543】

40

120 mg (0.152 mmol、純度 : 46%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 35.2 mg (0.182 mmol) の cis - 7 - メチル - 8 - オキサ - 5 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - オールヒドロクロリド [例 64A、鏡像異性的に純粋な異性体 1] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (1.20 ml) 中に入れ、78.4 mg (106 μl、0.607 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。69.2 mg (0.182 mmol) の HATU を次いで加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。35.2 mg (0.182 mmol) の cis - 7 - メチル - 8 - オキサ - 5 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - オールヒドロクロリド [例 64A、鏡像異性的に純粋な異性体 1]、78.4 mg (106 μL

50

、0.607 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび69.2 mg (0.182 mmol)のHATUを次いで加え、混合物を室温でさらに2時間攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取RP-HPLC(アセトニトリル/水)により精製した。収量: 67.3 mg(理論値の80%)。

【0544】

LC-MS(方法1A): $R_t = 0.91$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 504$ [M+H]⁺;

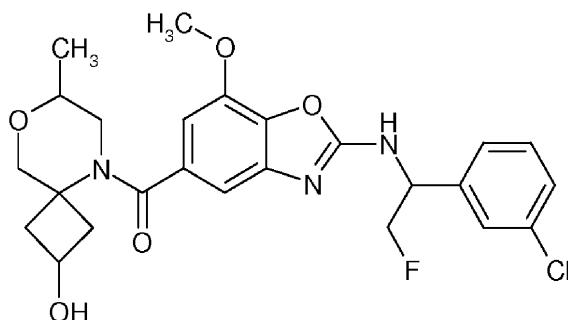
¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 9.00(d, 1H)、7.58(s, 1H)、7.51-7.34(m, 3H)、6.93(s, 1H)、6.78(s, 1H)、5.24(m_c, 1H)、5.08(d, 1H)、4.80-4.51(m, 2H)、3.93(s, 3H)、3.89-3.80(m, 1H)、3.62(d, 1H)、3.52-3.43(m, 2H)、2.90(dd, 1H)、2.73-2.63(m, 1H)、2.33(br.s., 1H)、2.21-2.10(m, 1H)、1.85(br.t., 1H)、0.90(d, 3H)。

【0545】

実施例 22

(2- {[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)(cis-2-ヒドロキシ-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナ-5-イル)メタノン[鏡像異性的に純粋な異性体2]

【化147】



【0546】

120 mg (0.152 mmol, 純度: 46%)の2- {[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボン酸[鏡像異性的に純粋な異性体]および35.2 mg (0.182 mmol)のcis-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オールヒドロクロリド[例65A、鏡像異性的に純粋な異性体2]を初めにN,N-ジメチルホルムアミド(1.20 ml)の中に入れ、78.4 mg (106 μl, 0.607 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。69.2 mg (0.182 mmol)のHATUを次いで加え、混合物を室温で1時間攪拌した。35.2 mg (0.182 mmol)のcis-7-メチル-8-オキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オールヒドロクロリド[例65A、鏡像異性的に純粋な異性体2]、78.4 mg (106 μl, 0.607 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび69.2 mg (0.182 mmol)のHATUを次いで加え、混合物を室温でさらに2時間攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取RP-HPLC(アセトニトリル/水)により精製した。収量: 44.2 mg(理論値の51%)。

【0547】

LC-MS(方法1A): $R_t = 0.94$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 504$ [M+H]⁺;

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 9.01(d, 1H)、7.58(s, 1H)、7.49-7.36(m, 3H)、6.92(s, 1H)、6

. 80 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、5.09 (d, 1H)、4.80 - 4.52 (m, 2H)、3.93 (s, 3H)、3.90 - 3.80 (m, 1H)、3.62 (d, 1H)、3.51 - 3.42 (m, 2H)、2.90 (dd, 1H)、2.69 (dd, 1H)、2.38 - 2.29 (d, 1H)、2.22 - 2.13 (m, 1H)、1.84 (br.t., 1H)、0.89 (d, 3H)。

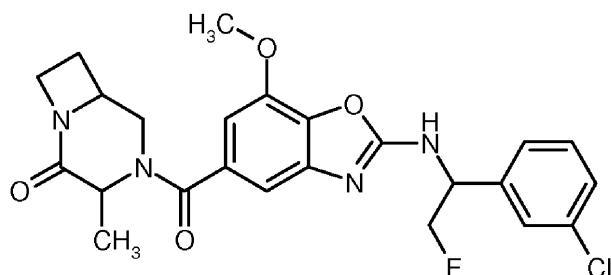
【0548】

実施例 23

4 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 3 - メチル - 1 , 4 - ジアザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 2 - オン [鏡像異性的に純粋な異性体]

10

【化148】



【0549】

20

266 mg (0.337 mmol、純度：46%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 154 mg (1.10 mmol) の 3 - メチル - 1 , 4 - ジアザピシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 2 - オン [例 70 A、鏡像異性的に純粋な異性体 3] を初めに N , N - ジメチルホルムアミド (3.32 ml) 中に入れ、378 mg (0.51 ml、2.92 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。続いて、333 mg (0.877 mmol) の H A T U を室温で加え、混合物を一晩攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取 R P - H P L C (アセトニトリル/水) により精製した。収量：174 mg (定量的)。

【0550】

30

L C - M S (方法 1 A) : R_t = 0.94 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 487 [M + H]⁺ ;

¹H - N M R (400 M H z、D M S O - d₆) : [p p m] = 9.00 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.36 (m, 3H)、6.91 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.80 - 4.52 (m, 3H)、4.22 (m_c, 1H)、4.05 (m_c, 1H)、3.98 - 3.87 (m, 4H)、3.72 (m, 1H)、2.45 - 2.31 (m, 1H)、2.10 - 2.00 (m, 1H)、1.38 (d, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

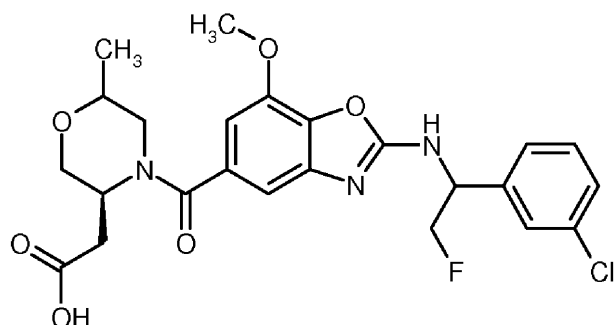
【0551】

実施例 24

40

{ (3 S) - 4 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - メチルモルフォリン - 3 - イル } 酢酸 [鏡像異性的に純粋な異性体]

【化149】



10

【0552】

600 mg (1.22 mmol) の (2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [実施例 15、鏡像異性的に純粋な異性体 2] を初めにアセトニトリル (120 ml) 中に入れ、611 mg (2.68 mmol) の過ヨウ素酸を室温に加え、混合物を 15 分間撹拌した。混合物を次いで 0 °C まで冷却し、アセトニトリル (2 ml) 中 15.7 mg (0.07 mmol) のピリジニウムクロクロメートを加えた。混合物を 0 °C で 4 時間撹拌し (TLC : ジクロロメタン / イソプロパノール 10 : 1 によりモニターした)、次いで減圧下で約 20 ml まで濃縮した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。有機相を 1 N 塩化水素水溶液 (100 ml) および水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 RP - HPLC (アセトニトリル / 水) により精製した。収量 : 312 mg (理論値の 48%)。

20

【0553】

旋光 : [α]_D²⁰ = 133.9° (c = 0.55、クロロホルム) ;

LC - MS (方法 7 A) : R_t = 2.65 分 ; MS (ESI pos) : m / z = 505 [M + H]⁺ ;

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 12.33 (br. s., 1H)、8.99 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.33 (m, 3H)、6.95 - 6.80 (m, 1H)、6.72 (br. s., 1H)、5.24 (m, 1H)、4.85 - 4.15 (m, 3H)、3.91 (s, 3H)、3.83 - 3.23 (m, 4H)、3.05 - 2.56 (m, 3H)、1.22 - 0.91 (m, 3H)。

30

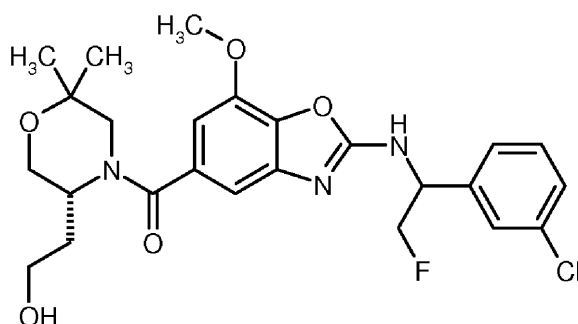
【0554】

実施例 25

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(5 R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ジメチルモルフォリン - 4 - イル] メタノン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

40

【化150】



50

【0555】

50.0 mg (0.08 mmol、純度：60%)の2- {[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボン酸 [鏡像異性的に純粋な異性体] および 15.7 mg (0.10 mmol) の2- [(3R)-6,6-ジメチルモルフォリン-3-イル]エタノール [例77A、エナンチオマー混合物、2つの異性体] を初めにN,N-ジメチルホルムアミド (1.00 ml) 中に入れ、42.5 mg (57.3 μl、0.33 mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。37.5 mg (0.10 mmol) のHATUを次いで室温で加え、混合物を2時間攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取RP-HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量：30.7 mg (理論値の71%、ジステレオマー比：約85：15)。

10

【0556】

HPLC (方法3E) : $R_t = 6.07$ 分 (標的化合物)、 8.46 分 (minor 異性体) : 約85：15 ジステレオマー比；

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.95$ 分；MS (ESIpos) : $m/z = 506$ [M+H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 9.00 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.35 (m, 3H)、6.82 (br.s., 1H)、6.68 (s, 1H)、5.23 (m_c, 1H)、4.85 - 4.25 (m, 4H)、4.03 - 3.70 (m, 5H)、3.44 (br.s., 3H)、1.97 - 1.75 (m, 2H)、1.11 (br.s., 6H)、1つのプロトンは不明瞭。

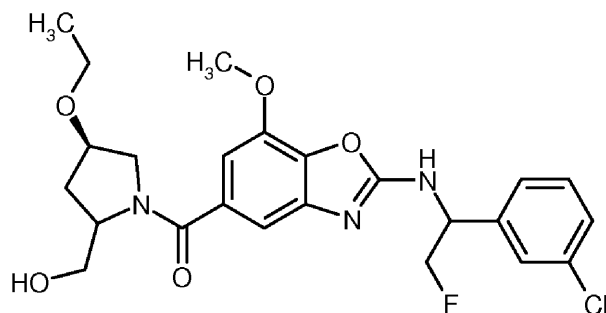
20

【0557】

実施例26

(2- {[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル) [(4R)-4-エトキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン [ジステレオマー混合物、2つの異性体]

【化151】



30

【0558】

200 mg (0.49 mmol、純度：89%)の2- {[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-カルボン酸 [例13A、鏡像異性的に純粋な異性体] および 106 mg (0.73 mmol) の [(4R)-4-エトキシピロリジン-2-イル]メタノール [ジステレオマー混合物、2つの異性体] を初めにN,N-ジメチルホルムアミド (3.25 ml) 中に入れ、441 mg (595 μl、3.42 mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加えた。続いて、223 mg (0.59 mmol) のHATUを室温で加え、混合物を一晩攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取RP-HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量：192 mg (理論値の79%)。

40

【0559】

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.96$ 分；MS (ESIpos) : $m/z = 492$ [M+H]⁺；

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 9.03 - 8.96 (

50

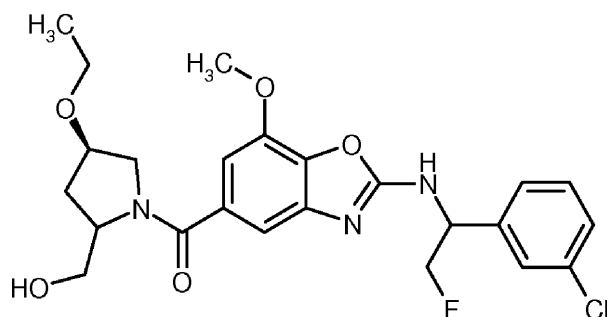
m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.50 - 7.36 (m, 3H)、7.02 - 6.94 (m, 1H)、6.87 - 6.80 (m, 1H)、5.25 (m_c, 1H)、4.86 - 4.51 (m, 3H)、4.24 - 4.10 (m, 1H)、3.92 (s, 4H)、3.72 - 3.37 (m, 3H)、3.32 - 3.11 (m, 2H)、2.23 - 1.89 (m, 2H)、1.17 - 0.95 (m, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

【0560】

実施例 27

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(4 R) - 4 - エトキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]

【化152】



【0561】

192 mg の実施例 26 からの化合物の、方法 8 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) による再精製の後、27.7 mg の実施例 27 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 6.7 mg の実施例 28 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0562】

HPLC (方法 8 E) : R_t = 8.59 分、> 99.0% de (鏡像異性的に純粋な異性体 1)、

LC-MS (方法 1 A) : R_t = 0.93 分; MS (ESI pos) : m/z = 492 [M + H]⁺;

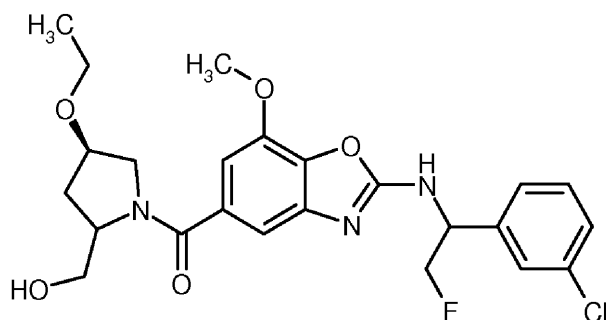
¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 8.99 (br. s., 1H)、7.58 (s, 1H)、7.51 - 7.35 (m, 3H)、6.97 (s, 1H)、6.83 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.83 - 4.51 (m, 3H)、4.19 (br. s., 1H)、3.92 (s, 4H)、3.71 - 3.46 (m, 3H)、3.28 - 2.97 (m, 2H)、2.09 - 1.93 (m, 2H)、1.16 - 0.94 (m, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

【0563】

実施例 28

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(4 R) - 4 - エトキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] メタノン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化 1 5 3】



10

【0 5 6 4】

192 mg の実施例 26 からの化合物の、方法 8 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) による再精製の後、27.7 mg の実施例 27 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 6.7 mg の実施例 28 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0 5 6 5】

HPLC (方法 8 E) : $R_t = 15.9$ 分、 $> 99.0\%$ de (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.96$ 分; MS (ESI pos) : $m/z = 492$ [M + H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 8.99 (br. s., 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.35 (m, 3H)、6.96 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.90 - 4.50 (m, 3H)、4.24 - 4.07 (m, 1H)、3.92 (s, 5H)、3.65 - 3.47 (br. s., 3H)、3.24 - 3.05 (m, 1H)、2.24 - 1.87 (m, 2H)、1.13 - 1.01 (m, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

20

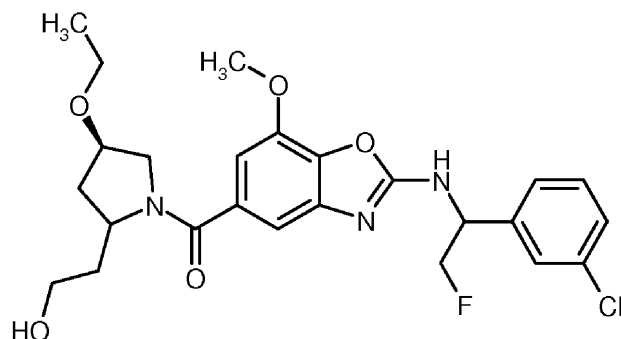
【0 5 6 6】

実施例 29

(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) [(4R) - 4 - エトキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - イル] メタノン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

30

【化 1 5 4】



40

【0 5 6 7】

171 mg (0.42 mmol、純度: 89%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [例 13 A、鏡像異性的に純粋な異性体] および 100 mg (0.63 mmol) の 2 - [(4R) - 4 - エトキシピロリジン - 2 - イル] エタノール [ジアステレオマー混合物、2つの異性体] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (2.79 ml) に入れ、379 mg (511 μl、2.93 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。191 mg (0.50 mmol) の HATU を室温に加え、混合物を次い

50

で2時間攪拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取RP-HPLC（アセトニトリル/水）により精製した。収量：145mg（理論値の65%）。

【0568】

LC-MS（方法1A）： $R_t = 0.97$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 506$ [M+H]⁺；

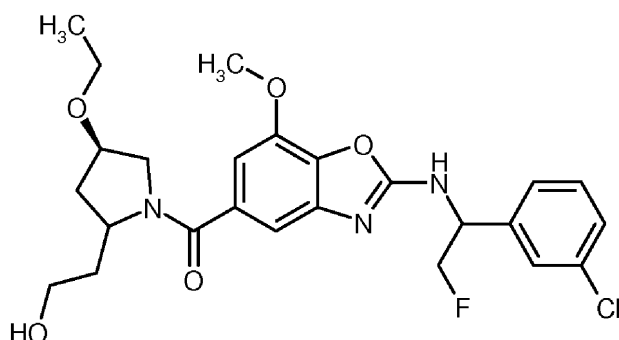
¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆）：[ppm] = 9.08 - 8.94 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.52 - 7.32 (m, 3H)、6.95 (br.s., 1H)、6.80 (d, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.81 - 4.52 (m, 2H)、4.46 (br.s., 1H)、4.20 (br.s., 1H)、3.97 - 3.85 (m, 4H)、3.68 - 3.37 (m, 3H)、3.30 - 3.10 (m, 2H)、2.23 - 1.97 (m, 2H)、1.85 - 1.48 (m, 2H)、1.15 - 0.90 (m, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

【0569】

実施例30

(2-{{[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル}[(4R)-4-エトキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル]メタノン[鏡像異性的に純粋な異性体1])

【化155】



【0570】

140mgの実施例29からの化合物の、方法9Dに従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、31.0mgの実施例30（鏡像異性的に純粋な異性体1）および73mgの実施例31（鏡像異性的に純粋な異性体2）を与えた。

【0571】

HPLC（方法9E）： $R_t = 8.08$ 分、>99.0% de（鏡像異性的に純粋な異性体1）、

LC-MS（方法1A）： $R_t = 0.98$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 506$ [M+H]⁺；

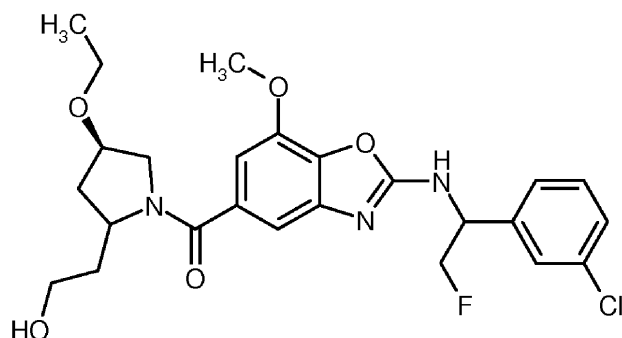
¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆）：[ppm] = 8.98 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.50 - 7.35 (m, 3H)、6.95 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.81 - 4.52 (m, 2H)、4.44 (br.s., 1H)、4.20 (br.s., 1H)、3.92 (s, 4H)、3.64 - 3.35 (m, 5H)、2.27 - 2.02 (m, 2H)、1.70 (br.s., 2H)、1.06 (t, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

【0572】

実施例31

(2-{{[1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル}[(4R)-4-エトキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル]メタノン[鏡像異性的に純粋な異性体2])

【化156】



10

【0573】

140 mg の実施例 29 からの化合物の、方法 9 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、31.0 mg の実施例 30 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 73 mg の実施例 31 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【0574】

HPLC (方法 9 E) : $R_t = 10.2$ 分、 $> 99.0\%$ de (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、

LC-MS (方法 1 A) : $R_t = 0.96$ 分 ; MS (ESI pos) : $m/z = 506$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 8.99 (d, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.50 - 7.29 (m, 3H)、6.95 (s, 1H)、6.81 (s, 1H)、5.24 (m_c, 1H)、4.85 - 4.51 (m, 2H)、4.46 (br. s., 1H)、4.20 (br. s., 1H)、3.98 - 3.84 (m, 4H)、3.59 (d, 3H)、3.29 - 3.08 (m, 2H)、2.21 - 1.97 (m, 2H)、1.82 - 1.72 (br. s., 1H)、1.66 - 1.47 (m, 1H)、0.99 (t, 3H)、1つのプロトンは不明瞭。

20

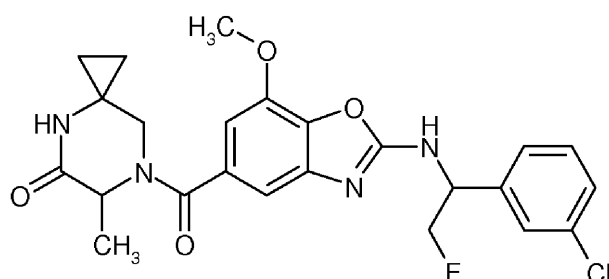
【0575】

実施例 32

7 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - メチル - 4, 7 - ジアザスピロ [2.5] オクタン - 5 - オン [ジアステレオマー混合物、2つの異性体]

30

【化157】



40

【0576】

100 mg (0.24 mmol、純度 : 89%) の 2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾキサゾール - 5 - カルボン酸 [例 13 A、鏡像異性的に純粋な異性体] および 100 mg (0.37 mmol) の 6 - メチル - 4, 7 - ジアザスピロ [2.5] オクタン - 5 - オン トリフルオロアセテート [ラセミ体] を初めに N, N - ジメチルホルムアミド (1.62 ml) 中に入れ、221 mg (297 μl、1.71 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加えた。111 mg (0.29 mmol) の HATU を室温に加え、混合物を次いで 2 時間撹拌した。さらにワークアップせずに、反応溶液を分取 RP - HPLC (アセトニトリル/水) により精製した。収量 : 82.6 mg (理論値の 68%)。

50

【0577】

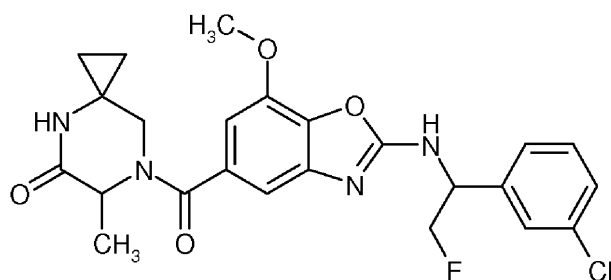
LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.89$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 487$ [M+H]⁺ ;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.02 (dd, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.51 - 7.29 (m, 3H)、6.84 (d, 1H)、6.71 (s, 1H)、5.25 (m_c, 1H)、4.96 - 4.46 (m, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.69 (br.s., 1H)、3.21 - 2.99 (m, 1H)、1.42 (d, 3H)、0.90 - 0.30 (m, 4H)。

【0578】

実施例33

7 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - メチル - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 5 - オン [鏡像異性的に純粋な異性体 1]
【化158】



【0579】

75.0mgの実施例32からの化合物の、方法10Dに従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取RP-HPLC (アセトニトリル/水)による再精製の後、15.9mgの実施例33 (鏡像異性的に純粋な異性体1)および23.5mgの実施例34 (鏡像異性的に純粋な異性体2)を与えた。

【0580】

HPLC (方法10E) : $R_t = 4.68$ 分、>99.0% de (鏡像異性的に純粋な異性体1)、

LC-MS (方法1A) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 487$ [M+H]⁺ ;

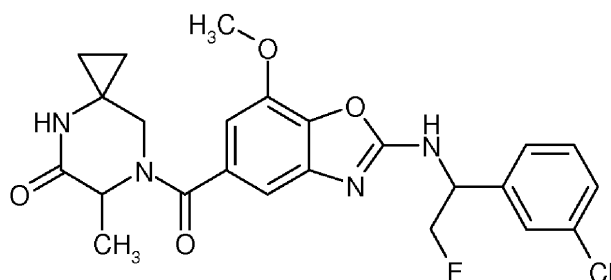
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 9.02 (d, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.49 - 7.33 (m, 3H)、6.84 (s, 1H)、6.71 (s, 1H)、5.25 (m_c, 1H)、4.91 - 4.47 (m, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.67 (br.s., 1H)、3.07 (br.s., 1H)、1.42 (d, 3H)、0.87 - 0.29 (m, 4H)。

【0581】

実施例34

7 - [(2 - { [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - フルオロエチル] アミノ } - 7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾキサゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - メチル - 4 , 7 - ジアザスピロ [2 . 5] オクタン - 5 - オン [鏡像異性的に純粋な異性体 2]

【化 1 5 9】



【 0 5 8 2】

10

75.0 mg の実施例 3 2 から化合物の、方法 1 0 D に従ったキラル相に対するジアステレオマー分離は、分取 R P - H P L C (アセトニトリル/水)による再精製の後、15.9 mg の実施例 3 3 (鏡像異性的に純粋な異性体 1) および 23.5 mg の実施例 3 4 (鏡像異性的に純粋な異性体 2) を与えた。

【 0 5 8 3】

H P L C (方法 1 0 E) : $R_t = 6.24$ 分、 $> 99.0\%$ de (鏡像異性的に純粋な異性体 2)、

L C - M S (方法 1 A) : $R_t = 0.91$ 分 ; M S (E S I p o s) : $m/z = 487$ [M + H]⁺ ;

¹H - N M R (400 M H z、D M S O - d₆) : [ppm] = 9.01 (d, 1 H)、8.15 (s, 1 H)、7.59 (s, 1 H)、7.50 - 7.31 (m, 3 H)、6.85 (s, 1 H)、6.71 (s, 1 H)、5.25 (m_c, 1 H)、4.94 - 4.48 (m, 3 H)、3.92 (s, 3 H)、3.10 (br. s., 1 H)、1.42 (d, 3 H)、0.90 - 0.27 (m, 4 H)、1つのプロトンは不明瞭。

20

【 0 5 8 4】

B) 生理的効力の評価

本発明による化合物の血栓塞栓性障害を処置するための適合性は、以下のアッセイ系において実証することができる：

a) 試験の説明 (インビトロ)

a. 1) バッファー中でのトロンビン阻害の測定

30

上で列挙されている物質のトロンビン阻害を決定するため、生化学的試験系が構築され、その中ではトロンビン基質の変換がヒトトロンビンの酵素活性を決定するために用いられる。ここで、トロンビンは、蛍光で測定されるアミノメチルクマリンをペプシン基質から切断する。決定はマイクロタイタープレート内で行われる。

【 0 5 8 5】

試験対象の物質をジメチルスルホキシド中に様々な濃度で溶解し、ヒトトロンビン (50 mmol/l の T r i s バッファー [C, C, C - トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン]、100 mmol/l の塩化ナトリウム、0.1% B S A [ウシ血清アルブミン]、pH 7.4 中に 0.06 nmol/l で溶解) と共に、15 分間、22 でインキュベートする。基質 (5 μmol/l B o c - A s p (O B z l) - P r o - A r g - A M C、B a c h e m より) を次いで加える。30 分のインキュベーション後、試料を 360 nm の波長で励起し、発光を 460 nm で測定する。試験物質を伴う試験バッチの測定された発光を、試験物質を伴わない対照バッチ (ジメチルスルホキシド中の試験物質の代わりにジメチルスルホキシドのみ) と比較し、I C₅₀ 値を濃度/活性の関係から算出する。この試験からの代表的な活性データを下の表 1 中に与える (いくつかの場合においては、個々の決定の平均値として) :

40

表 1

【表 2】

実施例番号.	IC ₅₀ [nM]	実施例番号.	IC ₅₀ [nM]
1	3.20	2	31.00
3	2.40	4	1.70
5	1.10	6	9.70
7	5.30	8	11.00
9	0.20	10	130.00
11	0.01	12	0.10

10

実施例番号.	IC ₅₀ [nM]	実施例番号.	IC ₅₀ [nM]
13	1.20	14	2.00
15	0.72	16	0.47
17	0.37	18	0.30
19	0.98	20	1.40
21	1.40	22	1.60
23	1.70	24	4.40
25	4.30	26	0.19
27	0.16	28	2.30
29	1.10	30	5.30
31	0.54	32	0.70
33	0.38	34	20.00

20

30

【 0 5 8 6 】

a . 2) 選択性の決定

トロンビン阻害に関する物質の選択性を実証するため、他のヒトセリンプロテアーゼ、例えば第 X a 因子、第 X I I a 因子、第 X I a 因子、トリプシンおよびプラスミンなどの阻害について試験物質を調べる。第 X a 因子 (1 . 3 n m o l / l 、 K o r d i a より) 、第 X I I a 因子 (1 0 n m o l / l 、 K o r d i a より) 、第 X I a 因子 (0 . 4 n m o l / l 、 K o r d i a より) 、トリプシン (8 3 m U / m l 、 S i g m a より) および
 プラスミン (0 . 1 μ g / m l 、 K o r d i a より) の酵素活性を決定するため、これらの酵素を溶解し (5 0 m m o l / l の T r i s バッファー [C , C , C - トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン] 、 1 0 0 m m o l / l の塩化ナトリウム、 0 . 1 % B S A [ウシ血清アルブミン] 、 5 m m o l / l の塩化カルシウム、 p H 7 . 4) 、ジメチルスルホキシド中の様々な濃度の試験物質と、また試験物質を伴わないジメチルスルホキシドと 1 5 分間インキュベートする。次いで酵素反応を、適切な基質 (F X a について 5 μ m o l / l B o c - I l e - G l u - G l y - A r g - A M C 、 B a c h e m より、第 X I I a 因子について 5 μ m o l / l H - P r o - P h e - A r g - A M C 、 B a c h e m より、トリプシンについて 5 μ m o l / l B o c - I l e - G l u - G l y - A r g - A M C 、 B a c h e m より、第 X I a 因子について 5 μ m o l / l B o c - G l u (

40

50

OBzl) - Ala - Arg - AMC、Bachemより、プラスミンについて50 $\mu\text{mol/l}$ MeOSuc - Ala - Phe - Lys - AMC、Bachemより)の添加により開始する。22 で30分のインキュベーション時間の後、蛍光を測定する(励起: 360 nm、発光: 460 nm)。試験物質を伴う試験パッチの測定された蛍光を、試験物質を伴わない対照パッチ(ジメチルスルホキシド中の試験物質の代わりにジメチルスルホキシドのみ)と比較し、 IC_{50} 値を濃度/活性の関係から算出する。

【0587】

a. 3) 血漿試料における可能性のある阻害剤のトロンビン抑制活性の決定

血漿試料におけるトロンビンの阻害を決定するため、血漿プロトロンビナーゼをエカリンにより活性化する。次いでトロンビン活性および/または可能性のある阻害剤によるその阻害を、基質の添加により蛍光で測定する。

10

【0588】

試験対象の物質をジメチルスルホキシド中に様々な濃度で溶解し、水で希釈する。白色の96ウェル平底プレート内で、20 μl の物質希釈物を20 μl のCaバッファー(200 mM HEPES + 560 mM塩化ナトリウム + 10 mM塩化カルシウム + 0.4% PEG)中エカリン溶液(エカリン試薬、Sigma E-0504より、終濃度20 mU/反応)と、または20 μl のCaバッファー(刺激されていない対照として)と混合する。さらには、20 μl の発蛍光性トロンビン基質(Bachem I-1120より、終濃度50 $\mu\text{mol/l}$)および20 μl のクエン酸血漿(Octapharmaより)を加え、混合物をよくホモジナイズする。プレートをSpectraFluorplus Reader内で、360 nmの励起フィルターおよび465 nmの発光フィルターを用いて、20分にわたって毎分測定する。最大シグナルの約70%に達するとき(約12分)、 IC_{50} 値を決定する。この試験からの代表的な活性データを下の表2中を与える(いくつかの場合においては、個々の決定の平均値として)：

20

表2

【表3】

実施例番号.	IC_{50} [nM]	実施例番号.	IC_{50} [nM]
1	21.0	2	31.0
3	11.6	4	9.8
5	4.8	6	16.5
7	11.4	8	25.3
9	14.3	10	1400
11	5.7	12	14.7
13	7.8	14	4.8
15	8.0	16	5.6

30

40

実施例番号.	IC ₅₀ [nM]	実施例番号.	IC ₅₀ [nM]
17	13.2	18	10.9
19	14.1	20	8.4
21	6.2	22	3.8
23	4.7	24	4.5
25	4.7	26	2
27	4.6	28	56
29	15	30	46
31	5	32	7.3
33	8.4	34	170

10

【0589】

a. 4) トロンビン産生アッセイ (トロンボグラム)

トロンボグラム (Hemker によるトロンビン産生アッセイ) に対する試験物質の効果を、ヒト血漿においてインビトロで決定する (Octaplas (登録商標)、Octapharma より)。Hemker によるトロンビン産生アッセイにおいて、凝固している血漿におけるトロンビンの活性を、基質 I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC、Bachem) の蛍光切断産物を測定することにより決定する。凝固反応を始めるため、Thrombinoscope からの試薬を用いる (PPP 試薬: HEPES 中 30 pM 組換え組織因子、24 μM リン脂質)。反応を、種々の濃度の試験物質または対応する溶媒の存在下で行う。そのうえ、そのアミド分解活性が血漿試料におけるトロンビン活性を算出するのに必要とされる、Thrombinoscope からのトロンビンキャリアクターを用いる。

20

【0590】

試験は、製造業者 (Thrombinoscope BV) の仕様書に従って行う: 4 μl の試験物質または溶媒、76 μl の血漿および 20 μl の PPP 試薬またはトロンビンキャリアクターを 37 °C で 5 分間インキュベートする。20 mM HEPES、60 mg/ml の BSA、102 mM の塩化カルシウム中 2.5 mM トロンビン基質 20 μl の添加後、トロンビン産生を 20 秒毎に 120 分間にわたって測定する。測定は、390 / 460 nm フィルターペアおよびディスペンサーを備えた Thermo Electron からの蛍光光度計 (Fluoroskan Ascent) を用いて行う。Thrombinoscope ソフトウェアを用いて、トロンボグラムを算出し、図表で表す。以下のパラメーターを算出する: 遅延時間、ピークまでの時間、ピーク、ETP (内在性トロンビン潜在能力) およびスタートテイル (start tail)。

30

40

【0591】

a. 5) 抗凝固活性の決定

試験物質の抗凝固活性をヒト血漿、ウサギ血漿およびラット血漿においてインビトロで決定する。この目的を達成するため、0.11 モル濃度のクエン酸ナトリウム溶液をレシーバーとして用いて、1:9 のクエン酸ナトリウム / 血液の混合比で血液を採取する。血液を採取した直後、それを徹底的に混合し、約 4000 g で 15 分間遠心分離する。上清をピペットで分ける。

【0592】

プロトロンビン時間 (PT、同義語: トロンボプラスチン時間、クイック試験) を、種々の濃度の試験物質または対応する溶媒の存在下で、商業的試験キット (Neoplas

50

tin (登録商標)、Boehringer Mannheimより、またはHemoliance (登録商標) RecombiPlastin、Instrumentation Laboratoryより)を用いて決定する。試験化合物を血漿と共に37℃で3分間インキュベートする。次いでトロンボプラスチンの添加により凝固を開始し、凝固が生じる時間を決定する。プロトロンビン時間を倍増させる試験物質の濃度を決定する。この試験からの代表的な活性データを下の表3中に与える(いくつかの場合においては、個々の決定の平均値として)：

表3

【表4】

実施例番号.	IC ₅₀ [μM]	実施例番号.	IC ₅₀ [μM]
3	1.8	7	1.9
11	1	12	1.5
13	1.4	15	1.1
21	1.3	25	1.1
27	1	33	0.8

10

【0593】

20

トロンビン時間(TT)を、種々の濃度の試験物質または対応する溶媒の存在下で、商業的試験キット(トロンビン試薬、Rocheより)を用いて決定する。試験化合物を血漿と共に37℃で3分間インキュベートする。次いでトロンビン試薬の添加により凝固を開始し、凝固が生じる時間を決定する。トロンビン時間を倍増させる試験物質の濃度を決定する。

【0594】

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を、種々の濃度の試験物質または対応する溶媒の存在下で、商業的試験キット(PTT試薬、Rocheより)を用いて決定する。試験化合物を血漿およびPTT試薬(セファリン、カオリン)と共に、37℃で3分間インキュベートする。次いで25mM塩化カルシウムの添加により凝固を開始し、凝固が生じる時間を決定する。APTTを倍増させる試験物質の濃度を決定する。

30

【0595】

a. 6) トロンボエラストグラフィー(トロンボエラストグラム)

トロンボエラストグラフィーは、PentapharmからのトロンボエラストグラフROTEMおよびその付属品、カップおよびピンを使って行う。測定は、事前にSarstedtからのクエン酸ナトリウムモノベット(monovette)中に採取された全血において行う。モノベット中の血液をシェーカーを用いて動かし続け、37℃で30分間予めインキュベートする。

【0596】

2モル濃度のストックの塩化カルシウム水溶液を調製する。これを0.9%塩化ナトリウム水溶液で1:10に希釈する。測定のため、20μlのこの200mM塩化カルシウム溶液を初めにカップ中に入れる(終濃度12.5mM塩化カルシウム)。3.2μlの物質または溶媒を加える。300μlの全血の添加により測定を開始する。添加後、ピペットのチップを用いて、混合物を短時間ピペット内に吸い上げ、泡を発生させずに再度放出する。測定を2.5時間かけて行うか、また線溶が始まったら停止する。評価のため、以下のパラメーターを決定する：CT(凝固時間/[秒])、CFT(凝固形成時間/[秒])、MCF(最大凝血塊硬度/[mm])およびアルファ角[°]。測定ポイントを3秒毎に決定し、y軸にMCF[mm]を、x軸に時間[秒]をとった図表で表す。

40

【0597】

a. 7) 血栓に結合した凝固因子トロンビンの阻害

50

抗凝血薬での治療の開始前に、治療を行わない間に、または治療にもかかわらず形成される凝血塊は、進行性の血栓形成に有利であり得る多量の凝固因子を含有する。これらの凝固因子は、血栓に堅固に結合し、洗い流すことができない。ある種の臨床的状況において、これは、患者にとってのリスクをもたらし得る。下に列挙される試験を用いることで、ヒト血栓において、生物学的（血栓促進性）活性を有するトロンビンおよびFXaの両方を実証することが可能である。

【0598】

インビトロで形成される血栓

血栓をインビトロでヒト血漿から形成させ、結合した凝固因子トロンビンおよびFXaの活性について調べる。この目的を達成するため、300 μ lの血漿、30 μ lの脂質小胞および30 μ lの塩化カルシウム水溶液を48MTPプレート内で混合し、30分間インキュベートする。このステップおよび以下のステップは、37 $^{\circ}$ Cで、一定の攪拌（300rpm）を伴って行う。形成された血栓を新たな48MTPプレートに移し、10分間、0.9%塩化ナトリウム溶液中で2回洗浄し、洗浄ステップ間に血栓をろ紙に軽く押し当てる。血栓をバッファーB（Owren's Veronalバッファー、1% BSA）中に移し、15分間インキュベートし、ろ紙に軽く押し当て、バッファーB中の様々な濃度の試験物質の中で30分間インキュベートする。凝塊を次いで上記のように2回洗浄する。血栓を軽く押し当て、バッファーD：（240 μ l Owren's Veronalバッファー、1% BSAおよび15.6mM塩化カルシウム）中に移し、0.6 μ Mプロトロンビンを伴ってまたは伴わずに45分間インキュベートする。反応を75 μ lの1% EDTA溶液で停止する。トロンビン活性を、バッファーA（7.5mM Na₂EDTA \times 2H₂O、175mM塩化ナトリウム、1% BSA、pH8.4）中または最終ステップの上清中の血栓において別々に測定する。この目的を達成するため、a.1）において用いられるトロンビン基質を50 μ Mの終濃度で使用し、結果として得られる蛍光を蛍光プレートリーダー（360/465nm）内で測定する。

【0599】

a.8) 血小板が少ない血漿における血栓溶解に対するトロンビン阻害剤の効果

血小板が少ない血漿におけるインビトロでの血栓溶解に対する試験物質の効果を、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）の存在下で試験する。この目的を達成するため、濁度測定（405nmでのUV吸収）によりモニターしながら、初めにマイクロタイタープレート内で、組織因子を添加したヒト血漿において凝塊を形成させ、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）の同時添加により凝塊の溶解を一定の時間ウインドウに調整する。異なる量の試験物質の同時添加は、血栓溶解時間（最大濁度からベースラインに戻るまでにかかる時間）の短縮をもたらし得る。

【0600】

384ウェルマイクロタイタープレート内で、0.7 μ lの様々な濃度の試験物質を含むエタノール/水混合物（1:1）、1.7 μ lのヒトトロンボモジュリン溶液（終濃度10nM）および1.7 μ lのヒト組織プラスミノゲン活性化因子溶液（Actilyse（登録商標）、終濃度3nM）を63 μ lのヒト血漿（German Red Cross、試験における90%血漿に相当する）に加える。3.5 μ lの組織因子含有溶液（Recombiplastin 2G、0.2M塩化カルシウム溶液中の1:100希釈）の添加により、37 $^{\circ}$ Cで凝固を始める。1分間隔での濁度の測定（405nmでのUV吸収測定）を次いで直ちに開始する。血栓溶解時間を最大吸収からベースラインに戻るまでにかかる時間として算出する。

【0601】

b) 抗血栓活性の決定（インビボ）

b.1) 動静脈シャントおよび出血モデル（組み合わせモデルラット）

体重300~350gの絶食させた雄性ラット（系統：HSD CPB:WU）を、イナクチン（150~180mg/kg）を用いて麻酔する。Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113,

10

20

30

40

50

1209 1214により記載された方法に従って、動静脈シャントにおいて、血栓形成を始めさせる。この目的を達成するため、左頸静脈および右頸動脈を露出させる。長さ10cmのポリエチレンチューブ(PE60)を用いて、2本の血管を体外シャントにより連結する。中央で、このポリエチレンチューブを、ループを形成するように配列された粗いナイロン糸を含有する長さ3cmのさらなるポリエチレンチューブ(PE160)に取り付け、血栓形成性表面を形成させる。体外循環を15分間維持する。シャントを次いで除去し、血栓を伴うナイロン糸を直ちに秤量する。ナイロン糸自体の重量は、実験開始前に決定する。

【0602】

出血時間を決定するため、シャント循環を開いた直後に、ラットの尾の先端をカミソリの刃を用いて3mm切る。尾を次いで37℃の温度で維持された生理食塩水中に置き、切り傷からの出血を15分間にわたり観察する。決定するのは、少なくとも30秒間の出血停止までの時間(初期出血時間)、15分の時間の間の総出血時間(累積出血時間)、および回収したヘモグロビンの測光的決定を介した定量的血液喪失である。

10

【0603】

体外循環を設置して尾の先端を切る前に、試験物質を、単回ボラスとして反対側の頸静脈を介して静脈内に、またはその後続く連続的点滴を伴うボラスとして、または咽頭チューブを用いて経口で、意識のある動物に投与する。

【0604】

b. 2) 塩化鉄(II)損傷および出血モデル(組み合わせモデルII、ラット)

20

体重300~325gの雄性ラット(系統:HsdRCCHan:Wist)を、イナクチン(180mg/kg)で腹腔内に麻酔する。頸動脈内で塩化鉄(II)を用いて血栓形成を引き起こす。この目的を達成するため、右頸動脈を露出させる。流量プローブヘッドを次いで取り付け、血流を10分間記録する。動脈および周辺を次いで排液する。パラフィルム(10×8mm)およびろ紙(10×6mm、折ったもの)を頸動脈の下におき、20μlの塩化鉄(II)溶液(塩化鉄(II)四水和物試薬プラス99%、Sigma、5%水溶液を調製する)で湿らせる。ろ紙の小片を頸動脈の上に置き、これもまた塩化鉄(II)溶液で湿らせる。このように調製された頸動脈を湿った消毒綿で覆い、5分間そのまま置く。パラフィルムおよびろ紙を次いで除去し、動脈を生理的塩化ナトリウム溶液ですすぐ。流量プローブヘッドを再度取り付け、血流を30分間記録する。測定を次いで停止し、頸動脈の露出部分を組織クランプでつまんで切り取る。血管内に位置する血栓を一对のピンセットを使って血管から取り出し、直ちに秤量する。

30

【0605】

出血時間を決定するため、傷害および流量プローブヘッドの再取り付けの後に、ラットの尾の先端をカミソリの刃を用いて3mm切る。尾を次いで37℃の温度で維持された水中に置き、切り傷からの出血を15分間にわたり観察する。決定するのは、少なくとも30秒間の出血停止までの時間(初期出血時間)、15分の時間の間の総出血時間(累積出血時間)、および回収したヘモグロビンの測光的決定を介した定量的血液喪失である。

【0606】

試験物質は、実験開始直前の単回ボラスとして頸静脈を介して静脈内に、またはその後続く連続的点滴を伴うボラス(開始前)として投与する。

40

【0607】

b. 3) ウサギ静脈再灌流および出血モデル(組み合わせモデルウサギ)

体重2.8~3.4kgの雄性New Zealandウサギを、ケタミン/ロムプンの筋肉内ボラス注射を用いて麻酔する。次いで外科手術に必要な場所の動物の毛を剃る。麻酔剤(ケタミン/ロムプン)の連続的点滴を、留置カテーテルを用いて左耳介静脈を介して投与する。左右の大腿静脈および右大腿動脈をポリエチレンチューブ(PE50)でカテーテル処置する。頸静脈を次いで、血管の緊張および損傷をできるだけ少なくするよう、ならびに血管に脂肪がもはや存在しないよう、慎重に露出させる。流量を測定するのに適した装置(Powerlab、Transonic TS420、流量プローブヘ

50

ッドを含む)を用いて、頸静脈内の流量を記録する(Lab Chart Software)。実験開始の前に、1.4 mlのクエン酸血液を2回、大腿動脈を介してウサギから取り出し、耳介周縁部における基礎出血時間を決定する。頸静脈からの流量が10分間一定になったら(調製後の血管の完全な再生)、2 cmの静脈部分を小血管クランプを用いてつまむ。ペトリ皿内で、初期に取り出したクエン酸血液(300 µl)を、塩化カルシウム(0.25 M、90 µl)およびトロンピン(25 U/ml、60 µl)と混合する。180 µlの血液/塩化カルシウム/トロンピン混合物を1 mlシリンジ内にすばやく吸い込み、27 Gカニューレを介して、血管のつままれた部分内に注射する。血液が漏れることができないよう、注射部位を一对のピンセットで1分間つまむ。血栓の注射から2分後、試験物質をボラスおよび点滴として、左大腿静脈カテーテルを介して投与する。血栓注射の14分後、組織プラスミノゲン活性化因子をボラスおよび点滴(Actilyse(登録商標)、20 µg/kgボラス&150 µg/kg/時点滴)として、右大腿静脈において投与する。血栓注射の15分後、血行停止を開き、流量プローブヘッドを取り付ける。血管内の血流を120分間記録し、この間、血管を温かい0.9%塩化ナトリウム水溶液で湿らせたまま維持する。105分の再灌流の後、耳介の出血時間を再度決定する。実験の終わりに、120分の再灌流後、1.4 mlのクエン酸血液を取り出し、動物を1.5 mlのT61のボラス注射により無痛で屠殺し、頸静脈内の血栓の重量を決定する。実験前後で取り出した血液を、血漿を得るため、およびエクスピボでの凝固時間を決定するために用いる。

10

20

【0608】

血流/時間曲線下面積(AUC)を算出し、実験前の血流および時間(120分)から算出される最大達成可能面積に関連付ける。組織プラスミノゲン活性化因子を単独で使用した場合に得ることができる面積を、それぞれの物質または投薬量を用いて達成された面積から減じる。結果として得られた面積は、試験物質による再灌流改善の測定値である(表4)。

【0609】

表4：実施例15とリバロキサバンとの組み合わせの相乗的な抗血栓作用

【表5】

処置後の再灌流の増加(血流/時間面積)		
実施例15からの化合物 [ボラス 0.33 mg/kg; 連続的点滴 0.43 mg/kg/時]	リバロキサバン [ボラス 0.08 mg/kg; 連続的点滴 0.09 mg/kg/時]	実施例15からの化合物 [ボラス 0.33 mg/kg; 連続的点滴 0.43 mg/kg/時]と リバロキサバン [ボラス 0.08 mg/kg; 連続的点滴 0.09 mg/kg/時]との 組み合わせ
12.2%	13.0%	49.5%
有意でない効果 (p>0.05)	有意でない効果 (p>0.05)	有意な効果 (p<0.05)

30

40

【0610】

c) 薬物動態の決定

c. 1) 試験物質の静脈内投与後の薬物動態

雄性Wistarラットを麻酔し、カテーテルを頸静脈内に留置する。翌日、規定用量の試験物質を溶液として注射により尾静脈内に投与する。血液試料を7時間(9時点)にわたってカテーテルを介して回収する。

【0611】

規定用量の試験物質を雌性ビーグルに、溶液として、橈側皮静脈を介して、15分の点滴として投与する。血液試料を7時間(12時点)にわたってカテーテルを介して回収す

50

る。

【0612】

血液をヘパリンチューブ中で遠心分離する。タンパク質を沈殿させるため、アセトニトリルを加え、血漿試料を遠心分離する。上清中の試験物質をLC/MS-MSにより定量する。決定された試験物質血漿濃度を用いて、薬物動態パラメーター、例えばAUC（血漿濃度/時間曲線下面積）、 V_{ss} （分布容積）、 C_{max} （投与後の血漿中の試験物質最高濃度）、 $t_{1/2}$ （半減期）およびCL（試験物質の血漿からの総クリアランス）などを算出する。血液クリアランスを算出するため、血液/血漿分布を、試験物質を血液中でインキュベートすることにより決定する。遠心分離による血漿の取り出し後、血漿中の試験物質の濃度をLC/MS-MSにより決定する。

10

【0613】

c. 2) 試験物質の経口投与後の薬物動態

雄性Wistarラットを麻酔し、カテーテルを頸静脈内に留置する。翌日、規定用量の試験物質を経口投与する。血液試料を24時間（9時点）にわたってカテーテルを介して回収する。

【0614】

規定用量の試験物質を雌性ビーグルに経口投与する。血液試料を24時間（9時点）にわたって橈側皮静脈内のカテーテルを介して回収する。

【0615】

血液をヘパリンチューブ中で遠心分離する。タンパク質を沈殿させるため、アセトニトリルを加え、血漿試料を遠心分離する。上清中の試験物質をLC/MS-MSにより定量する。決定された試験物質血漿濃度を用いて、薬物動態パラメーター、例えばAUC（血漿濃度/時間曲線下面積）、 C_{max} （投与後の血漿中の試験物質最高濃度）、 $t_{1/2}$ （半減期）およびF（生物学的利用能）などを算出する。

20

【0616】

c. 3) Caco-2透過性アッセイ

Caco-2細胞単層を介したインビトロでの試験物質の透過性は、消化管を介した透過性を予測するための確立されたインビトロ系を用いて決定する[1]。CaCo-2細胞（ACC No. 169、DSMZ、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen、Brunswick、ドイツ）を24ウェルプレート内に播き、14から16日間培養する。試験物質をDMSO中に溶解し、輸送バッファー（HBSS、Hanks緩衝塩溶液、Gibco/Invitrogen、グルコース（終濃度19.9mM）およびHEPES（終濃度9.8mM）を添加）中で2μMの濃度に希釈する。頂端側から基底側への透過性（ $P_{app} A-B$ ）を決定するため、試験物質を細胞単層の頂端側に加え、輸送バッファーを基底側に加える。基底側から頂端側への透過性（ $P_{app} B-A$ ）を決定するため、試験物質を細胞単層の基底側に加え、輸送バッファーを頂端側に加える。実験の始めに、試料をドナーのコンパートメントから取って、物質収支を決定する。37で2時間のインキュベーション時間の後、試料を2つのコンパートメントから取った。試料をLC-MS/MSにより定量し、透過性係数を算出した。各々の細胞単層について、ルシファーイエローの透過性を決定することで、細胞層の完全性を確実にした。各々の試験ランにおいて、アテノロール（低透過性のマーカー）およびスルファサラジン（活発な排出のマーカー）の透過性も決定することで、細胞の質をチェックする。

30

40

【0617】

文献：Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Biochem. Biophys.* 175 (3), 880-885.

50

c. 4) 肝細胞を使用したインビトロでのクリアランスの決定

新鮮な初代肝細胞とのインキュベーションを、37 で、1.5 ml の総容積で、改変した Janus (登録商標) ロボット (Perkin Elmer) を使用して、振とうしながら行う。インキュベーションは、典型的に、100万個の生きた肝臓細胞/ml、約 1 μM の基質および 0.05 M リン酸カリウムバッファー (pH = 7.4) を含有する。インキュベーション中の最終 ACN 濃度は 1% である。

【0618】

2、10、20、30、50、70 および 90 分後に 125 μl の一定分量をインキュベーションから取り出し、96 ウェルのフィルタープレート (0.45 μm 低吸着親水性 PTFE; Millipore: MultiScreen Solviner) 内に移す。これらの各々は、250 μl の ACN を含有することで反応を停止する。遠心分離後、ろ液を MS/MS (典型的に API 3000) により分析する。

10

【0619】

インビトロでのクリアランスは、以下の式を用いて物質分解の半減期から算出する：

$$\begin{aligned} & \cdot CL'_{\text{固有}} [ml / (分 \cdot kg)] = (0.693 / \text{インビトロでの } t_{1/2} [分]) \\ & \cdot (\text{肝臓重量} [g \text{ 肝臓} / kg \text{ 体重}]) \cdot (\text{細胞数} [1.1 \cdot 10^8] / \text{肝臓重量} [g]) \\ &) / (\text{細胞数} [1 \cdot 10^6] / \text{インキュベーション容積} [ml]) \end{aligned}$$

CL_{血液} は、遊離画分を考慮することなく (「非制限の well stirred モデル」)、以下の式により算出される：

$$\begin{aligned} & \cdot CL_{\text{血液}} \text{ well-stirred} [l / (時 \cdot kg)] = (Q_H [l / (時 \cdot kg)] \\ &) \cdot CL'_{\text{固有}} [l / (時 \cdot kg)] / (Q_H [l / (時 \cdot kg)] + CL'_{\text{固有}} [l / (時 \cdot kg)]) \end{aligned}$$

20

計算のために用いられる種特異的な外挿因子を下の表 5 中にまとめる：

表 5

【表 6】

雄(m) / 雌(f)	マウスm	マウスf	ラットm/f	イヌm/f	Cyno f	ヒトm/f
細胞数 / g 肝臓 [細胞100万個]	110	110	110	110	110	110
肝臓[g] / kg 体重	50	43	32	39	30	21
肝臓血流 [L/(時・kg)]	5.4	5.4	4.2	2.1	2.5	1.3

30

【0620】

最大の可能な生物学的利用能をいう F_{max} 値 - 肝臓抽出物に基づく - を、以下のよう

$$F_{\text{max}} \text{ well-stirred} [\%] = (1 - (CL_{\text{血液}} \text{ well-stirred} [l / (時 \cdot kg)] / Q_H [l / (時 \cdot kg)])) \cdot 100$$

40

c. 5) CYP 阻害試験

人体のチトクロム P450 (CYP) に対する活性化化合物の抑制特性は、大半の処方薬剤はこれらの酵素により分解 (代謝) されることから、広範囲に及ぶ臨床効果 (薬物相互作用) を伴い得る。これに関与するのは、とりわけ、1A および 2C ファミリーの CYP アイソザイム、CYP 2D6、およびほぼ 50% の割合で CYP 3A4 である。これらの可能性のある薬物相互作用 (薬物 - 薬物相互作用、DDI) を妨げるまたは最小にするため、ヒトにおいて CYP 1A2、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2D6 および CYP 3A4 を阻害することが可能な物質の能力を、ヒト肝臓ミクロソーム (様々な個人からのプール) を用いて調査する。これは、標準基質、例えばフェナセチン、アモジアキン、

50

ジクロフェナク、デキストロメトルファン、ミダゾラムおよびテストステロンなどから形成されるCYPアイソフォーム特異的代謝物を測定することにより実行される。抑制効果を6つの異なる濃度の試験化合物(1.5、3.1、6.3、12.5、25および最大濃度として50 μ Mまたは0.6、1.3、2.5、5、10および最大濃度として20 μ M)において調査し、試験化合物の非存在下での標準基質のCYPアイソフォーム特異的代謝物形成の程度と比較し、対応するIC₅₀値を算出する。CYPアイソフォーム特異的な標準的阻害剤、例えばフラフィリン、モンテルカスト、スルファフェナゾール、フルオキセチンおよびケトコナゾールなどは、得られた結果の対照として働く。CYP3A4に対する可能性のあるメカニズムに基づく阻害剤(MBI)の兆候を得るため、ヒト肝臓ミクロソームを、調査対象の阻害剤の存在下で、CYP3A4の標準基質としてのミダゾラムまたはテストステロンの添加前に30分間インキュベートする。ブレインキュベーションしない混合物との比較により得られるIC₅₀の低減は、メカニズムに基づく阻害の指標として働く。ミベフラジルは陽性対照として働く。

10

【0621】

手法：試験化合物(可能性のある阻害剤として)の存在下での標準基質のヒト肝臓ミクロソーム(14~100 μ g/ml)とのインキュベーションは、37 $^{\circ}$ Cで、ワークステーション(Tecan、Genesis; Hamilton、MICROLAB STARLET)上の96ウェルプレート内で行う。インキュベーション時間は10~15分である。試験化合物は、好ましくはアセトニトリル中に溶解する(1.0、2.0または2.5、5.0mMストック溶液)。リン酸バッファー(pH7.4)中NADP⁺、EDTA、グルコース6-リン酸およびグルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼのストック溶液、試験化合物ならびにリン酸バッファー(pH7.4)中の標準基質およびヒト肝臓ミクロソームの溶液の逐次的添加により、96ウェルプレートを調製する。総容積は200 μ lである。96ウェルプレート上にまた位置するのは、標準的阻害剤を伴うおよび伴わない、対応する対照インキュベーションである。それぞれのインキュベーション時間の後、好適な内部標準を含む100 μ lのアセトニトリルの添加によりインキュベーションを停止する。沈殿したタンパク質を遠心分離(3000rpm、10分、10 $^{\circ}$ C)により除去する。結果として得られたそれぞれのプレートの上清をプレート上で合わせ、LC-MS/MSにより分析する。得られた測定データからIC₅₀値を生成し、これを用いて試験化合物の抑制性潜在能力を査定する。

20

30

【0622】

c.6) 初代ヒト肝細胞における薬物分解性チトクロム酵素(CYP)の誘導を決定するための細胞のインビトロ試験

酵素誘導は、活性化化合物の幅広く安全な使用を疑問にする、薬物の望まれない特性である。酵素誘導の結果は、肝臓における薬物の分解(代謝)加速である。酵素誘導物質と他の薬剤、例えば免疫抑制剤、凝固剤あるいは避妊薬などとの組み合わせ摂取は、薬物の完全無効を導き得る。

【0623】

調査の目的は、この望まれない薬物相互作用を持たない物質を提供することである。酵素誘導原を、初代ヒト肝細胞を使って長期培養で同定する。細胞を培養するため、肝細胞をコラーゲンI層の上に播種し(密度100000細胞/cm²)、次いでその上に増殖した細胞を第二のコラーゲン層で覆う(サンドイッチ法)。(Kern A, Bader A, Pichlmayr R, Sewing KF, Biochem Pharmacol, 54, 761-772 (1997)。肝臓酵素の制御に対する試験物質の効果をj得るため、肝細胞を活性化化合物と共に数日間、長期培養でインキュベートする。

40

【0624】

アッセイ手法：2日の再生期の後、細胞を、Williams Medium E、10% FCS、プレドニゾロン、インスリン、グルカゴンおよびL-グルタミン、ペニシリンおよびストレプトマイシン中で、試験物質で処理する。この目的を達成するため、アセトニトリルまたはメタノール中の濃度1mg/mlの活性化化合物のストック溶液を調製

50

し、細胞培養培地中の8つの希釈段階(1:3)で細胞培養物にピペットで加え、これを次いで細胞インキュベーター(96%空気中湿度、5%v/v二酸化炭素、37℃)内で約5日間インキュベートする。細胞培養培地を毎日変える。このインキュベーション時間の後、細胞培養物をチトクロムP450(CYP)特異的基質とインキュベートすることで、肝臓酵素CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6およびCYP2C19の活性を決定する。このようにして停止した試料を直接分析するか、または分析まで-20℃で保存する。

【0625】

この目的を達成するため、細胞培養の培地について、好適なC18逆相カラムならびにアセトニトリルおよび10mMギ酸アンモニウムの可変の混合物を用いてクロマトグラフィーを行う(HPLC-MS/MS)。

10

【0626】

質量分析データは、基質代謝回転を定量するために、およびそれから派生して、肝臓酵素活性を算出するために働く。肝臓酵素制御に関して不都合な特性を有する活性化化合物は、もうそれ以上追求しない。

【0627】

d) 実施例15との複合体中のヒト - トロンピン (= FIIa) の精製、結晶化および単一結晶構造決定

d. 1) ヒト - トロンピンの結晶化

タンパク質 - トロンピンはHaemochromより購入した(Uniprotp P 00734、アミノ酸328から622)。5000U(約1.7mg)のタンパク質を有するバイアルをpH7.5の20mMリン酸バッファー、350mM塩化ナトリウム結晶化バッファーおよび2mMベンズアミジンをを用いて濃度約10mg/mlに調整する。

20

- トロンピンの濃度をNanoDrop(登録商標)ND-1000分光光度計を用いてチェックする。ヒルジ断片(Bachemより購入)を - トロンピン溶液に1:4のモル比で加える。混合物を4℃で少なくとも2時間インキュベートする。測定可能な単一結晶を10℃で懸滴法を用いて得ることができる。この目的を達成するため、同容量のタンパク質溶液およびリザーバー溶液(pH7.5の0.02Mリン酸バッファー、27%PEG8000、100mM塩化ナトリウム溶液)をピペットを用いて合わせ、 - トロンピンの種結晶を加える。ほとんどの場合、 - トロンピン結晶は一晚で形成される。

30

【0628】

d. 2) 結晶中でのヒト - トロンピンと実施例15との複合体形成

50mMの実施例15のDMSO溶液をリザーバーバッファーで終濃度5mMに希釈した。 - トロンピン結晶を2μlのこの溶液中に移し、この溶液中で一晩そのまま置いた(=浸漬)。

【0629】

d. 3) データ収集および加工

浸漬した結晶をごく短時間、pH7.5の0.02Mリン酸バッファー、27%PEG8000、100mM塩化ナトリウム溶液および15%グリセロールを有する溶液中に置き、次いで液体窒素中で衝撃凍結させた。結晶をBruker Proteum System上で、100K、1.5418Åの波長で測定した。CCDカウンターを検出のために用いた。SAINTプログラムを用いてデータを積分し、SADABSプログラムを用いてスケーリングした(両方ともBruker Proteumプログラムパッケージの一部である)。結晶を分解能1.6Åまで散乱させ、格子端a=69.166Å、b=70.343Åおよびc=71.372Åを有する単斜晶系空間群C2中で、非対称単位中の分子と共に結晶化した。

40

【0630】

d. 4) 構造決定および精密化

- トロンピンの構造を、サーチモデルとしてさらに内部構造を有する分子置換法およ

50

び PHASER プログラム (CCP4 プログラム パッケージ) を用いて 解明した。実施例 15 を Discovery Studio プログラム を使って 3D モデル として 生成し、パラメーター ファイル を PRODRG プログラム を用いて 生成した。実施例 15 を手動で 電子密度 中に 置き、COOT プログラム において 電子密度 中で 最小化した。さらに REFMAC5 . 5 プログラム および COOT プログラム (両方とも CCP4 プログラム パッケージ) を用いて 精密化 を 反復して 行うこと で、最終的な R1 値 20 . 52 % および Rfree 値 24 . 73 % を与えた。データ および 精密化 の 統計 を 表 6 中 に まとめる。

【 0 6 3 1 】

表 6 : 実施例 15 との 複合体 中の ヒト - トロンピン について の データ 収集 および 精密化 の 統計。

【 表 7 】

波長	1,5418 Å
分解能 (最外殻)	71,27-1,59 (1,69-1,59) Å
反射 (観測 / 平均)	130734 / 40347
完全性 ^a	89,2% (90,2%)
I/s ^a	12,95 (2,85)
Rmerge ^{a,b}	0,064 (0,27)
空間群	C2
格子パラメーター	
<i>a</i>	69,166 Å
<i>b</i>	70,343 Å
<i>c</i>	71,372 Å
β	100,28°
Rcryst ^c	0,2052
Rfree ^d	0,2473
Wilson 温度因子	14,3 Å ²
RMSD 結合長 ^e	0,023 Å
RMSD 結合角	2,212°

^a 括弧内の値は最も外側の分解殻についてのものである

^b $R_{merge} = \frac{\sum hkl |I_{hkl} - \langle I_{hkl} \rangle|}{\sum hkl \langle I_{hkl} \rangle}$; I_{hkl} は反射の強度である hkl および $\langle I_{hkl} \rangle$ は複数回測定された強度の平均である

^c $R_{cryst} = \frac{\sum |F_{obs} - F_{calc}|}{\sum F_{obs}}$; F_{obs} および F_{calc} は、観測の構造因子および理想の構造因子である

^d 5 % 試験セット

^e RMSD、結合幾何構造のパラメーターからの平均二乗偏差

【 0 6 3 2 】

d . 5) ヒト - トロンピンにおける実施例 15 の絶対構造の決定

- トロンピンと実施例 15 との複合体を非対称単位中の分子と共に結晶化する。実施例 15 の立体化学をタンパク質 - トロンピンの立体化学の知見により明確に決定する。実施例 15 において、全ての立体中心 (C 1 3、C 2 8 および C 3 1) は明確に S 配置を有する。

【 0 6 3 3 】

実施例 15 の構造 : 下式

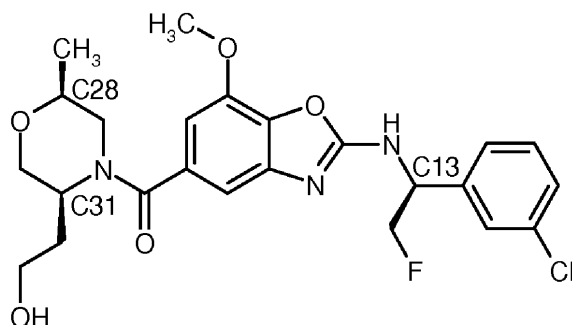
10

20

30

40

【化 1 6 0】



10

【0 6 3 4】

の(2-{{[(1S)-1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]アミノ}}-7-メトキシ-1,3-ベンゾキサゾール-5-イル)[(2S,5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルモルフォリン-4-イル]メタノン。

【0 6 3 5】

C) 医薬組成物の実施例

本発明による物質は、以下のように医薬製剤に変換することができる：

錠剤：

組成：

100mgの実施例1の化合物、50mgの乳糖（一水和物）、50mgのトウモロコシデンプン、10mgのポリビニルピロリドン（PVP25）（BASF、ドイツより）および2mgのステアリン酸マグネシウム。

20

【0 6 3 6】

錠剤重量212mg。直径8mm、曲率半径12mm。

【0 6 3 7】

生産：

実施例1の化合物、乳糖およびデンプンの混合物を、5%濃度（m/m）のPVP水溶液で造粒する。乾燥後、顆粒をステアリン酸マグネシウムと5分間混合する。この混合物を慣用的打錠機中で打錠する（錠剤の寸法については上を参照されたい）。

【0 6 3 8】

30

経口懸濁剤：

組成：

1000mgの実施例1の化合物、1000mgのエタノール（96%）、400mgのRhodigel（キサンタンガム）（FMC、米国より）および99gの水。

【0 6 3 9】

本発明による化合物の単回用量100mgは、10mlの経口懸濁剤に相当する。

【0 6 4 0】

生産：

Rhodigelをエタノール中に懸濁し、実施例1の化合物を懸濁液に加える。攪拌しながら水を加える。Rhodigelの膨潤が完了するまで、混合物を約6時間攪拌する。

40

【0 6 4 1】

静脈内投与可能な溶液：

組成：

1mgの実施例1の化合物、15gのポリエチレングリコール400および250gの注射目的用の水。

【0 6 4 2】

生産：

実施例1の化合物をポリエチレングリコール400と共に水中で攪拌することにより溶解させる。溶液をろ過（孔径0.22μm）により滅菌し、無菌条件下、加熱滅菌した輸液

50

ボトル内に分注する。後者を輸液栓およびクランプキャップで閉じる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/061229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/06 C07D417/06 C07D487/04 C07D263/58 A61K31/423 A61P7/02 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/140982 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SCHNEIDER DIRK [DE]; BUCHMUELLER ANJA [DE];) 13 December 2007 (2007-12-13) cited in the application page 5, line 20 - line 26; claims; examples 6,60,103 -----	1-15
A	US 2003/225131 A1 (BURGEY CHRISTOPHER S [US] ET AL) 4 December 2003 (2003-12-04) page 1 - page 2; claims -----	1-15
<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 "E" 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
24 June 2014		07/07/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/061229

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007140982 A1	13-12-2007	DE 102006027163 A1 WO 2007140982 A1	13-12-2007 13-12-2007
US 2003225131 A1	04-12-2003	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/061229

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D413/06 C07D417/06 C07D487/04 C07D263/58 A61K31/423 A61P7/02 ADD. Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2007/140982 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SCHNEIDER DIRK [DE]; BUCHMUELLER ANJA [DE];) 13. Dezember 2007 (2007-12-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 20 - Zeile 26; Ansprüche; Beispiele 6,60,103 -----	1-15
A	US 2003/225131 A1 (BURGEY CHRISTOPHER S [US] ET AL) 4. Dezember 2003 (2003-12-04) Seite 1 - Seite 2; Ansprüche -----	1-15
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. Juni 2014		07/07/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, Stefan

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/061229

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007140982 A1	13-12-2007	DE 102006027163 A1 WO 2007140982 A1	13-12-2007 13-12-2007
US 2003225131 A1	04-12-2003	KEINE	

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 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 3

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74) 代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74) 代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74) 代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74) 代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也

(74) 代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74) 代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72) 発明者 アラーハイリゲン, スヴェン
ドイツ国、4 5 2 5 9・エツセン、ベツクムスフェルト・4

(72) 発明者 ブーフミュラー, アンニヤ
ドイツ国、4 5 2 5 9・エツセン、バーダーヴェーク・7 2・アー

(72) 発明者 エンゲル, カレン
ドイツ国、6 4 3 8 0・ロスドルフ、ファザーネンヴェーク・1 0・アー

(72) 発明者 ゲルデス, クリストフ
ドイツ国、5 1 0 6 3・ケルン、デュツセルドルファー・シユトラーセ・7 5

(72) 発明者 ゲリツケ, ケルステン・マティーアス
ドイツ国、4 2 1 1 5・ヴツパータール、パイロイター・シユトラーセ・6 3

(72) 発明者 ゲーリツシュ, ミヒヤエル
ドイツ国、4 2 3 2 9・ヴツパータール、シユリーフェンシユトラーセ・8 8

(72) 発明者 ハイトマイアー, シユテファン
ドイツ国、4 2 4 8 9・ヴュルフラート、アム・ヴァツサートウルム・5 6

(72) 発明者 ヒリツシュ, アレクサンダー
ドイツ国、4 2 6 5 1・ゾーリンゲン、シユテツカーベルク・3

(72) 発明者 キンツェル, トム

- ドイツ国、40489・デュッセルドルフ、フリーデリーケ - フリードナー - ヴェーク・96
(72)発明者 リーナウ, フイリツプ
ドイツ国、10967・ベルリン、ヤーンシュトラッセ・13
- (72)発明者 リードル, ベルント
ドイツ国、42329・ヴツパータール、フオン - デル - ゴルツ - シュトラッセ・7
- (72)発明者 レーリヒ, ズザンネ
ドイツ国、40724・ヒルデン、デイトリツヒ - ボンヘツファアー - シュトラッセ・66
- (72)発明者 シュミット, マルティナ・ヴィクトーリア
ドイツ国、51063・ケルン、デュッセルドルファアー・シュトラッセ・75
- (72)発明者 シュトラスブルガー, ユリア
ドイツ国、42115・ヴツパータール、モーツアルトシュトラッセ・7
- (72)発明者 テルシュテージェン, アードリアン
ドイツ国、42111・ヴツパータール、リユーベツアールヴェーク・8
- F ターム(参考) 4C050 AA01 BB02 CC08 EE02 FF02 GG03 HH04
4C063 AA01 BB04 CC52 CC54 DD03 DD10 DD34 DD52
4C086 AA01 AA02 BC70 BC73 CB02 GA07 GA09