

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-26345

(P2011-26345A)

(43) 公開日 平成23年2月10日(2011.2.10)

| (51) Int.Cl.                        | F I             | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|-----------------|-------------|
| <b>C07C 217/60</b> (2006.01)        | C07C 217/60 CSP | 4C206       |
| <b>C07C 217/20</b> (2006.01)        | C07C 217/20     | 4H006       |
| <b>C07C 235/50</b> (2006.01)        | C07C 235/50     |             |
| <b>A61P 43/00</b> (2006.01)         | A61P 43/00 123  |             |
| <b>A61P 9/04</b> (2006.01)          | A61P 43/00 111  |             |
| 審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 135 頁) 最終頁に続く |                 |             |

|              |                                     |          |  |
|--------------|-------------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号    | 特願2010-239126 (P2010-239126)        | (71) 出願人 | 592130699  |
| (22) 出願日     | 平成22年10月25日 (2010.10.25)            |          | ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ<br>ティ オブ カリフォルニア                                   |
| (62) 分割の表示   | 特願2006-513092 (P2006-513092)<br>の分割 |          | The Regents of The<br>University of Calif<br>ornia                     |
| 原出願日         | 平成16年4月19日 (2004.4.19)              |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94<br>607 オークランド フランクリン ス<br>トリート 1111 トゥエルフス フロ<br>ア |
| (31) 優先権主張番号 | 10/418,399                          |          |  |
| (32) 優先日     | 平成15年4月18日 (2003.4.18)              |          |  |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             |          |  |
| (31) 優先権主張番号 | 10/825,881                          |          |  |
| (32) 優先日     | 平成16年4月16日 (2004.4.16)              |          |  |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                             |          |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロナミン誘導体およびチロナミンアナログならびにこれらを使用する方法

## (57) 【要約】

【課題】 甲状腺ホルモンに関連する非ゲノム効果を理解し、そして調節すること。

【解決手段】 本発明は、一般に、甲状腺ホルモンのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ、該チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含有する薬学的組成物、該チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを製造する方法ならびにそれらの使用方法に関する。本発明の薬学的組成物は、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と前記化合物の有効量とを含有する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

本明細書中に記載される発明。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2003年4月18日に提出された米国出願番号10/418,399の利益を要求する。この開示は、本明細書中に参考として援用される。本発明は、アメリカ国立衛生研究所によって与えられた助成金番号DK52798、DA10703、DA12408およびDA0726209による政府支援によってなされた。アメリカ政府は、本発明において確かな権利を有する。

10

## 【0002】

## (発明の分野)

本発明は、一般に、甲状腺ホルモンの誘導体および類似体に関する。より詳細には、本発明は、甲状腺ホルモンのチロナミン(thyronamine)誘導体およびチロナミンアナログ、このチロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含有する薬学的組成物、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを作製する方法、ならびにこれらを使用する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

20

## (発明の背景)

甲状腺ホルモンは、脊椎動物の発生およびホメオスタシスの重要なレギュレーターである。Yen, P. M., 2001, *Physiol. Rev.* 81, 1097-1142。甲状腺ホルモンは、正常な胎児の脳発生に重要であり、脳障害(例えば、クレチン病)は、発生途中の胎児における甲状腺ホルモンの欠如に起因し得る。成人において、甲状腺ホルモンは、ほとんど全ての組織で効果を示し、重要なプロセス(例えば、代謝速度、熱調節、脂質インベントリー、心臓機能、および骨の維持)は、甲状腺ホルモンによって影響される。過剰な甲状腺ホルモンの血中レベルを有する個体(甲状腺機能亢進患者)は、一般に、正常な甲状腺ホルモンレベルを有する個体(甲状腺機能正常)と比較して、代謝速度および体温は上昇し、血清コレステロールは減少し、そして心拍数は増加する。逆に、甲状腺機能低下症は、甲状腺機能正常のコントロールと比較して、代謝速度および体温の低下、血清コレステロールの上昇、および心拍数の減少によって特徴付けられる。

30

## 【0004】

チロキシン( $T_4$ 、図1)は、甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンの主な形態であって、 $T_4$ は、末梢の標的組織における酵素的な脱ヨウ素によって、より生理学的に活性な $3,5,3'$ -トリヨードチロニン( $T_3$ 、図1)に変換される。現在までに3つの異なる脱ヨウ素酵素が同定されている(D-I、D-II、およびD-III)。D-IおよびD-II酵素は、「外の環(outer ring)」の脱ヨウ素(例えば、 $T_4$ の $T_3$ への変換)を媒介するのに対して、D-III酵素は、「内の環(inner ring)」の脱ヨウ素を媒介する( $T_4$ の逆の $T_3$ ( $rT_3$ 、図1)への変換によって例示される)。この代謝産物の顕著な血中レベルが見出されるにもかかわらず、現在までに、顕著な生物学的活性は、 $rT_3$ に対して与えられていない。さらに、種々の $T_4$ のさらなる脱ヨウ素化形態は、インピボで存在することが公知であり、これらの代謝産物の生物学的重要性は明らかでない。

40

## 【0005】

甲状腺ホルモンの公知の生物学的活性の大部分は、 $T_3$ の甲状腺ホルモンレセプター(TR)への結合によって媒介される。このTRは、ホルモン活性化転写因子の核レセプタースーパーファミリーに属し、2つの異なるTR遺伝子(TRおよびTR)が存在する。TRおよびTRのmRNAは、さらにプロセシングされ、4つのTRアイソフォーム(TR<sub>1</sub>、TR<sub>2</sub>、TR<sub>1</sub>、TR<sub>2</sub>)を生じる。これらのアイソフォームは

50

、各組織に独特な比率で同時発現される。T<sub>3</sub>は、核局在化TRのリガンド結合ドメイン(LBD)に結合し、活性化TRは、ホルモン反応性遺伝子の転写を調整する。この様式的作用において、甲状腺ホルモンの効果は、もっぱらホルモン反応性遺伝子の転写の正の調節および不の調節を介して現れる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかし、作用の転写調節様式によって容易に説明されない甲状腺ホルモンの生理学的効果が存在する。これら、いわゆる「非ゲノム効果」は、ホルモンに対する反応における迅速な開始および/または翻訳インヒビター(例えば、シクロヘキサミド(cyclohexamide))に対する非感受性によって特徴付けられる。このような効果の特定の例としては、培養される心筋細胞におけるT<sub>3</sub>に対する迅速な収縮性反応、心室の筋細胞における再分極した電流(repolarizing current)の随伴性減衰(concomitant attenuation)に伴う活動電位の短縮、および動物での研究が挙げられる。Falkenstein, E.ら, 2000, Pharmacol. Rev. 52, 513-555; Walker, J. D.ら, 1994, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 108, 672-679; Sun, Z.-Q.ら, 2000, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 278, E302-E307; Hamilton, M. A.ら, 1998, Am. J. Cardiol. 81, 443-447; Buu-Hoi, N. P.ら, 1969, Pharmacology 2, 281-287; Boissier, J. R.ら, 1973, Eur. J. Pharmacol. 22, 141-149; Cote, P.ら, 1974, Cardiovascular Res. 8, 721-730。これらの効果の迅速な速度は、これらの効果が、甲状腺ホルモンに応答して核TR以外のレセプターによって媒介されることを示唆する。これら非ゲノム効果の供給源および機構は、公知ではない。Dratman, 1974, J. theor. Biol., 46, 255-270; Hanら, 1987, Int. J. Peptide Protein Res., 30, 652-661; RozanovおよびDratman, 1996, Neuroscience, 74, 897-915; TomitaおよびLardy, J. Biol. Chem. 219: 595-604, 1956。これらの甲状腺ホルモンに関連する非ゲノム効果を理解し、そして調節(regulate)/調節(modulate)する必要性が、当該分野で存在する。本発明は、これら、および他の重要な目標に向かっている。

【課題を解決するための手段】

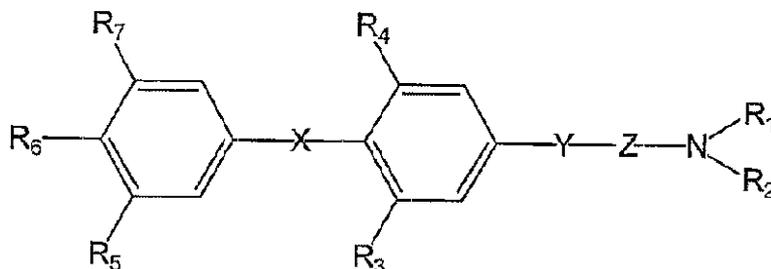
【0007】

上記課題を解決するために、本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

式Iの化合物、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状であって：

【化1】



ここで、別個に、

10

20

30

40

50

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；  
Y および Z は、以下である：- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CON  
H または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方  
共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF  
3、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N ( R )<sub>2</sub>；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C ( R )<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -  
- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；そして

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級  
アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；

n は、1～6である；そして

但し、該化合物は、チロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨ  
ードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミ  
ン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノ  
ールアミンではない、

化合物。

(項目2)

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> が、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( C  
H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、Hであり、R<sub>3</sub> が、Iであり、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> が、Hであり、  
R<sub>6</sub> が、OHであり、X が、Oであり、Y および Z が、それぞれ、CH<sub>2</sub>である、項目2  
に記載の化合物。

(項目4)

R<sub>4</sub> が、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> で  
あり；そして R<sub>5</sub> が、I、Br、Cl または F である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、Hであり、R<sub>4</sub> および R<sub>7</sub> が、Hであり、R<sub>3</sub> および R<sub>5</sub> が、I であ  
り、R<sub>6</sub> が、OHであり、X が、Oであり、Y および Z が、それぞれ、CH<sub>2</sub>である、項  
目4に記載の化合物。

(項目6)

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、Hであり、R<sub>4</sub> が、Hであり、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> が、I であり、  
R<sub>6</sub> が、OHであり、X が、Oであり、Y および Z が、それぞれ、CH<sub>2</sub>である、項目4  
に記載の化合物。

(項目7)

R<sub>1</sub> が、低級アルキルであり、R<sub>6</sub> が、OH または OR であり、そして X が、O である、  
項目1に記載の化合物。

(項目8)

R<sub>3</sub> が、ハロゲンであり、R<sub>6</sub> が、H であり、そして X が、O である、項目1に記載の化  
合物。

(項目9)

X が、アルコキシである、項目1に記載の化合物。

(項目10)

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、H または低級アルキルであり、R<sub>6</sub> が、H または CF<sub>3</sub> であり、そし  
て X が、アルコキシである、項目1に記載の化合物。

(項目11)

10

20

30

40

50

R<sub>1</sub> が、H または低級アルキルであり、そして Y が、C(R)<sub>2</sub> である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 2)

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、H または低級アルキルであり、R<sub>6</sub> が、H であり、X が、O であり、Y が、O であり、そして Z が、アルキルである、項目 1 に記載の化合物。

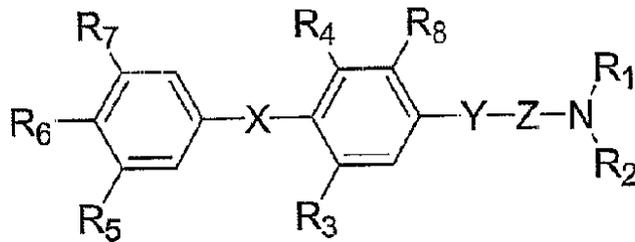
(項目 1 3)

Y が、- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - であり、ここで、R が、アリールであり、そして n が、1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 4)

式 I I の化合物、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状であって：

【化 2】



ここで、別個に、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

R<sub>8</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR、CH<sub>2</sub>SR；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1 個 ~ 3 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1 個 ~ 3 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1 ~ 6 である；そして

但し、該化合物は、チロナミン、3, 5 - ジヨードチロナミン、3, 5, 3' - トリヨードチロナミン、チロキサミン、3, 5, 3', 5' - テトラヨードチロエタノールアミン、3, 5, 3' - トリヨードチロエタノールアミンまたは 3, 5 - ジヨードチロエタノールアミンではない、

化合物。

(項目 1 5)

R<sub>8</sub> が、H または OCH<sub>3</sub> であり、Y が、CONH であり、そして Z が、アルキルである、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

式 I I I の化合物、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状であって：

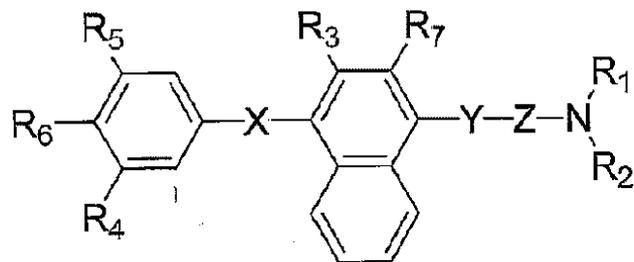
10

20

30

40

## 【化3】



ここで、別個に、

$R_1$  および  $R_2$  は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；

$Y$  および  $Z$  は、以下である：-  $[C(R)_2]_n$  -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、 $Y$  および  $Z$  は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

$R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、以下である：I、Br、Cl、F、H、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、CN、SR、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$  または  $CH(CH_3)_2$ ；

$R_6$  は、以下である：OH、H、SH、F、 $CF_3$ 、低級アルキルまたは  $N(R)_2$ ；

$R_7$  は、以下である：OR、R、 $CH_2OR$ 、 $CH_2NR_2$ 、 $CH_2N^+R_3$ 、SR または  $CH_2SR$ ；

$X$  は、以下である：O、S、SO、 $SO_2$ 、NR、 $C(R)_2$ 、- 低級アルキル - O -、- O - 低級アルキル -、 $COCH_2O$  または  $OCH_2CO$ ；

$R$  は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

$n$  は、1～6である、

化合物。

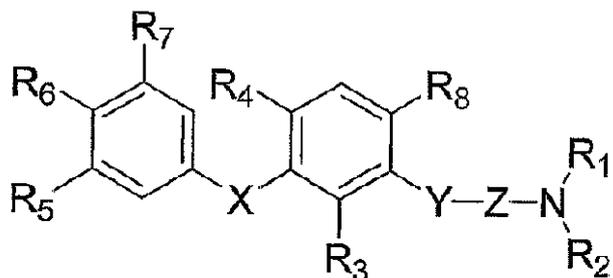
(項目17)

$X$  が、Oである、項目16に記載の化合物。

(項目18)

式IVの化合物、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状であって：

## 【化4】



ここで、別個に、

$R_1$  および  $R_2$  は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；

$Y$  および  $Z$  は、以下である：-  $[C(R)_2]_n$  -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、 $Y$  および  $Z$  は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_7$  は、以下である：I、Br、Cl、F、H、 $CH_3$ 、CF

$R_3$ 、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub>は、以下である：OH、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたはN(R)<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub>は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SRまたはCH<sub>2</sub>SR;

Xは、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-、-O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>OまたはOCH<sub>2</sub>CO;そして

Rは、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個~3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール;またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個~3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される;そして

nは、1~6である、

化合物。

(項目19)

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、Hまたは低級アルキルであり、R<sub>6</sub>が、Hであり、Xが、Oであり、Yが、Oであり、そしてZが、アルキルである、項目18に記載の化合物。

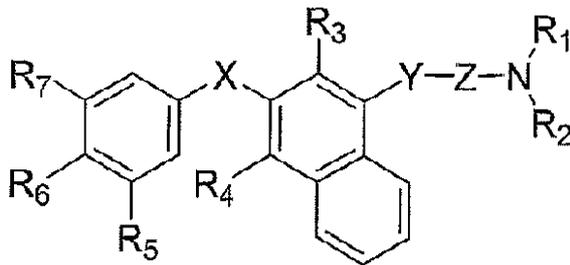
(項目20)

Yが、-CHR-であり、ここで、Rが、アリールである、項目18に記載の化合物。

(項目21)

式Vの化合物、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状であって;

【化5】



ここで、別個に、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル;

YおよびZは、以下である：-[C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-、CHOR、O、S、NR、CONHまたはNHCO、但し、YおよびZは、両方共にO、両方共にS、両方共にNR、両方共にCONH、両方共にNHCO、またはCONHおよびNHCOになることはない;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub>は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたはN(R)<sub>2</sub>;

Xは、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-、-O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>OまたはOCH<sub>2</sub>CO;

Rは、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個~3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール;またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個~3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される;そして

nは、1~6である、

化合物。

(項目22)

被験体に対して、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と、項目1

10

20

30

40

50

、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の少なくとも1種の化合物、またはチロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミンとを含有する、薬学的組成物。

(項目23)

哺乳動物被験体の心拍数に影響を及ぼすことなく心臓に対して陽性変力効果を与える方法であって、該被験体に、項目1、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の化合物、またはチロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミンの有効量を投与する工程を包含する、方法。

10

(項目24)

哺乳動物被験体の心拍数に影響を及ぼすことなく心臓に対して陰性変力効果を与える方法であって、該被験体に、項目1、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の化合物のアンタゴニスト、またはチロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミンの有効量を投与する工程を包含する、方法。

20

(項目25)

哺乳動物被験体のコア体温を低くする方法であって、該被験体に、項目1、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の化合物、またはチロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミンの有効量を投与する工程を包含する、方法。

(項目26)

上記項目1に記載の化合物を投与する工程が、上記被験体における鈍麻または冬眠状態を誘発する、項目9に記載の方法。

(項目27)

手術中に哺乳動物被験体を処置する方法であって、該被験体に、項目1、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の化合物、またはチロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

30

(項目28)

上記方法が、上記コア体温を低下させ、そして上記被験体において麻酔を誘発する、項目27に記載の方法。

40

(項目29)

上記方法が、上記被験体の血液損失を少なくする、項目27に記載の方法。

(項目30)

チロナミンアゴニストによる処置に応答性であると考えられている哺乳動物における疾患状態を緩和する方法であって、該哺乳動物に、項目1、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の化合物、またはチロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状の治療量

50

を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 1)

上記組成物が、G タンパク質共役レセプターのアゴニストである、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

上記組成物が、トレースアミンレセプターのアゴニストである、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

上記疾患状態が、鬱血性心不全である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 4)

上記疾患状態が、発熱または日射病である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 5)

上記疾患状態が、双極性障害、鬱病、精神分裂病、摂食障害、不安、発作、癲癇、不眠および睡眠障害、胃食道逆流病、胃腸運動が関与している疾患または喘息である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 6)

上記疾患状態が、糖尿病、高血糖症、低血糖症、心不整脈、脳卒中、骨粗鬆症、肥満、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 7)

チロニンアンタゴニストによる処置に応答性であると考えられている哺乳動物における疾患状態を緩和する方法であって、該哺乳動物に、項目 1、項目 1 4、項目 1 6、項目 1 8 もしくは項目 2 1 に記載の化合物、またはチロニン、3, 5 - ジョードチロニン、3, 5, 3' - トリョードチロニン、チロキサミン、3, 5, 3', 5' - テトラョードチロエタノールアミン、3, 5, 3' - トリョードチロエタノールアミンまたは 3, 5 - ジョードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状の治療量を投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 8)

上記組成物が、G タンパク質共役レセプターのアントゴニストである、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

上記組成物が、トレースアミンレセプターのアントゴニストである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

上記疾患状態が、鬱血性心不全である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 1)

上記疾患状態が、発熱または日射病である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 2)

上記疾患状態が、双極性障害、鬱病、精神分裂病、摂食障害、不安、発作、癲癇、不眠および睡眠障害、胃食道逆流病、胃腸運動が関与している疾患または喘息である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 3)

上記疾患状態が、糖尿病、高血糖症、低血糖症、心不整脈、脳卒中、骨粗鬆症、肥満、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

心臓切開手術中にチロニンアンタゴニストによる処置に応答性であると考えられている哺乳動物被験体を処置する方法であって、該被験体に、項目 1、項目 1 4、項目 1 6、項目 1 8 もしくは項目 2 1 に記載の化合物、またはチロニン、3, 5 - ジョードチロニン、3, 5, 3' - トリョードチロニン、チロキサミン、3, 5, 3', 5' - テトラ

10

20

30

40

50

ヨードチロエタノールアミン、3, 5, 3' - トリヨードチロエタノールアミンまたは3, 5 - ジヨードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

(項目45)

外傷または血液損失中にチロナミンアンタゴニストによる処置に応答性であると考えられている哺乳動物被験体を処置する方法であって、該被験体に、項目1、項目14、項目16、項目18もしくは項目21に記載の化合物、またはチロナミン、3, 5 - ジヨードチロナミン、3, 5, 3' - トリヨードチロナミン、チロキサミン、3, 5, 3', 5' - テトラヨードチロエタノールアミン、3, 5, 3' - トリヨードチロエタノールアミンまたは3, 5 - ジヨードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状の治療有効量を投与する工程を包含する、方法。

(項目46)

項目1、項目14、項目16、項目18または項目21に記載の同位体標識化合物。

(項目47)

$^3\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ または $^{125}\text{I}$ で同位体標識した、項目46に記載の化合物。

(項目48)

項目1、項目14、項目16、項目18または項目21に記載の化合物に特異的に結合する抗体。

(項目49)

保護フェニルボロン酸を調製する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：

保護p - プロモフェノールを提供する工程；そして

該保護p - プロモフェノールをアルキルリチウムおよび $\text{B}(\text{OR})_3$ と反応させる工程；そして

該反応工程の生成物を加水分解して、保護フェニルボロン酸を形成する工程であって、ここで、Rは、メチル、エチルまたはプロピルである、

方法。

(項目50)

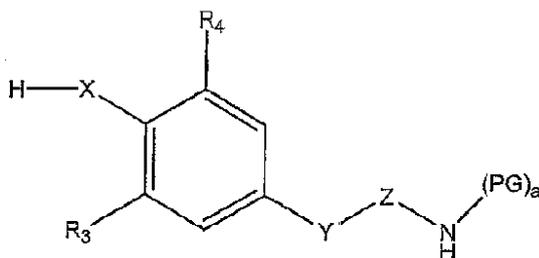
上記保護p - プロモフェノールが、トリメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルおよびメトキシメチルエーテルからなる群から選択される部分で保護されている、項目49に記載の方法。

(項目51)

チロナミン誘導体を調製する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【化6】



次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

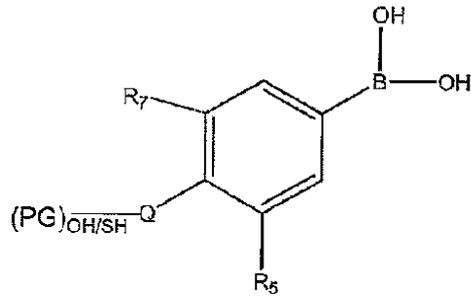
10

20

30

40

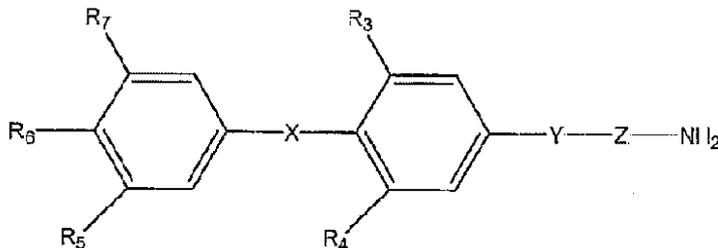
## 【化 7】



10

次式の構造、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状を形成する工程；

## 【化 8】



20

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル - 保護基またはチオール - 保護基である；

Q は、以下である：O または S；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

30

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；そして

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1 個 ~ 3 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1 個 ~ 3 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；

n は、1 ~ 6 である、

40

方法。

(項目 5 2)

さらに、3' 位置、5' 位置または 3' 位置と 5' 位置の両方で、I、Br、Cl または F を別個に置換する工程を包含する、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

さらに、上記化合物のヒドロキシルまたはチオール官能性を O - アルキル化または S - アルキル化する工程を包含する、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 4)

さらに、上記化合物のアミノ官能性を N - アルキル化する工程を包含する、項目 5 1 に記載の方法。

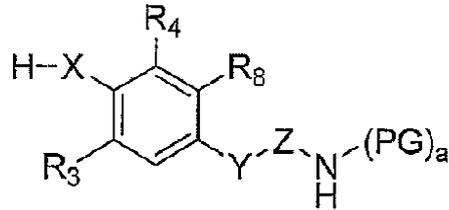
50

## (項目55)

チロナミン誘導体を調製する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

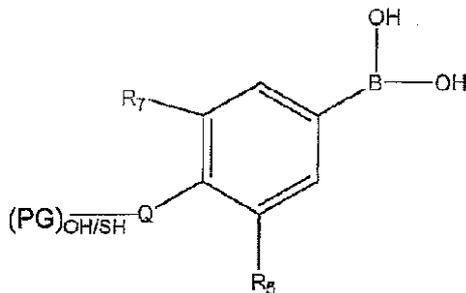
## 【化9】



10

次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

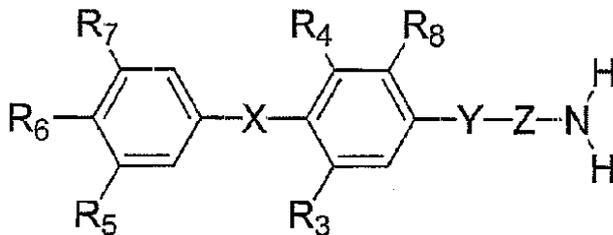
## 【化10】



20

次式の構造、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状を形成する工程：

## 【化11】



30

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル-保護基またはチオール-保護基である；

Q は、以下である：O または S；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

R<sub>8</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR、CH<sub>2</sub>SR；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-、-O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3

50

個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

$n$  は、1～6である、

方法。

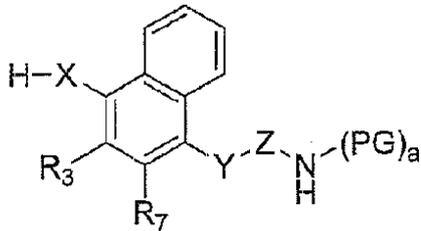
(項目56)

チロニン誘導体を調製する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【化12】

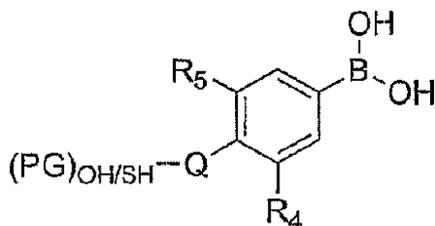
10



次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

【化13】

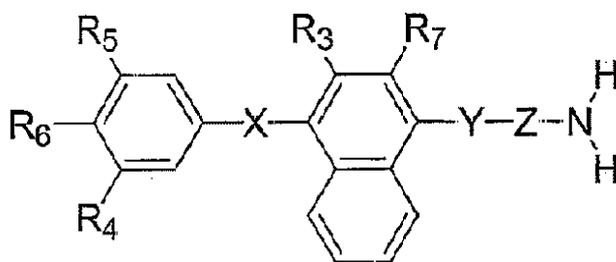
20



次式の構造、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状を形成する工程：

30

【化14】



40

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル-保護基またはチオール-保護基である；

Q は、以下である：OまたはS；

YおよびZは、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONHまたはNHCO、但し、YおよびZは、両方共にO、両方共にS、両方共にNR、両方共にCONH、両方共にNHCO、またはCONHおよびNHCOになることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、以下である：I、Br、Cl、F、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

50

$R_6$  は、以下である：OH、H、SH、F、 $CF_3$ 、低級アルキルまたは $N(R)_2$ ；  
 $R_7$  は、以下である：OR、R、 $CH_2OR$ 、 $CH_2NR_2$ 、 $CH_2N^+R_3$ 、SRまたは $CH_2SR$ ；

X は、以下である：O、S、SO、 $SO_2$ 、NR、 $C(R)_2$ 、-低級アルキル-O-、  
 -O-低級アルキル-、 $COCH_2O$ または $OCH_2CO$ ；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
 コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
 ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級ア  
 ルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6である、

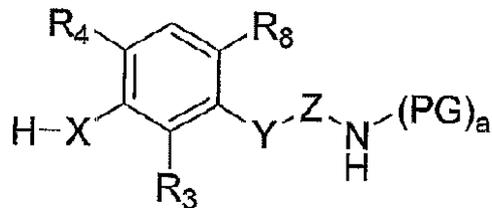
方法。

(項目57)

チロニン誘導体を調製する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：

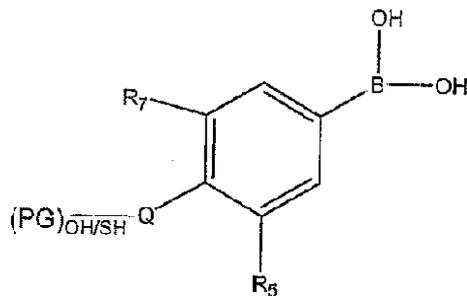
銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【化15】



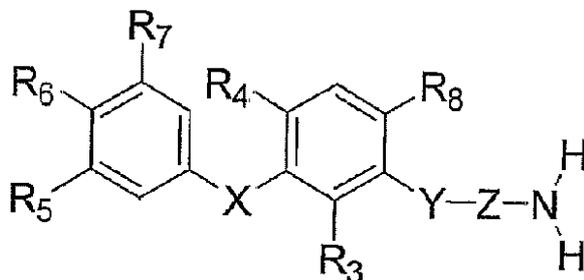
次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

【化16】



次式の構造、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和  
 物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状を形成する工程：

【化17】



該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル-保護基またはチオール-保護基である；

10

20

30

40

50

Q は、以下である：O または S；

Y および Z は、以下である：- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OH、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

R<sub>8</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR、CH<sub>2</sub>SR；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-、-O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6である、

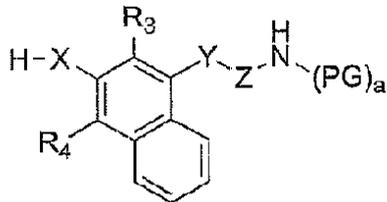
方法。

(項目58)

チロナミン誘導体を調製する方法であって、該方法は、以下の工程を包含する：

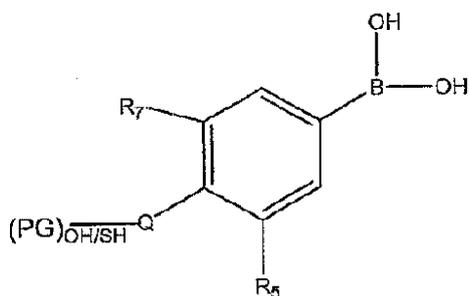
銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【化18】



次式の水素保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

【化19】



次式の構造、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状を形成する工程：

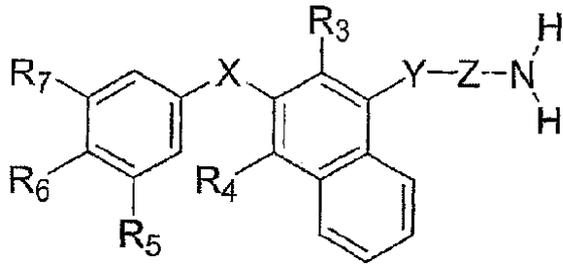
10

20

30

40

【化20】



10

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および  
該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH / SH</sub> は、ヒドロキシル - 保護基またはチオール - 保護基である；

Q は、以下である：O または S；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH  
またはNHCO、但し、Y および Z は、両方共にO、両方共にS、両方共にNR、両方  
共にCONH、両方共にNHCO、またはCONH およびNHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、  
CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

20

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたはN(R)<sub>2</sub>；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-  
、-O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級ア  
ルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6である、

方法。

30

(発明の要旨)

本発明は、一般に、甲状腺ホルモンのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ、該  
チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含有する薬学的組成物、該チロナミン誘導  
体およびチロナミンアナログを製造する方法ならびにそれらの使用方法に関する。

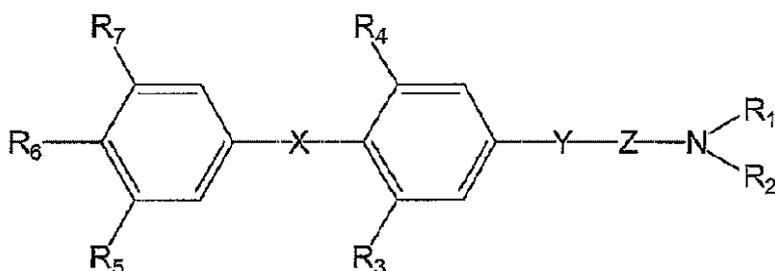
【0008】

1実施形態では、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、次式、またはそれら  
の立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、  
N-オキシドもしくは同型結晶形状であって：

【0009】

【化21】

40



ここで、別個に、

50

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；  
Y および Z は、以下である：- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH  
H または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方  
共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、  
CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N ( R )<sub>2</sub>；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C ( R )<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -  
、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；そして

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級  
アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；

n は、1～6である；そして

但し、該化合物は、チロナミン、3, 5 - ジョードチロナミン、3, 5, 3' - トリヨ  
ードチロナミン、チロキサミン、3, 5, 3', 5' - テトラヨードチロエタノールアミ  
ン、3, 5, 3' - トリヨードチロエタノールアミンまたは 3, 5 - ジョードチロエタノ  
ールアミンではない。

#### 【0010】

ある実施形態では、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>  
CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub> であり、さらに詳細な実施形態では、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、  
H であり、R<sub>3</sub> は、I であり、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、H であり、R<sub>6</sub> は、OH であり  
、X は、O であり、Y および Z は、それぞれ、CH<sub>2</sub> である。別の詳細な実施形態では、  
R<sub>4</sub> は、以下である：H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>  
である；そして R<sub>5</sub> は、I、Br、Cl または F であり、他の詳細な実施形態  
では、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、H であり、R<sub>4</sub> および R<sub>7</sub> は、H であり、R<sub>3</sub> および R<sub>5</sub> は、  
I であり、R<sub>6</sub> は、OH であり、X は、O であり、Y および Z は、それぞれ、CH<sub>2</sub> であ  
る。別の詳細な実施形態では、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、H であり、R<sub>4</sub> は、H であり、R<sub>3</sub>、  
R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、I であり、R<sub>6</sub> は、OH であり、X は、O であり、Y および Z は、そ  
れぞれ、CH<sub>2</sub> である。他の詳細な実施形態では、R<sub>1</sub> は、低級アルキルであり、R<sub>6</sub> は  
、OH または OR であり、そして X は、O である。さらに詳細な実施形態では、R<sub>3</sub> は、  
ハロゲンであり、R<sub>6</sub> は、H であり、そして X は、O である。さらに詳細な実施形態では  
、X は、R<sub>1</sub> は、H または低級アルキルであり、そして Y は、C ( R )<sub>2</sub> アルコキシであ  
る。さらに詳細な実施形態では、R<sub>6</sub> は、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、H または低級アルキルであ  
り、H または CF<sub>3</sub> であり、そして X は、アルコキシである。さらに詳細な実施形態では  
、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、H または低級アルキルであり、R<sub>6</sub> は、H であり、X は、O であり  
、Y は、O であり、そして Z は、アルキルである。さらに他の詳細な実施形態では、Y は  
、- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> - であり、ここで、R は、アリールであり、そして n は、1 である  
。

#### 【0011】

別の実施形態では、式 I I のチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ、またはそれ  
らの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物  
、N - オキシドもしくは同型結晶形状が提供される；

#### 【0012】

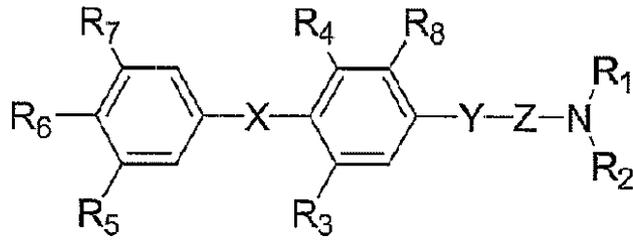
10

20

30

40

## 【化22】



ここで、別個に、

10

$R_1$  および  $R_2$  は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；  
 $Y$  および  $Z$  は、以下である：- [ C ( R ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH  
 またはNHCO、但し、 $Y$  および  $Z$  は、両方共にO、両方共にS、両方共にNR、両方  
 共にCONH、両方共にNHCO、またはCONHおよびNHCOになることはない；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_7$  は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、  
 CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> ) <sub>2</sub>；

$R_6$  は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N ( R ) <sub>2</sub>；

$R_8$  は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR、  
 CH<sub>2</sub>SR；

$X$  は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C ( R ) <sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -  
 、 - O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

20

$R$  は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
 コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
 ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級ア  
 ルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

$n$  は、1～6である；そして

但し、該化合物は、チロナミン、3,5-ジヨードチロナミン、3,5,3'-トリヨ  
 ードチロナミン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミ  
 ン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノ  
 ールアミンではない。

30

## 【0013】

ある実施形態では、 $R_8$  は、HまたはOCH<sub>3</sub>であり、 $Y$  は、CONHであり、そして  
 $Z$  は、アルキルである。

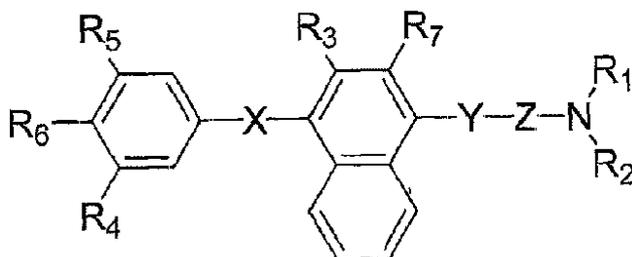
## 【0014】

他の実施形態では、式IIIのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ、またはそ  
 れらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和  
 物、N-オキシドもしくは同型結晶形状が提供される；

## 【0015】

## 【化23】

40



ここで、別個に、

50

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；  
Y および Z は、以下である：- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH  
H または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方  
共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> は、以下である：I、Br、Cl、F、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C  
N、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OH、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N ( R )<sub>2</sub>；

R<sub>7</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR  
または CH<sub>2</sub>SR；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C ( R )<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -  
、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級ア  
ルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6である。

【0016】

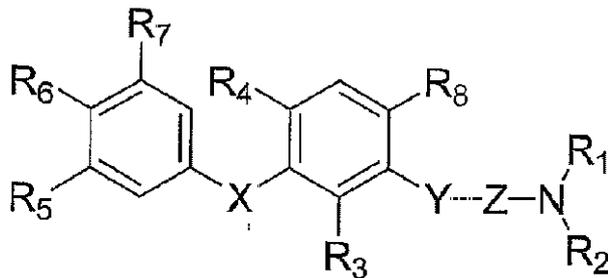
ある実施形態では、X は、O である。

【0017】

別の実施形態では、式IVのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ、またはそれ  
らの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物  
、N-オキシドもしくは同型結晶形状が提供される；

【0018】

【化24】



ここで、別個に、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；  
Y および Z は、以下である：- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH  
H または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方  
共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：I、Br、Cl、F、H、CH<sub>3</sub>、CF  
3、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OH、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N ( R )<sub>2</sub>；

R<sub>8</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR  
または CH<sub>2</sub>SR；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C ( R )<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -  
、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級ア

ルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして  
n は、1 ~ 6 である。

【0019】

ある実施形態では、 $R_1$  および  $R_2$  は、H または低級アルキルであり、 $R_6$  は、H であり、X は、O であり、Y は、O であり、そして Z は、アルキルである。さらに詳細な実施形態では、Y は、-CHR- であり、ここで、R は、アリールである。

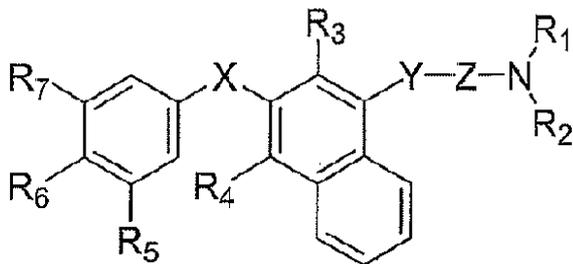
【0020】

別の実施形態では、式 V のチロニン誘導体およびチロニンアナログ、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状が提供される：

10

【0021】

【化25】



20

ここで、別個に、

$R_1$  および  $R_2$  は、以下である：H、低級アルキル、環状アルキルまたはベンジル；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_7$  は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

$R_6$  は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-、-O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

30

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個~3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個~3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1 ~ 6 である。

【0022】

別の実施形態では、薬学的組成物が提供されており、該薬学的組成物は、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と前記化合物の有効量とを含有する。

40

【0023】

他の詳細な実施形態では、抗体が提供されており、該抗体は、前記化合物に特異的に結合する。

【0024】

さらに他の実施形態では、薬学的組成物が提供されており、該薬学的組成物は、少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と前記化合物の有効量とを含有する。

【0025】

さらに他の実施形態では、哺乳動物被験体の心拍数に影響を及ぼすことなく心臓に対して陽性変力効果を与える方法が提供されており、該方法は、該被験体に、本明細書中で記

50

述した化合物の有効量を投与する工程を包含する。さらに他の実施形態では、哺乳動物被験体の心拍数に影響を及ぼすことなく心臓に対して陰性変力効果を与える方法が提供されており、該方法は、該被験体に、本明細書中で記述した化合物の有効量を投与する工程を包含する。

【0026】

さらに他の実施形態では、哺乳動物被験体のコア体温を低くする方法が提供され、該方法は、該被験体に、本明細書中で記述した化合物の有効量を投与する工程を包含し、さらに、ここで、該化合物を投与する工程は、該被験体における鈍麻または冬眠状態を誘発する。

【0027】

別の実施形態では、手術中に哺乳動物被験体を処置する方法が提供され、該方法は、該被験体に、本明細書中で記述した化合物、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状の治療有効量を投与する工程を包含する。詳細な実施形態では、前記方法は、前記コア体温を低下させ、そして前記被験体において麻酔を誘発する。さらに詳細な実施形態では、前記方法は、前記被験体の血液損失を少なくする。

【0028】

別の実施形態では、チロニンアゴニストに応答性であると考えられている哺乳動物における疾患状態を緩和する方法が提供され、該方法は、該哺乳動物に、本明細書中で記述した化合物の治療量を投与する工程を包含する。

【0029】

詳細な実施形態では、前記方法は、前記組成物が、Gタンパク質共役レセプター（例えば、トレースアミンレセプター）のアゴニストである組成物を投与する工程を提供する。

【0030】

他の実施形態では、チロニンアンタゴニストに応答性であると考えられている哺乳動物における疾患状態を緩和する方法が提供され、該方法は、該哺乳動物に、本明細書中で記述した化合物の治療量を投与する工程を包含する。

【0031】

詳細な実施形態では、前記方法は、前記組成物が、Gタンパク質共役レセプター（例えば、トレースアミンレセプター）のアンタゴニストである組成物を投与する工程を提供する。

【0032】

さらに他の詳細な実施形態では、鬱血性心不全である疾患状態を治療するか、または発熱または日射病である疾患状態を処置する方法が提供される。さらに他の詳細な実施形態では、双極性障害、鬱病、精神分裂病、摂食障害、不安、発作、癲癇、不眠および睡眠障害、胃食道逆流病、胃腸運動が関与している疾患または喘息である疾患状態を処置する方法が提供される。詳細な実施形態では、糖尿病、高血糖症、低血糖症、心不整脈、脳卒中、骨粗鬆症、肥満、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症である疾患状態を処置する方法が提供される。

【0033】

別の実施形態では、心臓切開手術中にチロニンアンタゴニストによる治療に応答性であると考えられている哺乳動物被験体を処置する方法が提供され、該方法は、該被験体に、本明細書中で記述した化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0034】

別の実施形態では、外傷または血液損失中にチロニンアンタゴニストによる治療に応答性であると考えられている哺乳動物被験体を処置する方法が提供され、該方法は、該被験体に、本明細書中で記述した化合物の治療有効量を投与する工程を包含する。

【0035】

別の実施形態では、本明細書中で記述した化合物の同位体標識化合物が提供されている。前記化合物は、 $^3\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ または $^{125}\text{I}$ で同位体標識できる。

10

20

30

40

50

## 【0036】

別の実施形態では、チロニンアゴニストによる治療により緩和される疾患状態に罹った哺乳動物被験体を処置する方法が提供され、該方法は、該被験体に、チロニン、3,5-ジヨードチロニン、3,5,3'-トリヨードチロニン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンもしくは3,5-ジヨードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状の治療有効量を投与する工程を包含する。

## 【0037】

別の実施形態では、チロニンアンタゴニストによる治療により緩和される疾患状態に罹った哺乳動物被験体を処置する方法が提供され、該方法は、チロニン、3,5-ジヨードチロニン、3,5,3'-トリヨードチロニン、チロキサミン、3,5,3',5'-テトラヨードチロエタノールアミン、3,5,3'-トリヨードチロエタノールアミンまたは3,5-ジヨードチロエタノールアミン、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状の治療有効量を投与する工程を包含する。

10

## 【0038】

別の実施形態では、保護フェニルボロン酸を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を包含する：保護p-プロモフェノールを提供する工程；そして該保護p-プロモフェノールをアルキルリチウムおよび $B(OR)_3$ と反応させる工程；そして該反応工程の生成物を加水分解して、保護フェニルボロン酸を形成する工程であって、ここで、Rは、メチル、エチルまたはプロピルである。詳細な実施形態では、前記保護p-プロモフェノールは、トリメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリルおよびトリイソプロピルシリルからなる部分で保護されている。

20

## 【0039】

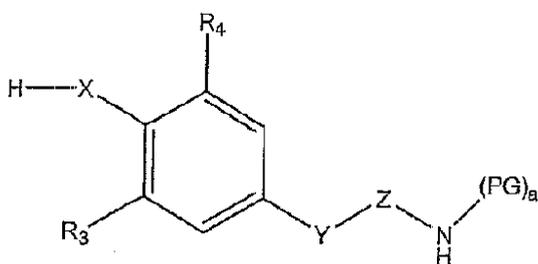
別の実施形態では、チロニン誘導体、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

## 【0040】

30

## 【化26】

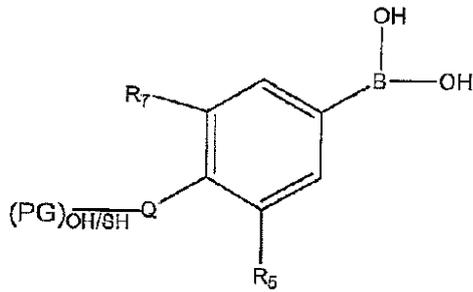


40

次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

## 【0041】

## 【化 2 7】

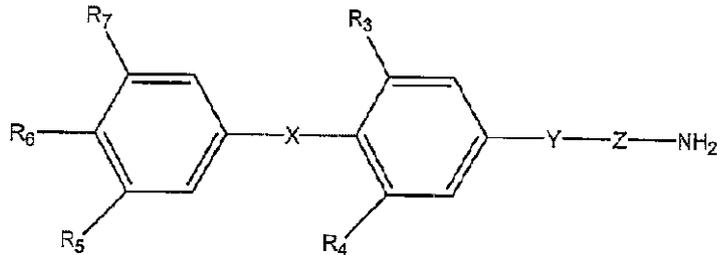


10

以下の構造を形成する工程：

## 【 0 0 4 2】

## 【化 2 8】



20

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル - 保護基またはチオール - 保護基である；

Q は、以下である：O または S；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

30

R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6である。

40

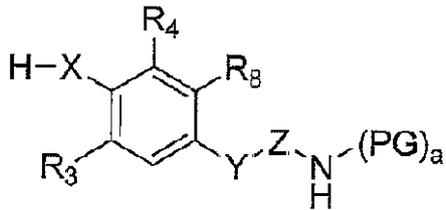
## 【 0 0 4 3】

別の実施形態では、チロナミン誘導体、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

## 【 0 0 4 4】

【化 2 9】

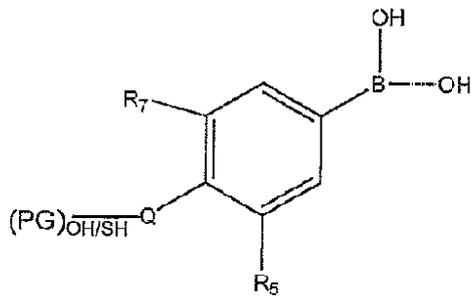


次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

10

【 0 0 4 5】

【化 3 0】

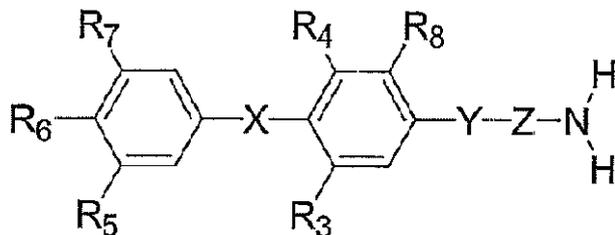


20

次式の構造を形成する工程：

【 0 0 4 6】

【化 3 1】



30

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

 $(PG)_a$  は、アミノ保護基である； $(PG)_{OH/SH}$  は、ヒドロキシル - 保護基またはチオール - 保護基である； $Q$  は、以下である： $O$  または  $S$ ；

$Y$  および  $Z$  は、以下である： $- [C(R)_2]_n -$ 、 $CHOR$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $NR$ 、 $CONH$  または  $NHCO$ 、但し、 $Y$  および  $Z$  は、両方共に  $O$ 、両方共に  $S$ 、両方共に  $NR$ 、両方共に  $CONH$ 、両方共に  $NHCO$ 、または  $CONH$  および  $NHCO$  になることはない；

40

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_7$  は、以下である： $H$ 、 $I$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $SR$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$  または  $CH(CH_3)_2$ ；

 $R_6$  は、以下である： $OR$ 、 $H$ 、 $SH$ 、 $F$ 、 $CF_3$ 、低級アルキルまたは  $N(R)_2$ ；

$R_8$  は、以下である： $OR$ 、 $R$ 、 $CH_2OR$ 、 $CH_2NR_2$ 、 $CH_2N^+R_3$ 、 $SR$ 、 $CH_2SR$ ；

$X$  は、以下である： $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR$ 、 $C(R)_2$ 、 $-$  低級アルキル  $-O-$ 、 $-O-$  低級アルキル  $-$ 、 $COCH_2O$  または  $OCH_2CO$ ；

$R$  は、 $H$ 、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ

50

ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6である。

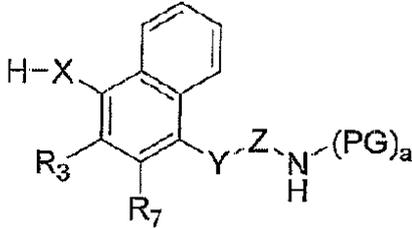
【0047】

別の実施形態では、チロニン誘導体、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【0048】

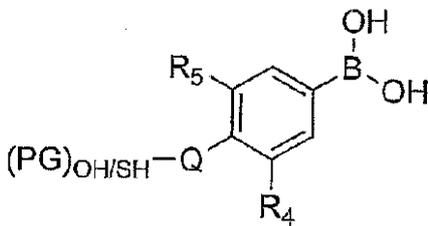
【化32】



次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

【0049】

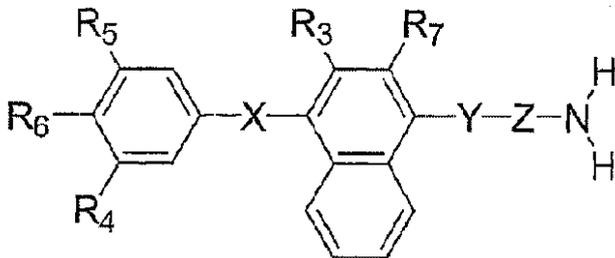
【化33】



次式の構造を形成する工程：

【0050】

【化34】



該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル-保護基またはチオール-保護基である；

Q は、以下である：OまたはS；

YおよびZは、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONHまたはNHCO、但し、YおよびZは、両方共にO、両方共にS、両方共にNR、両方共にCONH、両方共にNHCO、またはCONHおよびNHCOになることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、以下である：I、Br、Cl、F、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

10

20

30

40

50

R<sub>6</sub> は、以下である：OH、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたはN(R)<sub>2</sub>；  
 R<sub>7</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SRまたはCH<sub>2</sub>SR；  
 Xは、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、-低級アルキル-O-、  
 -O-低級アルキル-、COCH<sub>2</sub>OまたはOCH<sub>2</sub>CO；  
 Rは、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3  
 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
 コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
 ニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級ア  
 ルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして  
 nは、1～6である。

10

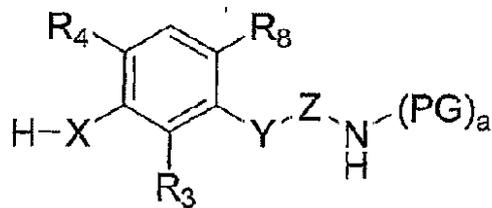
【0051】

別の実施形態では、チロナミン誘導体、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬  
 学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形  
 状を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【0052】

【化35】

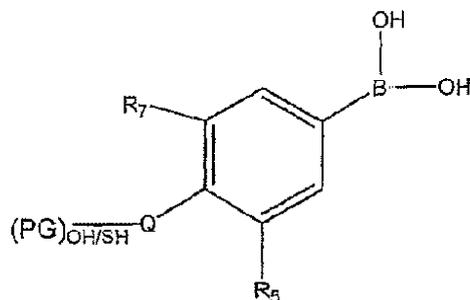


20

次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

【0053】

【化36】

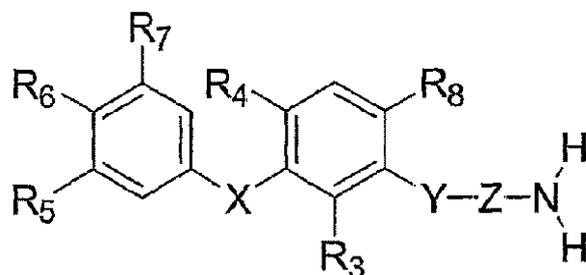


30

次式の構造を形成する工程：

【0054】

【化37】



40

該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および

50

該アミノ基を脱保護する工程；ここで、

(PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；

(PG)<sub>OH/SH</sub> は、ヒドロキシル - 保護基またはチオール - 保護基である；

Q は、以下である：O または S；

Y および Z は、以下である：- [C(R)<sub>2</sub>]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：I、Br、Cl、F、H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；

R<sub>6</sub> は、以下である：OH、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N(R)<sub>2</sub>；

R<sub>8</sub> は、以下である：OR、R、CH<sub>2</sub>OR、CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>、SR、CH<sub>2</sub>SR；

X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C(R)<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -、- O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；

R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェニル部分は、必要に応じて、1個～3個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして

n は、1～6 である。

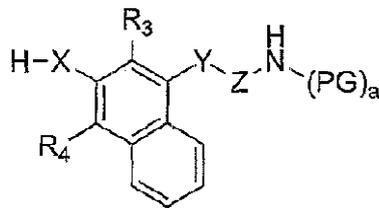
【0055】

別の実施形態では、チロナミン誘導体、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形状を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を包含する：

銅の存在下にて、次式のアミノ保護チラミンを：

【0056】

【化38】

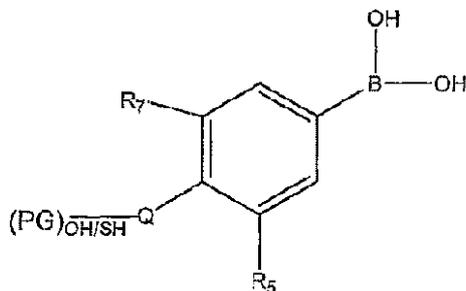


30

次式のヒドロキシ保護またはチオール保護フェニルボロン酸と接触させて：

【0057】

【化39】

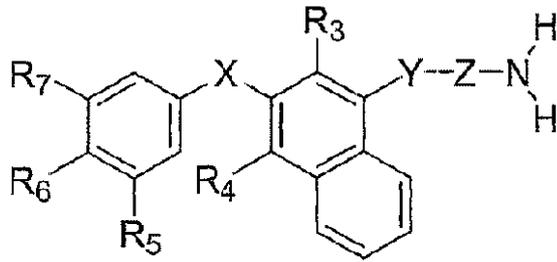


40

次式の構造を形成する工程：

【0058】

## 【化40】



該水酸基またはチオール基を脱保護する工程；および  
 該アミノ基を脱保護する工程；ここで、  
 (PG)<sub>a</sub> は、アミノ保護基である；  
 (PG)<sub>OH / SH</sub> は、ヒドロキシル - 保護基またはチオール - 保護基である；  
 Q は、以下である：O または S；  
 Y および Z は、以下である：- [ C ( R )<sub>2</sub> ]<sub>n</sub> -、CHOR、O、S、NR、CONH  
 H または NHCO、但し、Y および Z は、両方共に O、両方共に S、両方共に NR、両方  
 共に CONH、両方共に NHCO、または CONH および NHCO になることはない；  
 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> は、以下である：H、I、Br、Cl、F、CH<sub>3</sub>、CF  
 3、CN、SR、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>；  
 R<sub>6</sub> は、以下である：OR、H、SH、F、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたは N ( R )<sub>2</sub>；  
 X は、以下である：O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR、C ( R )<sub>2</sub>、- 低級アルキル - O -  
 、 - O - 低級アルキル -、COCH<sub>2</sub>O または OCH<sub>2</sub>CO；  
 R は、H、低級アルキル、アリールであって、該アリールは、必要に応じて、1 個 ~ 3  
 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアル  
 コキシからなる群から選択される、アリール；またはベンジルであって、ここで、該フェ  
 ニル部分は、必要に応じて、1 個 ~ 3 個の置換基で置換されており、該置換基は、低級  
 アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される；そして  
 n は、1 ~ 6 である。

## 【0059】

他の実施形態では、チロナミン誘導体、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬  
 学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N - オキシドもしくは同型結晶形  
 状を調製する方法が提供され、該方法は、さらに、3' 位置、5' 位置または 3' 位置と  
 5' 位置の両方で、I、Br、Cl または F を別個に置換する工程を包含する。詳細な実  
 施形態では、前記方法は、さらに、前記化合物のヒドロキシルまたはチオール官能性を O  
 - アルキル化または S - アルキル化する工程を包含する。詳細な実施形態では、前記方法  
 は、さらに、前記化合物のアミノ官能性を N - アルキル化する工程を包含する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0060】

【図1】図1は、甲状腺ホルモン代謝産物のヨウ素化状態である。

【図2】図2は、ドーパミンおよびヨードチロナミンを生成するためのアミノ酸デカルボ  
 キシラーゼの平行な経路である。

【図3】図3は、チロナミンの合成生成物である。

【図4】図4は、トレースアミンレセプター ( r T A R - 1 ) に対するチロナミンについ  
 ての用量反応である。

【図5A】図5は、ラット脳についての液体クロマトグラフィー / 質量分析 ( L C / M S )  
 ) である。

【図5B】図5は、ラット脳についての液体クロマトグラフィー / 質量分析 ( L C / M S )  
 ) である。

【図5C】図5は、ラット脳についての液体クロマトグラフィー / 質量分析 ( L C / M S )

10

20

30

40

50

)である。

【図6A】図6は、モノアミンオキシダーゼおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼの経時的作用に由来するドーパミンおよびT<sub>1</sub>アミンの代謝産物である。

【図6B】図6は、モノアミンオキシダーゼおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼの経時的作用に由来するドーパミンおよびT<sub>1</sub>アミンの代謝産物である。

【図7】図7は、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウス(n=8)への腹腔内注射を受けての時間(時間)に対するコア体温( )のグラフである。

【図8】図8は、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(時間)に対するコア体温( )のグラフである。

【図9】図9は、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの脳室内注射を受けての時間(時間)に対するコア体温( )のグラフである。

【図10】図10Aおよび図10Bは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフである。図10Cおよび図10Dは、ヨードチロナミン化合物での処置を受けていないマウスにおける時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフである。

【図11】図11Aおよび図11Bは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフであって、およそ4時間にわたって測定されたものである。図11Cおよび図11Dは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフであって、およそ17時間にわたって測定されたものである。

【図12】図12Aおよび図12Bは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフであって、およそ4時間にわたって測定されたものである。図12Cおよび図12Dは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフであって、およそ17時間にわたって測定されたものである。

【図13】図13Aおよび図13Bは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフであって、およそ4時間にわたって測定されたものである。図13Cおよび図13Dは、ヨードチロナミン化合物(T<sub>1</sub>アミン)のマウスへの腹腔内注射を受けての時間(分)に対する心拍数、または時間(分)に対する血圧(mmHg)のグラフであって、およそ17時間にわたって測定されたものである。

【図14】図14は、室温(21~22)での血中グルコースレベルについてのT<sub>0</sub>AMの効果である。

【図15】図15は、室温(RT;周囲温度21~22)および体温が37近くで一定に維持された場合(BTC;周囲温度約31)での血中グルコースレベルについてのT<sub>1</sub>AMの効果である。

【発明を実施するための形態】

【0061】

(詳細な説明)

チロナミンに関して、「誘導体」とは、以下の一般式の化合物を意味する：

【0062】

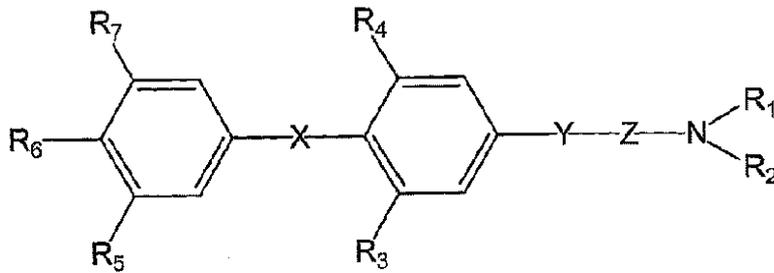
10

20

30

40

## 【化 4 1】



10

ここで、変数は、本明細書中で定義したとおりである。

## 【0063】

チロナミンに関して、「アナログ」または「官能性アナログ」とは、各個のチロナミン誘導体の変性形状を意味し、ここで、1個またはそれ以上の化学的に誘導体化した官能鎖（ $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ または $R_7$ ）または連結基（ $X$ 、 $Y$ または $Z$ ）は、このアナログがインピボおよび/またはインピトロで変性チロナミン誘導体と実質的に同じ生物活性または向上した生物活性を保持するように、変性されている。

## 【0064】

「アゴニスト」または「チロナミンアゴニスト」は、天然に存在する物質により通常刺激される細胞アクセプタに親和性を有するか生理学的活性を刺激する内因性または外因性の化合物、物質または要素を意味し、それにより、これらのレセプターの生化学応答特性を誘発する。本明細書中で使用するこの用語は、チロナミン誘導体またはアナログ、適当なホモログ、またはそれらの一部（これらは、チロナミンに通常関連した生体応答の少なくとも1つを促進できる）を意味する。例えば、チロナミンアゴニストによる治療により、心拍出量に対する変力効果、哺乳動物被験体の体温低下、または鬱血性心不全の症状の改善を生じ得る。

20

## 【0065】

「アンタゴニスト」または「チロナミンアンタゴニスト」とは、他の化合物の生理学的効果に対抗する内因性または外因性の化合物、物質または要素を意味し、レセプターレベルでは、それは、細胞レセプターにおいて、他の化合物、物質または要素により誘発される通常の生理学的応答の少なくとも1つに親和性を有し対抗および/または阻止する内因性または外因性の化合物、物質または要素である。本明細書中で使用するこの用語は、チロナミン誘導体またはアナログ、適当なホモログ、またはそれらの一部（これらは、チロナミンの通常の作用の少なくとも1つを阻止する）を意味する。例えば、ある種のチロナミンアンタゴニストによる治療は、低体温症に罹っている哺乳動物被験体の体温を上昇できるか、または哺乳動物被験体心拍出量を低下できる。

30

## 【0066】

「レセプター」とは、分子メッセンジャーとして作用する化合物（例えば、神経伝達物質、ホルモン、リンホカイン、レクチンまたは薬物）を特異的に認識し結合する細胞内または細胞上の分子、高分子構造またはポリペプチドを意味する。

40

## 【0067】

「低級アルキル」とは、1個～約12個の炭素原子（およびその中の炭素原子の範囲および特定数の全ての組合せおよびサブコンビネーション）を有する必要に応じて置換した飽和の直鎖または炭化水素を意味し、1個～約8個の炭素原子が好ましい。アルキル基には、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、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、シクロペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチルおよび2,3-ジメチルブチルが挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、「低級アルキル」の定義には、必要に応じて置換した脂肪族炭化水素鎖が含まれる。

## 【0068】

50

「アルコキシ」とは、R - O - 基を意味し、ここで、Rは、上で定義した低級アルキル基である。

【0069】

「環状アルキル」は、その構造内に約3個～約20個の炭素原子（およびその中の炭素原子の範囲および特定数の全ての組合せおよびサブコンビネーション）を有する1個またはそれ以上の環を有する必要に応じて置換したアルキル基を意味し、約3個～約10個の炭素原子が好ましい。複数環構造は、架橋または縮合環構造であり得る。基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルおよびアダマンチルが挙げられるが、これらに限定されない。具体的には、「シクロアルキル」の定義には、必要に応じて置換した脂肪族炭化水素鎖が含まれる。

10

【0070】

「アリール」とは、5員～13員の単環式または二環式の炭素環式芳香環（例えば、フェニルまたはナフチル）を意味する。好ましくは、アリール部分を有する基は、環内に5個～7個の炭素原子を有する単環である。非限定的な例には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントレニルが挙げられる。「ヘテロアリール」とは、1個～5個のヘテロ原子（これは、別個に、窒素、酸素または硫黄であり得る）を有し単環または二環を含む5員～13員の芳香環を意味する。好ましくは、ヘテロアリール部分を含有する基は、環内に5個～7個のメンバーを有する単環であり、この場合、その環メンバーの1個～2個は、窒素、酸素または硫黄から別個に選択される。ヘテロアリール基の非限定的な例には、例えば、ピリル、フリル、ピリジル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、ピリミジル、チエニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、チオフェニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフリル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリルおよびイソキサゾリルが挙げられる。アリール部分またはヘテロアリール部分を含有する基は、必要に応じて、以下で定義したように置換できるか、または非置換であり得る。アリールは、例えば、フェニルまたは置換フェニルであり得、この置換フェニルは、ハロゲン、OH、ORまたは低級アルキルで置換されている。

20

【0071】

「アラルキル」は、- R - Ar基を意味し、この場合、Arは、上で定義したアリールであり、そしてRは、1個～8個の炭素原子、好ましくは、1個～6個の炭素原子、さらに好ましくは、1個～4個の炭素原子を有するアルキル部分である。アラルキル基の例には、ベンジル、フェネチル、3 - フェニルプロピルおよび4 - フェニルブチルが挙げられる。「ビアラルキル」とは、- R - (- Ar) - Ar基を意味し、この場合、ArおよびRは、定義したとおりであり、そしてアルキル部分は、単一炭素原子または2個の異なる炭素原子上に2個のアリール基を有する。

30

【0072】

「任意の」または「必要に応じて」とは、引き続いて記述した事象または状況が起こり得るか起こり得ないこと、および記述がそれが起こらない場合を含むことを意味する。例えば、必要に応じて置換したフェニルとは、非置換フェニル、または一置換、二置換または三置換フェニルを意味し、この置換フェニルは、別個に、OH、COOH、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチルおよび/またはシアノで置換されている。

40

【0073】

「有効量」とは、特定の疾患、障害または副作用の症状を抑制、予防または治療するのに治療的に有効であり得る量の化合物を意味する。

【0074】

「薬学的に受容可能な」とは、適切な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または合理的な有益性/リスク比と釣り合った他の複雑な問題なしで、ヒトおよび動物の組織と接触するのに適当な化合物、物質、組成物および/または投薬形態を意味する。

50

## 【0075】

「組み合わせて」、「併用療法」および「配合生成物」とは、ある実施形態では、第一療法と本明細書中で使用される化合物とを患者に同時に投与することを意味する。組み合わせて投与されるとき、各成分は、異なる時点において、任意の順序で、同時または順次に投与できる。それゆえ、各成分は、所望の治療効果を与えるために、別々ではあるが十分に時間的に近くで投与できる。

## 【0076】

「投薬単位」とは、治療する特定の個体に対して単位投薬量として適した物理的に別個の単位を意味する。各単位は、必要な薬学的キャリアと共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含有できる。単位投薬形態に対する仕様は、(a) その活性化合物の独特の特性および達成すべき特定の治療効果、および (b) このような活性化合物を配合する当該技術分野で固有の限界により、決定できる。

10

## 【0077】

「それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドまたは同型結晶形状」とは、開示化合物の誘導体を意味し、ここで、その親化合物は、それらの酸または塩基を製造することにより、変性されている。それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドまたは同型結晶形状の例には、塩基性残部（例えば、アミン）の鉍酸塩または有機酸塩；酸性残部（例えば、カルボン酸）のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。それらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドまたは同型結晶形状には、例えば、非毒性無機酸または有機酸から形成された親化合物の通常の実用塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような通常の実用塩には、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など）から誘導されたもの；および有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸など）から調製された塩が挙げられる。これらの生理学的に受容可能な塩は、当該技術分野で公知の方法（例えば、その遊離アミン塩基を過剰の酸で水性アルコールに溶解するか、または遊離カルボン酸をアルカリ金属塩基（例えば、水酸化物）またはアミンで中和すること）により、調製される。

20

30

## 【0078】

本明細書全体にわたって記述した化合物は、代替形状で使用または調製できる。例えば、多くのアミノ含有化合物は、酸付加塩の形状で使用または調製できる。しばしば、このような塩は、その化合物の単離特性及び取り扱い性を改善する。例えば、その試薬、反応条件などに依存して、本明細書中で記述された化合物は、例えば、塩酸塩またはトリル酸塩として、使用または調製できる。同型結晶形状、全てのキラル形状およびラセミ形状、N-オキシド、水和物、溶媒和物および酸塩水和物もまた、本発明の組成物および方法の範囲内であると考慮される。

40

## 【0079】

ある種の酸性化合物または塩基性化合物は、双性イオンとして、存在できる。これらの化合物の全ての化合物（遊離酸、遊離塩基および双性イオンを含めて）は、本発明の組成物および方法の範囲内であると考慮される。アミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する化合物は、しばしば、それらの双性イオンと平衡状態で存在することが当該技術分野で周知である。それゆえ、例えば、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する本明細書全体にわたって記述された化合物のいずれかはまた、それらの対応する双性イオンの参照を含む。

## 【0080】

「患者」とは、動物（哺乳動物（好ましくは、ヒト）を含めて）を意味する。

50

## 【 0 0 8 1 】

「プロドラッグ」とは、所望の反応部位に達する活性種の量を最大にするように特に設計された化合物を意味し、これらは、所望の活性について、それ自体代表的に不活性であるか、または最小限に活性であるが、生体内変換を介して、生体活性代謝物に変換される。

## 【 0 0 8 2 】

「立体異性体」とは、同じ化学的構造を有するが原子または基の空間的配置に関して異なる化合物を意味する。

## 【 0 0 8 3 】

「N - オキシド」とは、ヘテロ原子環または四級アミンのいずれかの塩基性窒素原子が正の形式電荷を有する四級窒素および負の形式電荷を有する結合した酸素原子を与えるように酸化された化合物を意味する。

10

## 【 0 0 8 4 】

任意の構成または任意の式において任意の変数が1回より多く起こるとき、各出現例におけるその定義は、各他の出現例でのその定義とは無関係である。置換基および/または変数の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ、可能である。

## 【 0 0 8 5 】

( 処置の方法 )

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、内科療法に有用な生体アミンであり、続く生理学的機構および生化学的機構による生物学的活性を有することが示される。

20

## 【 0 0 8 6 】

( 1 ) チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、Gタンパク質共役型レセプター (GPCR) スーパーファミリー由来の、それらの同族レセプターの活性化を介して、迅速な反応 ( 「非ゲノム」効果 ) を媒介する。GPCRの例は、トレースアミンレセプター (TAR - 1) である。

## 【 0 0 8 7 】

( 2 ) チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、それらに対応するアミノ酸から酵素的経路によって合成される。この酵素的経路は、この群のシグナル伝達分子と共通のアリールエチルアミン下部構造を生成する重要な工程としての、アミノ酸の脱炭酸に関連する。

30

## 【 0 0 8 8 】

( 3 ) 非選択性酵素の芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ (AAD) は、ヒスタジン (histadine) のヒスタミンへの変換、および5 - ヒドロキシトリプトファンのセロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン) への変換をもまた触媒し、基質認識の重要な特性としてアラニンと連結する芳香族基を必要として、広範な種々の天然芳香族アミノ酸および合成芳香族アミノ酸の脱炭酸を触媒することが公知である。甲状腺ホルモン (例えば、T<sub>3</sub> および T<sub>4</sub>) ならびにより低いヨウ素化状態の代謝産物は、AADについての基質であるべきであり、アリールエチルアミン化合物 (例えば、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログ) を生じる。

## 【 0 0 8 9 】

( 5 ) チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの効力は、ラットトレースアミンレセプター (rTAR - 1)、ヒト胎性腎 (HEK) 細胞において非相同的に発現されるGタンパク質共役型レセプターへの結合によって、測定されている。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、用量依存の方法で、rTAR - 1発現HEK細胞において、cAMP蓄積を促進することが見出された。rTAR - 1の半最大値刺激 (half - maximal stimulation) (EC<sub>50</sub>) についての有効濃度の効力指数は、各化合物についての用量反応曲線から計算された。チロナミン系の効力のスペクトルは、ヨウ素原子の特定の数および配置が、臨界的様式で効力に影響することを実証する。3 - ヨードチロナミン (T<sub>1</sub>AM) は、最も強力なrTAR - 1アゴニスト (14 nMのEC<sub>50</sub>を有する) であり、3, 3' - ジヨードチロナミン (3, 3' - T<sub>2</sub>AM)、3, 5

40

50

- ジョードチロナミン (T<sub>2</sub>AM) および 3, 5, 3' - トリョードチロナミン (T<sub>3</sub>AM) が続く。チロナミン (T<sub>0</sub>AM) は、最も弱いアゴニストであり、131 nM の EC<sub>50</sub> を有する。

【0090】

(6) 最も強力な rTAR-1 アゴニストである T<sub>1</sub>AM は、天然に存在する生体アミンであり、液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) プロトコルを使用して、ラット、マウス、およびモルモットの脳抽出物において検出される。この方法によって、T<sub>1</sub>AM、T<sub>4</sub>AM、T<sub>3</sub>AM および T<sub>0</sub>AM が、天然に存在する生体アミンとして脳および他の組織において見出され得る。

【0091】

(7) T<sub>1</sub>AM のマウスへの腹腔内注射または脳内注射は、およそ 6.5 ~ 8 時間の期間の、およそ 38 からおよそ 29 へのその動物のコア体温の低下をもたらす。この期間に続いて、その動物における安定なコア体温の 38 へ完全に回復した。この動物の心拍数は、処置の期間を通じて一定に維持された。血圧は、体のコア体温の低下に伴って変動したが、体のコア体温の回復と同じ期間のうちに正常なレベルまで回復した。

【0092】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、哺乳動物被験体において体のコア体温を下げるために効果的である。さらに、実験は、哺乳動物被験体における心拍出量に対するチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの陽性変力効果を実証する。これらの効果としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：体温および代謝速度に対する中心効果ならびに末梢効果；種々の組織および平滑筋調製物（げっ歯動物/モルモットの回腸、精管、子宮（未妊娠および妊娠）を含む）の収縮/弛緩；心臓機能（変力効果および変時性効果）に対する薬物の直接の効果を調査する心臓をつるすアッセイ（hanging heart assay）；心筋；小血管および大血管；膵臓機能（例えば、インシュリン放出および血中グルコースレベル）；肝臓機能（グリカゴン）；腎臓機能（水収支）；種々のヒトまたは他の哺乳動物の組織抽出物（例えば、脳、膵臓、肝臓、腎臓、心臓）に関するチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ含有量の決定（LC/MS による）。

【0093】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、特定のアゴニストならびにアンタゴニスト効果を有するので、本明細書中に記載される化合物およびその化合物を含有する薬学的組成物はまた、これらの効果を有する。従って、本明細書中に記載される化合物およびその化合物を含有する薬学的組成物は、特定の方法（例えば、哺乳動物被験体の処置の方法、陽性変力効果を働かせる方法、およびコア体温を低下させる方法）に有用である。ヒト被験体における「コア体温」は、およそ 37 である。マウスにおける「コア体温」は、およそ 38 である。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、種々の組織で見出され得る生体アミンである。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログのアゴニストならびにアンタゴニストは、心臓、骨、脳、中枢神経系、末梢神経系、脂肪組織、肝臓、膵臓、腎臓および下垂体に対して生理学的効果を有し得る。

【0094】

その化合物およびこれらを含む薬学的組成物は、哺乳動物被験体の種々の組織および器官に影響する状態の処置に有用である。これらの組成物が作用し、特定の組織または器官において、ヨードチロナミンまたは甲状腺ホルモンの効果をアゴナイズまたはアンタゴナイズする。

【0095】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログのアゴニストまたはアンタゴニストは、合成され得る。一般的なチロナミン骨格の多くの化合物（すなわち、内側のフェニル環と塩基性窒素との間（Y 位および Z 位において）に 2 原子のリンカーを含む化合物）は、アゴニストであり得る。しかし、大きな基（例えば、どちらかのリンカー原子に結合された（Y 位および Z 位において）芳香族置換基）を含むこの分類の化合物は、アンタゴニストで

10

20

30

40

50

あり得る。あるいは、内側の芳香族環を塩基性窒素に連結させる2個を超える原子のリンカーを含む化合物はまた、アンタゴニストであり得る。特に、内側の芳香族環を塩基性窒素に連結させる3原子と7原子との間から成るリンカーを含む化合物は、アンタゴニストであり得る。

#### 【0096】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、全身の血管抵抗を低下させ、血液量を増加させ、そして心臓機能に対する陽性変力効果を働かせる。「陽性変力効果」は、心筋の収縮の力を増加させる。血液循環および心臓の両方に対するこれら陽性変力効果の組み合わせは、心拍出量の増加をもたらす。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、陽性変力効果を有し、心拍数を増加させるための変時性効果なしに心拍出量を増加させる。本組成物および方法において記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、心臓血管適用および外科的適用を有する。心臓血管適用としては、例えば、鬱血性心不全、心筋症、不整脈の処置、および急性脳卒中の管理が挙げられる。これらの組成物および方法は、アテローム性動脈硬化症または高血圧症を処置するために有用である。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含む組成物および方法は、心拍出量を増加させるために有効である一方、処置を受ける哺乳動物被験体において心拍数を減少させるか、または維持し、そして血圧を低下させるか、または維持する。

10

#### 【0097】

27歳と74歳との間の年齢の100人の中のおよそ2人は、心不全を有する。心不全は、年齢を経るにつれてより一般的になる。鬱血性心不全(CHF)は、心臓が効率的に血液を送り出す能力を失う障害である。CHFとは、心臓が、心臓に流入する血液の全てを送り出すことが出来ない状態であって、この状態は、体の組織の管および流体における血液の蓄積を引き起こす。CHFは、ほとんどの場合、慢性的な長期の状態であるにもかかわらず、突然進展し得ることもある。この状態は、心臓の右側、左側、または両側に影響し得る。心臓のポンプ輸送作用が失われるので、血液は、以下の体の他の領域に逆流し得る：肝臓、胃腸管および手足(右心不全)、肺(左心不全)。最も一般的な心不全の原因は、慢性心臓血管疾患、高血圧症、および冠状動脈疾患である。心不全の他の構造的な原因または機能的な原因としては、以下が挙げられる：心臓弁膜症、先天性心臓疾患、拡張型心筋症、肺疾患、または心臓腫瘍。

20

#### 【0098】

拡張型心筋症は、最も一般的な心筋症であり、心臓専門医によると全ての症例の90%を超える症例を構成すると言われる。症状は、しばしば次第に進展し、通常は右心不全、左心不全、または両方の心不全の症状を含む。拡張型心筋症は、心筋が弱まり、血液を効率的に送り出すことが出来ない障害である。心室の壁の筋肉は、正常な厚さ、増加した厚さまたは減少した厚さであり得るが、心室の直径は常に拡張されている。これは、肺、肝臓、および他の体の機構に影響する心臓機能の低下の原因になる。拡張型心筋症は、50を超える異なる疾患の結末を表す。拡張型心筋症の原因としては、フリートライヒ運動失調または筋緊張性ジストロフィー、心筋炎(心筋のウイルス感染)、アルコール症、冠状動脈疾患、心臓弁膜症などのような遺伝的障害が挙げられる。しかし、多くの患者において、原因は同定され得ず、これらの心筋症は、「特発性」とであると考えられる。特発性心筋症は、遺伝的に決定される可能性が高い。

30

40

#### 【0099】

本組成物および方法において記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、手術の間に投与され得、そして麻酔を誘発する。これら組成物および方法の心臓血管適用ならびに外科的適用としては、体のコア体温の低下、心拍数の低下、血圧の低下、出血の制御または減少、および創傷治癒が挙げられるが、これらに限定されない。治療適用は、特に小児患者に関連し得る。本発明の組成物および方法は、無痛(侵害受容および/または搔痒)のために有用であるか、または哺乳動物被験体において冬眠を誘発するために有用である。

#### 【0100】

50

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログのアンタゴニストは、心臓機能に対して陰性変力効果を有し得、心筋収縮の力の減少を引き起こす。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログのアンタゴニストは、全身性血管抵抗を生じて血液量を減少させ得、従って心拍出量を減少させる。本発明の組成物および方法は、開心術の間に使用され得る。この組成物および方法はまた、緊急の医療状況において使用され得、出血、ショック、および外傷性または緊急の医療適用の他の合併症を制御する。

【0101】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、哺乳動物被験体において鈍麻の状態を誘発し得る。鈍麻は、動物（例えば、哺乳動物または鳥種）によって示される代謝反応である。鈍麻は、生体の体温低下とその代謝速度が減少される一時的な生理学的状態を説明する。寒さおよび食物不足のストレスを避けるために動物が冬眠する場合、または過剰な暑さまたは乾燥を避けるために動物が夏眠する場合、動物は、鈍麻の状態であると言われ得る。日常の鈍麻は、いくらかの動物（例えば、鳥、げっ歯動物、ラットおよびマウス）で起こる。

10

【0102】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含む組成物および方法は、ミトコンドリアで起こる細胞下のカルシウムホメオスタシスの欠陥に関連する疾患を処置するために有用である。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、哺乳動物被験体の温度調節で役割を果たす。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、TAR1レセプターを活性化し、細胞内カルシウム放出および細胞外カルシウム放出に影響する。ミトコンドリアは、カルシウムホメオスタシスの維持に関与すると思われる細胞小器官であり、ミトコンドリアは、筋肉で起こる熱発生（甲状腺ホルモン感受性反応）の中心であるので、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、細胞のカルシウムホメオスタシスおよび温度調節に影響し得る。心臓に対するチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの迅速な効果としては、 $Na^+$ チャネル活性化 $Ca^{2+}$ ATPaseの活性化、単離された心筋細胞の収縮機能の増加、および拡張型心筋症（DCM）筋細胞の $\beta$ -アドレナリン作用性反応性の増加が挙げられるが、これらに限定されない。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、甲状腺ホルモンに対抗する方法で、電子伝達のミトコンドリア機能と直接的に共役し得る。

20

【0103】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含む組成物および方法は、ショック（哺乳動物被験体における出血性（循環血液量減少性）ショック、心臓性ショック、神経性ショック、および敗血症性ショックが挙げられるが、これらに限定されない）を処置するため、ならびに哺乳動物被験体における血液損失を減少させるために、有用である。ショックは、身体の器官および組織が血液の適切な流れを受け取らない医学的な緊急事態である。ショックは、器官および組織から酸素（血液中で運搬される）を奪い、老廃物の集積を放置する。ショックは、深刻な損傷または死さえも招き得る。ショック（循環血液量減少性ショック）の徴候は、不十分な末梢血流および交感神経性副腎（sympatheticoadrenal）活性過剰を示す。敗血症性ショックは、細菌および毒素の損傷を与える結果から生じる。この損傷を与える結果としては、心筋の不十分な機能、血管の直径の拡大、血圧の低下、血餅を引き起こす血液凝固系の活性化とその後の制御不可能な出血のリスク、急性呼吸促進症候群、肝不全、腎不全、および昏睡を引き起こす肺への損傷が挙げられる。ショック状態にある患者は、落ち着かず、不安で心配そうであるように見える。この落ち着きのなさは、感情鈍麻に変化し得る；この状況において、患者は眠そうに見える。しばらくして、未処置の場合かまたは血液損失が過小評価された場合、その患者は、寒気（chilly sensation）を訴え、その時点で感情鈍麻は、急速に昏睡へと進行する。最も一般的で重要な徴候は、以下である：血圧の変化（動脈血圧および静脈血圧が、低下する）、悪心、嘔吐、頻拍、および血管収縮（この場合、心拍出量の減少を補償するための努力である）。出血性ショックにおいて、心臓は、正常の5~8%と対比して総心拍出量の25%を受け得る。他の徴候としては、蒼白および寒冷皮膚（c

30

40

50

old skin)、頻呼吸および血液希釈のような全ての血液の変化、ホルモン変化、pH変化、または腎機能障害が挙げられる。患者のショックを処置するために、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含有する薬学的組成物が投与され、全身の血管抵抗を低下させ得、血液量を増加させ得、そして患者に対して心拍出量の増加を招く心臓機能に対する変力効果を働かせ得、加えて患者の基礎状態のための処置を提供する。

【0104】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログを含む組成物および方法は、新形成を処置するために有用である。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、体温を低下させて代謝速度を減少させる。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、その代謝速度を制限することによって、高速で増殖する新形成の処置に有効である。この方法および組成物は、処置を必要とする被験体の新形成を処置するために使用され得る。新形成としては、癌腫（特に、膀胱、乳房、子宮頸部、結腸、頭、腎臓、肺、首、卵巣、前立腺、および胃の癌腫）；リンパ性白血病（特に、急性リンパ芽球性白血病および慢性リンパ性白血病）；骨髄性白血病（特に、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、および慢性骨髄性白血病）；悪性リンパ腫（特に、パーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）；悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；肉腫（特に、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポージ肉腫、脂肪肉腫、末梢神経上皮腫、および滑膜肉腫）；ならびに、新形成の混合された型（特に、癌肉腫およびホジキン病）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0105】

本組成物および方法に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、例えば、子宮収縮および/または産前または産後の出血を制御するため、ならびに疾患または損傷の結果としての血液損失を制御するために、有用である。

20

【0106】

本組成物および方法に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、例えば、熱を処置するための解熱剤として、または熱射病、閉経に関するのぼせ、抗駆虫薬飲用（水収支）行動に関するのぼせ、雄の繁殖能に関するのぼせ、または雌の繁殖能に関連するのぼせを処置するために有用である。熱または熱射痛は、被験体のコア体温の上昇を招く。

【0107】

本組成物および方法に記載のチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、例えば、膵臓機能に関連する疾患（インシュリンに関する局面および非インシュリンに関連する局面を含む）を処置するために有用である。本組成物および方法は、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖症、低血糖症、腸の運動性の促進もしくは減少、または肥満症を処置するため、ならびに上昇したコレステロール/LDLレベルがまたは異常なコレステロール/LDLレベルを低下させるために有用である。

30

【0108】

本組成物および方法に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、例えば、腎不全または肝硬変に関連する疾患を処置するために有用である。

【0109】

本組成物および方法は、糖尿病または肥満症を処置するために有用である。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、褐色脂肪組織および白色脂肪組織の発生および機能において、一定の役割を果たす。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、褐色脂肪組織の発生の要因を調節して、順応性の熱発生を増加させ得る（例えば、基礎的な酸素消費量、脂肪貯蔵、脂質生成、および脂肪分解を調整し得る）。

40

【0110】

本組成物および方法に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、例えば、甲状腺代謝産物の調整に有用であり、甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症に関連する疾患を処置するために有用である。この組成物および方法は、甲状腺機能亢進症によってリスクが増加される骨粗鬆症の処置に有用である。この組成物および方法は、クレチン病の処置および/または阻害に有用である。この組成物および方法は、ホルモン状態

50

を調節するために、ならびにカテコールアミンレセプター（例えば、ドーパミンに対するレセプター、ノルアドレナリンに対するレセプター、アドレナリンに対するレセプター）における生理学的拮抗作用／アゴニズムに有用である。

【0111】

本組成物および方法に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、哺乳動物被験体の心臓循環器系に影響するので、無症状性甲状腺機能不全を処置するために有用である。無症状性甲状腺機能低下症または無症状性甲状腺機能亢進症は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの生理学的効果であり得る。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの活性は、哺乳動物被験体の心臓もしくは循環器系の中でアップレギュレートされるか、またはダウンレギュレートされる。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログのアゴニストまたはアントゴニストは、無症状性甲状腺機能低下症または無症状性甲状腺機能亢進症を処置するための治療組成物として有用である。

10

【0112】

無症状性甲状腺機能低下症は、安静時の正常に機能しない左心室の拡張機能、努力に対する収縮期機能不全、ならびにアテローム性動脈硬化症および心筋梗塞についてのリスクの増大に関連する。無症状性甲状腺機能亢進症は、心拍数の増加、心房性不整脈、辺縁の求心性リモデリング（marginal concentric remodeling）での左心室の大きさの増加、正常に機能しない心室の弛緩、運動性能の低下、および心臓血管死についてのリスクの増加に関連する。例えば、Biondiら、Ann Intern Med、2002、137：904-914を参照のこと。このような異常は、チロナミン誘導体またはチロナミンアナログのアゴニストの治療薬学的組成物での処置によって（無症状性甲状腺機能低下症を処置するため）、またはチロナミン誘導体またはチロナミンアナログのアントゴニストの治療薬学的組成物での処置によって（無症状性甲状腺機能亢進症を処置するため）逆転にされ得る。

20

【0113】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、正常な骨の増殖および発達に影響し得る。子供において、甲状腺機能低下症は、低い身長および骨端の遅れた閉鎖の原因になり得る。チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、血清中で種々の骨マーカーの発現に影響し得、骨の形成と吸収との両方の変化を反映する。骨芽細胞と破骨細胞との両方の活性は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログによって刺激され得る。実際、甲状腺機能亢進患者での骨吸収の増加と共役するカルシウム沈着および骨形成の増強が存在する。加えて、類骨の形成と引き続く鉱化作用との間の時間間隔は、短縮される。これら骨細胞の正味の効果は、甲状腺機能亢進症における骨吸収および海綿質の厚さの損失である。甲状腺機能亢進患者の皮質骨における著しい孔の増加および皮質の厚さの減少もまた、存在する。これらの効果は、骨粗鬆症および骨折の増加を引き起こし得る。本組成物および方法に記載のチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、骨粗鬆症を処置し、骨の損失の効果を逆転するために有用である。

30

【0114】

本組成物および方法に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、例えば、心理学的障害または精神生理学的障害（例えば、摂食行動、飢餓、摂食障害、不安、不眠症、片頭痛、および睡眠障害の調節）を処置するために有用である。本組成物および方法は、例えば、発作、癲癇、双極性障害、鬱病、注意欠陥障害／機能亢進障害、および精神分裂病を処置するために有用である。

40

【0115】

本発明の組成物および方法は、例えば、鎮静を促進するためか、または認識強化；記憶強化、抗攻撃性薬（anti aggression）、抗精神病薬、鎮痙薬、抗振せん剤（antitremor）、抗鬱薬、不眠症、季節性感情障害、三環式抗鬱薬作用の増強もしくは緩和（dampening）、抗痙攣薬（antiepileptic）／抗発作薬、気分変更物質（mood modifier）または気分強化剤、および心理学的解離性障害を処置するために有用である。

50

## 【0116】

本組成物および方法は、例えば、胃食道逆流性疾患（GERD）、下痢止め、および他の疾患（胃腸の運動性に関与する）を処置するため、ぜん息の処置、抗ヒスタミン剤としての使用のため、そして未制御な細胞増殖および分化に関連する悪性疾患、ならびに腫瘍の血管新生の増加の処置のために有用である。

## 【0117】

（チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの検出）

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、当業者に周知の多くの手段いずれかによって、検出および定量化され得る。これらの手段としては、分析的な生化学的方法（例えば、電気泳動、キャピラリー電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、質量分析、薄層クロマトグラフィー（TLC）、ハイパーディフュージョン（hyperdiffusion）クロマトグラフィーなど）または種々の免疫学的方法（例えば、流体沈降反応またはゲル沈降反応、免疫拡散（一重または二重）、免疫電気泳動、ラジオイムノアッセイ（RIA）、酵素結合イムノソルベントアッセイ（ELISA）、免疫蛍光アッセイ、ウェスタンブロッティングなど）が挙げられる。

10

## 【0118】

一実施形態において、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、ELISAアッセイのような免疫アッセイ（例えば、Crowther, John R. ELISA Theory and Practice. Humana Press: New Jersey, 1995を参照のこと）を使用して検出される。「免疫アッセイ」は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログに特異的に結合する抗体を利用するアッセイである。

20

## 【0119】

（チロナミン誘導体に対する抗体およびアナログに対する抗体）

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログ（例えば、3-ヨードチロナミン（T<sub>1</sub>AM））に特異的に反応するポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体またはヒト化抗体は、例えばラジオイムノアッセイによって、および免疫細胞学によって、初代細胞および不死化細胞株中で、インビトロでならびにインビボでの組織および生物学的流体においてチロナミン誘導体ならびにチロナミンアナログの存在を決定するために、有用である。

30

## 【0120】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログと特異的に反応するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を生成する方法は、当業者に公知である（例えば、Coligan, Current Protocols in Immunology, 1991; HarlowおよびLane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988; Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 第2版 1986; ならびにKohlerおよびMilstein, Nature 256: 495-497, 1975を参照のこと）。このような技術としては、ファージまたは類似のベクターにおける組み換え抗体のライブラリーからの抗体の選択による抗体調製、ならびにウサギまたはマウスを免疫化することによるポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の調製（例えば、Huseら, Science 246: 1275-1281, 1989; Wardら, Nature 341: 544-546, 1989を参照のこと）が挙げられる。このような抗体は、治療適用および診断適用のために（例えば、鬱血性心不全の処置および/または検出において）使用され得る。

40

## 【0121】

多数のチロナミン誘導体およびチロナミンアナログ（例えば、3-ヨードチロナミン（T<sub>1</sub>AM）、3,3'-ジヨードチロナミン（3,3'-T<sub>2</sub>AM）、3,5-ジヨードチロナミン（T<sub>2</sub>AM）、または3,5,3'-トリヨードチロナミン（T<sub>3</sub>AM））は、ヨードチロナミンに特異的に反応性な抗体を生成するために使用され得る。合成のチロ

50

ナミン誘導体およびチロナミンアナログまたは天然に存在するチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、純粋形態または不純形態のどちらかで使用され得る。次いで、この生成物は、抗体を生成することが可能な動物に注射される。モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体のどちらかが、タンパク質を測定するための免疫アッセイにおいて後に使用するために産生され得る。

#### 【0122】

ポリクローナル抗体を生成する方法は、当業者に公知である。近交系のマウス（例えば、BALB/Cマウス）またはウサギは、標準的なアジュバント（例えば、 Freund アジュバント）、および標準的免疫化プロトコルを使用して、タンパク質で免疫化される。免疫原調製物に対するその動物の免疫応答は、試験血液を採取し、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログに対する反応性の力価を決定することによってモニタリングされる。免疫原に対する適切に高い力価の抗体が得られる場合、その動物から血液が収集され、抗血清が調製される。所望される場合、タンパク質に反応性の抗体を濃縮するための抗血清のさらなる分画が行われ得る（HarlowおよびLane（前出）を参照のこと）。

10

#### 【0123】

モノクローナル抗体は、当業者によく知られている種々の技術によって得られ得る。手短には、所望の抗原で免疫化された動物由来の脾臓細胞が、一般に骨髄腫細胞との融合によって不死化される（KohlerおよびMilstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519, 1976を参照のこと）。不死化の代替的な方法としては、エプスタインバーウイルス、癌遺伝子、またはレトロウイルスを用いる形質転換、あるいは当該分野で周知の他の方法が挙げられる。単一的不死化細胞から生じるコロニーは、抗原に対する所望の特異性および親和性の抗体の生成についてスクリーニングされ、このような細胞によって生成されるモノクローナル抗体の収率は、種々の技術（脊椎動物宿主の腹腔腔への注射を含む）によって増強され得る。あるいは、一般的プロトコル（Huseら, Science 246: 1275-1281 (1989)によって概説される）に従って、ヒトB細胞由来のDNAライブラリーをスクリーニングすることによって、モノクローナル抗体またはその結合フラグメントをコードするDNA配列を単離し得る。

20

#### 【0124】

モノクローナル抗体およびポリクローナル血清は、収集され、免疫アッセイ（例えば、固体支持体上に固定された免疫原での固相免疫アッセイ）において免疫原に対する力価を測定される。代表的には、 $10^4$ 以上の力価を有するポリクローナル抗血清が選択され、競合的結合免疫アッセイを使用して、他のアミンまたは他の生物由来の他の関連アミンに対してさえ、それらの交叉反応性について試験される。特異的なポリクローナル抗血清およびモノクローナル抗体は、通常少なくとも約0.1 mMの $K_d$ で、より通常は少なくとも約1  $\mu$ Mで、好ましくは少なくとも約0.1  $\mu$ Mまたはそれ以上で、そして最も好ましくは0.01  $\mu$ Mまたはそれ以上で結合する。

30

#### 【0125】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログに対する特異的抗体が一旦利用可能になると、ヨードチロナミンは、種々の免疫アッセイの方法によって検出され得る。免疫学的手順および免疫アッセイの手順の概説については、Basic and Clinical Immunology（StitesおよびTerr編, 第7版 1991）を参照のこと。さらに、本明細書中に記載される免疫アッセイは、いくつかの構成のいずれかにおいて実施され得、これらの構成は、Enzyme Immunoassay（Maggió, 編, 1980）；ならびにHarlowおよびLane（前出）において広く概説される。

40

#### 【0126】

（キメラ抗体およびヒト化抗体）

キメラ抗体およびヒト化抗体は、キメラ抗体もしくはヒト化抗体の構築のための開始材料を提供するマウス抗体または他の非ヒト抗体と同じかまたは類似する、結合特異性およ

50

び結合親和性を有する。いくつかのキメラ抗体またはヒト化抗体は、マウスの2倍、5倍、または10倍の範囲内の親和性を有する。キメラ抗体は、その軽鎖および重鎖が、代表的には遺伝子工学によって、異なる種に属する免疫グロブリン遺伝子セグメントから構築される、抗体である。例えば、マウスモノクローナル抗体由来の遺伝子の可変(V)セグメントは、ヒト定常(C)セグメント(例えば、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、およびIgG<sub>4</sub>)に接続され得る。従って、代表的なキメラ抗体は、マウス抗体由来のVドメインまたは抗原結合ドメインと、ヒト抗体由来のCドメインまたはエフェクタードメインとからなる、ハイブリッドタンパク質である。

#### 【0127】

ヒト化抗体は、ヒト抗体(アクセプター抗体と称される)に実質的に由来する可変領域フレームワーク残基および非ヒト抗体(例えば、マウス抗体(ドナー免疫グロブリンと呼ばれる))に実質的に由来する相補性決定領域を有する。Queenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-33、1989、ならびにWO 90/07861、米国特許第5,693,762号、同第5,693,761号、同第5,585,089号、同第5,530,101号およびWinter、米国特許第5,225,539を参照のこと。これらのそれぞれは、全ての目的のためにその全体において参考として本明細書中に援用される。定常領域はまた、存在する場合、実質的にヒト免疫グロブリン由来であるか、または完全にヒト免疫グロブリン由来である。ヒト可変ドメインは、通常はヒト抗体から選択される。ヒト抗体のフレームワーク配列は、CDRが由来したマウス可変領域ドメインと高い程度の配列同一性を示す。重鎖および軽鎖の可変領域フレームワーク残基は、同じヒト抗体配列または異なるヒト抗体配列に由来し得る。ヒト抗体配列は、天然に存在するヒト抗体の配列であり得るか、またはいくつかのヒト抗体のコンセンサス配列であり得る。本明細書中に参考として援用される、Caterら、WO 92/22653を参照のこと。ヒト可変領域フレームワーク残基由来の特定のアミノ酸は、CDR立体構造および/または抗原への結合に対して起こりうるそれらのアミノ酸の影響に基づいて、置換について選択される。このような可能な影響の調査は、モデリング、特定の位置におけるアミノ酸の特性の試験、または特定のアミノ酸の置換もしくは変異誘発の効果の経験的観察による。

#### 【0128】

例えば、アミノ酸が、マウス可変領域フレームワーク残基と、選択されるヒト可変領域フレームワーク残基との間で異なる場合、ヒトフレームワークアミノ酸は、通常は、そのアミノ酸が合理的に:(1)直接的に抗体と非共有結合する、(2)CDR領域に隣接する、(3)別な方法でCDR領域と相互作用する(例えば、アミノ酸が、CDR領域の約6の範囲内である)、または(4)V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub>界面に関連すると予想される場合、そのアミノ酸は、マウス抗体由来の等価なフレームワークアミノ酸によって置換されるべきである。

#### 【0129】

置換についての他の候補は、その位置におけるヒト免疫グロブリンにとって異常なアクセプターヒトフレームワークアミノ酸である。これらのアミノ酸は、ドナー抗体の等しい位置由来のアミノ酸か、またはより代表的なヒト免疫グロブリンの等しい位置由来のアミノ酸で、置換され得る。置換についての他の候補は、その位置におけるヒト免疫グロブリンにとって異常なアクセプターヒトフレームワークアミノ酸である。ヒト化免疫グロブリンの可変領域フレームワークは、ヒト可変領域フレームワーク配列またはそのような配列のコンセンサス配列に対して、通常少なくとも85%の配列同一性を示す。

#### 【0130】

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログに対するヒト抗体は、種々の技術によって産生され得る。いくつかのヒト抗体は、競合的結合実験、または別の方法によって、特定のマウス抗体と同じエピトープ特異性を有するよう選択される。ヒト抗体はまた、免疫原としてのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログのフラグメントのみを使用して、特定のエピトープ特異性についてスクリーニングされ得る。一つの技術は、例示的な細胞融

10

20

30

40

50

合パートナー (SPAZ-4) を利用し得るトリオーマ (trioma) 方法論であり、このアプローチでの使用については、Oestbergら、Hybridoma 2:361-67、1983; Oestberg、米国特許第4,634,664号; およびEnglemanら、米国特許第4,634,666号によって記載されている。これらのそれぞれは、全ての目的についてその全体で参考として援用される。第二の技術において、チロニン誘導体およびチロニンアナログに対するヒト抗体はまた、議論されるようなヒト免疫グロブリン座の少なくとも一つのセグメントをコードする導入遺伝子を有する非ヒトトランスジェニック哺乳動物から生成され得る。通常、このようなトランスジェニック哺乳動物の内因性免疫グロブリン座は、機能的に不活性化されている。好ましくは、ヒト免疫グロブリン座のセグメントは、重鎖および軽鎖の構成要素の再編成されていない配列を含む。ヒト抗チロニン誘導体およびヒト化チロニンアナログを得るためのさらなるアプローチは、一般的プロトコル (本明細書中に参考として援用されるHuseら、Science 246:1275-81, 1989によって概説される) に従って、ヒトB細胞由来のDNAライブラリーをスクリーニングすることである。Huseによって記載されるプロトコルは、ファージディスプレイ技術と組み合わせて、より効率的になる。例えば、Dowerら、WO 91/17271およびMcCaffertyら、WO 92/01047、米国特許第5,877,218号、同第5,871,907号、同第5,858,657号、同第5,837,242号、同第5,733,743号および同第5,565,332号、同第5,969,108号、同第6,172,197号 (これらのそれぞれは、全ての目的についてその全体で参考として援用される) を参照のこと。特定のリガンドに結合する抗体または他のタンパク質を選択および標識するための追加の方法は、米国特許第5,994,519号および同第6,180,336号によって記載され、それぞれは本明細書中に参考として援用される。キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体の重鎖ならびに軽鎖の変領域は、ヒト定常領域の少なくとも一部分に結合され得る。定常領域の選択は、部分的に、抗体依存性補体媒介性毒性および/または細胞媒介性毒性が所望されるかどうかに依存する。キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体は、代表的には組み換え発現によって生成される。組み換えポリヌクレオチド構築物は、代表的に、抗体鎖のコード配列 (天然に関連するプロモーター領域または異種プロモーター領域を含む) に作動可能に連結している発現制御配列を含む。

10

20

30

#### 【0131】

(免疫学的結合アッセイ)

チロニン誘導体およびチロニンアナログは、任意の多くの十分に認められた免疫学的結合アッセイ (例えば、米国特許第4,366,241号; 同第4,376,110号; 同第4,517,288号; および同第4,837,168号を参照のこと) を使用して検出および/または定量され得る。一般的な免疫アッセイの概説については、Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology, 第37巻 (Asai, 編 1993); Basic and Clinical Immunology (StitesおよびTerr, 編, 第7版 1991) もまた参照のこと。

40

#### 【0132】

免疫アッセイは、代表的に、直接的または間接的な標識剤を使用して、抗体および抗原によって形成される複合体を標識する。標識剤は、それ自身、抗体/抗原複合体を含む部分の一つ (すなわち、直接的な標識剤) であり得る。従って、標識剤は、標識されたチロニン誘導体およびチロニンアナログまたは標識された抗ヨードチロニン抗体であり得る。あるいは、標識剤は、第3の部分 (例えば、抗体/ヨードチロニン複合体に特異的に結合する二次抗体 (二次抗体は、代表的に、一次抗体が由来する種の抗体に特異的である)) であり得る。免疫グロブリン定常領域を特異的に結合する能力を有する他のタンパク質 (例えば、プロテインAまたはプロテインG) もまた、標識剤として使用され得る。これらのタンパク質は、種々の種由来の免疫グロブリン定常領域との強い非免疫原性の反応性を示す (例えば、Kronvalら, J. Immunol. 111:1401-1

50

406, 1973; Akerstromら, J. Immunol. 135: 2589-2542, 1985を参照のこと)。この標識剤は、検出可能な部分（例えば、ビオチン）で改変され得、その検出可能な部分に別の分子（例えば、ストレプトアビジン）が特異的に結合し得る。種々の検出可能な部分が、当業者に周知である。

#### 【0133】

アッセイの間中、試薬をそれぞれ合わせた後に、インキュベーションおよび/または洗浄工程が必要とされ得る。インキュベーション工程は、約5秒～数時間まで異なり得、必要に応じて約5分～約24時間まで異なり得る。しかし、インキュベーション時間は、アッセイフォーマット、抗原、溶液の体積、濃度などに依存する。通常、これらのアッセイは、周囲温度で実施され得る一方、例えば10～40の範囲の温度で行われ得る。

10

#### 【0134】

非競合性アッセイフォーマット：サンプル中のチロナミン誘導体およびチロナミンアナログを検出するための免疫アッセイは、競合的か、または非競合的のどちらかであり得る。非競合的免疫アッセイは、直接的に測定される量の抗原でのアッセイである。一つの好ましい「サンドイッチ」アッセイにおいて、例えば、抗ヨードチロナミン抗体は、固定される固体基質に直接的に結合され得る。次いでこれらの固定化抗体は、試験サンプル中に存在するチロナミン誘導体およびチロナミンアナログを捕らえる。従って、固定化されたヨードチロナミンは、標識剤（例えば、標識を有する第二のヨードチロナミン抗体）によって結合される。あるいは、第二の抗体は、標識を欠き得るが、しかし代わりに、第二の抗体が由来する種の抗体に特異的な標識された第三の抗体によって結合され得る。この第二の抗体または第三の抗体は、代表的には、別の分子（例えば、ストレプトアビジン）が特異的に結合する検出可能な部分（例えば、ビオチン）で改変され、検出可能な部分を提供する。

20

#### 【0135】

競合的アッセイフォーマット：競合的アッセイにおいて、サンプル中に存在するチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの量は、例えば、サンプル中に存在するヨードチロナミンによって抗ヨードチロナミン抗体から置き換えられる（または競合して出される）、添加した（外因性）ヨードチロナミンの量を測定することによる。例えば、公知の量の標識されたヨードチロナミンは、サンプルに添加され、次いでサンプルは、抗ヨードチロナミン抗体と接触される。抗体に結合される標識されたヨードチロナミンの量は、サンプル中に存在するヨードチロナミンの濃度に反比例する。一実施形態において、抗体は、固体基質上に固定化される。抗体に結合されるヨードチロナミンの量は、ヨードチロナミン/抗体複合体中に存在するヨードチロナミンの量を測定することによってか、または、あるいは残っている複合体化していないヨードチロナミンの量を測定することによってのどちらかで決定され得る。ヨードチロナミンの量は、標識されたヨードチロナミン分子を提供することによって検出され得る。

30

#### 【0136】

ハプテン阻害アッセイは、別の競合的アッセイである。ハプテンは、一般的にキャリアタンパク質（例えば、KLHまたはBSA）と結合体化される。このアッセイにおいて、公知のチロナミン誘導体またはチロナミンアナログは、固体基質上に固定化される。公知の量の抗ヨードチロナミン抗体がサンプルに添加され、次いでこのサンプルは、固定化されたヨードチロナミンと接触される。公知の固定化されたヨードチロナミンに結合される、抗ヨードチロナミン抗体の量は、サンプル中に存在するヨードチロナミンの量に反比例する。同様に、固定化された抗体の量は、固定化された抗体の画分または溶液に残っている抗体の画分のどちらかを検出することによって検出され得る。検出は、抗体が標識される場合直接であり得、また上に記載のように抗体に特異的に結合する標識される部分の次の添加によって間接的であり得る。

40

#### 【0137】

他のアッセイフォーマット：リボソーム免疫アッセイ（LIA）は、特異的な分子（例えば、抗体）を結合するよう設計されたリボソームを使用し、カプセル化された試薬また

50

はマーカーを放出する。次いで、放出された化学物質は、標準的技術に従って検出される (Monroe's, Amer. Clin. Prod. Rev. 5: 34-41, 1986 を参照のこと)。

【0138】

非特異的結合の減少：当業者は、免疫アッセイにおいて非特異的結合を最小化することがしばしば所望されることを理解する。特に、そのアッセイが、固体基板上に固定化される抗原または抗体を含む場合、基板に対する非特異的結合の量を最小化することが所望される。このような非特異的結合を減少させる手段は、当業者に周知である。代表的には、この技術は、基板をタンパク質性の組成物でコーティングする工程を含む。特に、タンパク質構成要素（例えば、ウシ血清アルブミン (BSA)、脱脂粉乳、およびゼラチン）が広く使用される。ここで、粉乳が最も好ましい。

10

【0139】

検出のための標識：アッセイにおいて使用される特定の標識または検出可能な基は、アッセイで使用される抗体の特異的結合を顕著に干渉しない限り、重要な局面ではない。この検出可能な基は、検出可能な物理的特性または化学的特性を有する任意の物質であり得る。このような検出可能な標識は、免疫アッセイの分野において十分に開発されており、一般に、このような方法で有用なほとんどの任意の標識が、適用され得る。従って、標識は、分光学的手段、光化学的手段、生化学的手段、免疫化学的手段、電気的手段、光学的手段または化学的手段によって検出可能な任意の組成物であり得る。有用な標識としては、磁性ビーズ（例えば、DYNABEADS<sup>TM</sup>）、蛍光性色素（例えば、フルオレセインイソチオシアネート、Texas red、ローダミンなど）、放射性標識（例えば、<sup>3</sup>H、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>S、<sup>14</sup>C、または<sup>32</sup>P）、酵素（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼおよびELISAで共通に使用される他の酵素）、およびコロイド金、有色ガラスビーズまたは有色プラスチックビーズのような比色分析の標識（例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど）が挙げられる。

20

【0140】

この標識は、当該分野で周知の方法に従うアッセイの所望の構成要素に直接的にか、または間接的に結合され得る。上に示されるように、広範な種々の標識が使用され得る。標識の選択は、必要とされる感受性、化合物との結合の容易さ、安定性要求、利用可能な計測器、および使い捨ての設備 (disposal provision) に依存する。使用され得る種々の標識またはシグナル生成系の概説については、米国特許第4,391,904号を参照のこと。

30

【0141】

標識を検出する手段は、当業者に周知である。従って、例えば、標識が放射性標識の場合、検出のための手段としては、オートラジオグラフィーの場合、シンチレーションカウンターまたは写真用フィルムが挙げられる。標識が蛍光性標識の場合、標識は、適切な波長の光で蛍光色素を励起し、その結果の蛍光を検出することによって検出され得る。蛍光は、写真用フィルムを用いて、電気的検出器（例えば、電荷結合素子 (CCD) または光電子増倍など）の使用によって視覚的に検出され得る。同様に、酵素的標識は、酵素のための適切な基質を提供し、その結果の反応生成物を検出することによって検出され得る。最後に、比色分析標識は、単に標識に関連する色を観察することによって検出され得る。従って、種々のディップスティックアッセイにおいて、結合された金はしばしばピンク色に見え、他方種々の結合体化されたビーズは、ビーズの色に見える。

40

【0142】

いくつかのアッセイフォーマットは、標識された構成要素の使用を必要としない。例えば、凝集アッセイは、標的抗体の存在を検出するために使用され得る。この場合において、抗原でコーティングされた粒子は、標的抗体を含むサンプルによって凝集される。このフォーマットにおいて、標識される必要がある構成要素はなく、標的抗体の存在は、単なる視覚的な点検によって検出される。

【0143】

50

(薬学的組成物)

本発明の組成物および方法で有用なチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、ヒトの患者にそのまま投与できるか、またはそれらの立体異性体、プロドラッグ、薬学的に受容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸塩水和物、N-オキシドもしくは同型結晶形状の形状で投与できるか、または薬学的組成物の形状(この場合、その化合物は、治療有効量(例えば、心臓病または鬱血性心不全)で、適当なキャリアまたは賦形剤と混合される)で投与できる。

【0144】

(投与経路)

本明細書中で記述したチロナミン誘導体およびチロナミンアナログおよび薬学的組成物は、種々の経路で投与できる。適当な投与経路には、例えば、経口投与、直腸投与または経粘膜投与；非経口的送達(筋肉内注射、皮下注射、髄内注射だけでなく、くも膜下腔内注射、直接脳室内注射、静脈内注射、腹腔内注射、脊髄注射、硬膜外注射、鼻腔内注射または眼内注射を含めて)を挙げることができる。あるいは、しばしば、蓄積処方または徐放処方で、例えば、この化合物を被験体に直接注射することにより、全身様式よりもむしろ局所様式で、この化合物を投与できる。さらに、標的化薬物送達系(例えば、リボソーム被覆ベシクル)で、この化合物を投与できる。これらのリボソームは、特別の組織により、選択的に標的化または吸収できる。さらに他の実施形態では、本明細書中で記述したチロナミン誘導体およびチロナミンアナログおよび薬学的組成物は、経口的に投与される。

10

20

【0145】

(組成物/処方)

本明細書中で記述した薬学的組成物は、その自体公知の様式(例えば、通常混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、すり潰し、乳化、カプセル化、包括または凍結乾燥プロセス)により、製造できる。本明細書中で記述したようにして使用する薬学的組成物は、1種またはそれ以上の生理学的に受容可能なキャリア(これは、賦形剤および補助剤を含有し、それらは、これらの活性化合物を薬学的に使用できる調製物に加工し易くする)を使用して、通常の様式で処方できる。適当な処方、選択する投与経路に依存している。注射には、これらの試薬は、例えば、生理学的に相溶性の緩衝液(例えば、ハンクス液、リンゲル液または生理食塩水)中にて、水溶液で処方できる。経粘膜投与には、その処方では、浸透すべき障壁に適当な浸透剤が使用される。このような浸透剤は、一般に、当該技術分野で公知である。経口投与には、これらの化合物は、当該技術分野で周知の薬学的に受容可能なキャリアと混ぜ合わせるにより、容易に処方できる。このようなキャリアは、これらの化合物を、治療する患者による経口摂取のために、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして処方できる。経口用途のための薬学的調製物は、これらの化合物を固体賦形剤と混合すること、必要に応じて、得られた混合物を粉碎すること、および適当な補助剤(もし望ましいなら)を添加した後、その顆粒混合物を処理して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、得ることができる。

30

【0146】

適当な賦形剤には、特に、充填剤(例えば、糖類(例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含めて)；セルロース調製物(例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドン(PVP))がある。もし望ましいなら、崩壊剤(例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩(例えば、アルギン酸ナトリウム))が添加できる。糖衣錠コアは、適当な被覆を備えている。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用でき、これは、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。識別のために、または活性化合物用量の組合せを特性付けるために、これらの錠剤または糖衣錠被覆に

40

50

は、染料または顔料が添加できる。

【0147】

経口的に使用できる他の薬学的調製物には、ゼラチンから製造したプッシュ-フィット (push-fit) カプセルだけでなく、ゼラチンおよび可塑剤 (例えば、グリセロールまたはソルビトール) から製造した軟質密封カプセルが挙げられる。このプッシュ-フィットカプセルは、充填剤 (例えば、ラクトース)、結合剤 (例えば、デンプン) および/または潤滑剤 (例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム) および必要に応じて安定剤と混合され得る顆粒の形状で、これらの活性化合物を含有できる。軟質カプセルでは、これらの活性化合物は、好ましくは、適当な液体 (例えば、脂肪油または液状パラフィン) に溶解または懸濁される。それに加えて、安定剤を加えることができる。経口投与用の全ての処方は、このような投与に適当な投薬形態であるべきである。舌下投与には、これらの組成物は、通常の様式で処方された錠剤、薬用ドロップなどの形状をとることができる。吸入により投与するためには、使用する化合物は、好都合には、適当な推進薬 (例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガス) を使用して、加圧バックに由来のエアロゾルスプレーまたは噴霧器の形状で、送達される。加圧エアロゾルの場合、その投薬単位は、計量した量を送達するバルブを設けることにより、決定できる。例えば、吸入器または注入器で使用するゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、この化合物の粉末混合物および適当な粉末ベース (例えば、ラクトースまたはデンプン) を含有させて処方できる。

10

【0148】

これらの化合物は、注射 (例えば、薬物適用量一回分の注射) または連続注入による非経口投与用に処方できる。注射用の処方は、防腐剤を加えて、単位投薬形態 (例えば、アンプル) または複数用量容器で、提示できる。これらの組成物は、油性または水性ビヒクル中での懸濁液、溶液または乳濁液のような形態をとることができ、また、処方化剤 (例えば、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤) を含有できる。非経口投与に適当な処方には、これらの活性化合物の水溶性形状での水溶液が挙げられる。それに加えて、これらの活性化合物の懸濁液は、適当な油性注射懸濁液として、調製できる。適当な親油性溶媒またはビヒクルには、脂肪油 (例えば、ゴマ油) または合成脂肪酸エステル (例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドまたはリポソーム) が挙げられる。水性注射懸濁液は、その懸濁液の粘度を高める物質を含有でき、これらには、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランが挙げられる。必要に応じて、この懸濁液はまた、安定剤、またはその化合物の溶解性を高めて高濃度溶液を調製可能にする試薬を含有できる。あるいは、その活性成分は、使用前、適当な媒体 (例えば、無菌の発熱物質がない水) を使って構成するために、粉末形状であり得る。

20

30

【0149】

これらの化合物はまた、直腸組成物 (例えば、坐剤または保持浣腸剤 (これは、例えば、通常坐剤ベース (例えば、ココアバターまたは他のグリセリドを含有する)) で処方できる。先に記述した処方に加えて、これらの化合物はまた、蓄積調製物として処方できる。このような長期にわたって作用する処方、移植 (例えば、皮下または筋肉内)、筋肉内注射により、投与できる。それゆえ、例えば、これらの化合物は、適当な高分子材料または疎水性材料 (例えば、適当なオイル中の乳濁液として) またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導體 (例えば、難溶性塩) と共に処方できる。

40

【0150】

疎水性化合物に適当な薬学的キャリアは、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機重合体および水相を含有する共溶媒系である。この共溶媒系は、VPD共溶媒系であり得る。VPDは、3% (w/v) ベンジルアルコール、8% (w/v) 非極性界面活性剤ポリソルベート80および65% (w/v) ポリエチレングリコール300の溶液であり、これは、無水エタノールで、一定容量にされている。このVPD共溶媒系 (VPD:5W) は、5% (w/v) デキストロス水溶液で1:1に希釈したVPDからなる。この共溶媒系は、疎水性化合物をよく溶解し、それ自体、全身投与の際に、低い毒性

50

しか生じない。生来、共溶媒系の割合は、その溶解性および毒性特性を壊すことなく、かなり変えることができる。さらに、これらの共溶媒成分の種類は、変えることができる：例えば、ポリソルベート 80 に代えて他の低毒性の非毒性界面活性剤が使用できる；ポリエチレングリコールの割合は、変えることができる；他の生体適合性重合体（例えば、ポリビニルピロリドン）は、ポリエチレングリコールと交換できる；そして他の糖類または多糖類は、デキストロースの代用にできる。あるいは、疎水性医薬化合物用の他の送達系が使用できる。リポソームおよび乳濁液は、疎水性薬物用の送達ビヒクルまたはキャリアの周知の例である。ある種の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）もまた使用できるが、通常、毒性が高くなる。

#### 【0151】

さらに、これらの化合物は、徐放系（例えば、この治療薬を含有する固形疎水性重合体の半透性マトリックス）を使用して、送達できる。多様な種類の徐放物質が確立されており、当業者に周知である。徐放カプセルは、それらの化学的性質に依存して、数週間から 100 日以上にわたって、これらの化合物を放出できる。これらの薬学的組成物はまた、適当な固相またはゲル相キャリアまたは賦形剤を含有できる。このようなキャリアまたは賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、および重合体（例えば、ポリエチレングリコール）を挙げることができるが、これらに限定されない。

#### 【0152】

薬学的に受容可能なキャリアは、一部には、投与される特定の組成物だけでなく、この組成物を投与するのに使用される特定の方法により、決定される。従って、このヨードチロナミンを投与するのに適当な多種多様な薬学的組成物の処方が存在する（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA 18 版、1990 を参照；その内容は、本明細書中で参考として援用されている）。これらの薬学的組成物は、一般に、患者に投与する野に適当な形状で、異なって発現するタンパク質、アゴニストまたはアンタゴニストを含有する。これらの薬学的組成物は、一般に、無菌で実質的に非毒性として処方され、米国食品医薬品局の全ての Good Manufacturing Practice (GMP) 規制に完全に従っている。

#### 【0153】

（有効投薬量）

使用に適切な薬学的組成物としては、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログが治療的有效量で含有される組成物が挙げられる。有効量の決定は、特に本明細書中で提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。本方法で使用される任意の化合物について、治療的有效用量は、最初は細胞培養物アッセイから見積もられ得る。例えば、用量は動物モデルにおいて処方され、循環濃度範囲を達成し得る。この循環濃度範囲は、細胞培養物で決定された  $I_{50}$ （すなわち、細胞培養物の 50% に致死的な試験化合物の濃度）または細胞培養物で決定された  $I_{100}$ （すなわち、細胞培養物の 100% に致死的な化合物の濃度）を含む。このような情報は、ヒトにおける有用量をより正確に決定するために使用され得る。最初の投薬量はまた、細胞培養物アッセイにおいて本明細書中に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの有効性を、公知の心臓の薬剤の有効性と比較することによって処方され得る。本方法において、最初の投薬量は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログと、公知の心臓の薬物のものとのついての細胞培養物アッセイで得られる有効濃度との比率に公知の心臓の薬物の有効投薬量を乗ずることによって得られ得る。例えば、チロナミン誘導体またはチロナミンアナログが、細胞培養物アッセイにおいて心臓の薬物に比べて 2 倍有効である場合（すなわち、同じアッセイにおいて、 $I_{50}$  チロナミンは、 $I_{50}$  心臓の薬物の 2 分の 1 と等しい）、チロナミン誘導体またはチロナミン類似体の最初の有効投薬量は、心臓の薬物についての公知の投薬量の 2 分の 1 である。これらの指針を使用して、当業者は、ヒトにおける有効投薬量を決定し得る。最初の投薬量はまた、インビボでのデータから見積もられ得る。当業者

10

20

30

40

50

は、このデータに基づいてヒトへの投与を迅速に最適化し得る。投薬量および間隔は、個々に調節され、治療効果を維持するために十分な活性化合物の血漿レベルを提供し得る。経口投与のための通常患者の投薬量は、約50～2000 mg/kg/日まで変動し、代表的には約250～1000 mg/kg/日、約500～700 mg/kg/日、または約350～550 mg/kg/日である。治療的に有効な血清レベルは、毎日の複数用量の投与によって達成される。局所投与または選択的取り込みの場合において、有効な局所濃度の薬物は、血漿濃度に関連し得ない。当業者は、過度の実験を行わずに、治療的に有効な局所投薬量を最適化することが可能である。投与される組成物の量は、もちろん、処置される被験体に依存し、被験体の体重、苦痛の重症度、投与の様式、および処方する医師の判断に依存する。鬱血性心不全が検出可能である間か、または検出可能でない場合でさえ、治療は断続的に繰り返され得る。さらに、明らかに無毒性のために、治療は、単独または他の薬物（例えば、抗炎症剤、抗生物質、副腎皮質ホルモン、ビタミンなど）と組み合わせて提供され得る。本明細書中に記載されるチロナミン誘導体またはチロナミンアナログと他の薬物との間の可能な相乗作用が起こり得る。加えて、多数のチロナミン誘導体またはチロナミンアナログの間の可能な相乗作用が起こり得る。

10

20

30

40

50

**【0154】**

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの薬学的組成物の代表的な一日用量は、個体の要求、処置される状態および投与の経路に従って異なる。適切な用量は、一日あたりレシピエントの体重1 kgあたり0.001～10 mgの一般的な範囲である。この一般的な投薬量範囲の範囲内において、用量は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの薬学的組成物が、心拍数を増加させる変時性効果を伴わずに心拍出量を増加させる変力効果を有するように選択され得る。一般的に、このような用量は0.5～10 mg/kgの範囲であるが、この限りではない。

**【0155】**

加えて、一般的な用量範囲の範囲内において、用量は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの薬学的組成物の化合物が、心拍数を増加させる変時性効果を伴わずに心拍出量を増加させる変力効果を有するように選択され得る。一般的に、このような用量は0.001～0.5 mg/kgの範囲であるが、この限りではない。上に述べられる2つのサブ範囲は、相互に排他的ではなく、特定の用量において生じる特定の活性は、使用されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの薬学的組成物の性質に依存することが理解される。

**【0156】**

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの薬学的組成物は、単位投薬量形態であり得、例えば、患者が一回用量を自分で投与し得るような錠剤またはカプセルである。一般的に、単位用量は、0.05～100 mgのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの薬学的組成物の化合物を含む。単位用量は、0.05～10 mgの薬学的組成物を含む。活性成分は、一日に1回～6回投与され得る。従って、一日の用量は、一般的に一日あたり0.05～600 mgの範囲である。ある実施形態において、一日の用量は、一日あたり0.05～100 mg、または一日あたり0.05～5 mgである。

**【0157】****(毒性)**

本明細書中に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの毒性および治療効力は、細胞培養物または実験動物での標準的な薬学的手順（例えば、LD<sub>50</sub>（集団の50%に致死的な用量）およびED<sub>50</sub>（集団の50%において治療的に有効な用量）を決定することによる）によって決定され得る。毒性および治療的効果の間の用量比率は、治療指数であり、LD<sub>50</sub>およびED<sub>50</sub>の間の比率として表現され得る。高い治療指数を示す化合物が選択される。これらの細胞培養物アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトでの使用に毒性でない投薬量範囲を処方する際に使用され得る。このような化合物の投薬量は、ほとんど毒性がないかまたは全く毒性がない、ED<sub>50</sub>を含む循環濃度の範囲内にある。この投薬量は、使用される投薬量形態および利用される投与の経路に

依存して変動し得る。正確な処方、投与の経路および投薬量は、患者の状態を受けて個々の医師によって選択され得る（例えば、Fingler, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1:1, 1975を参照のこと）。本明細書中に記載されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログを使用して鬱血性心不全を処置することの、数ある中の利点の一つは、毒性がないことである。例えば、75 mg / kgの腹腔内用量を繰り返しても、マウスにおいて悪影響を生じなかったことが見出された（実施例5を参照のこと）。静注したT<sub>1</sub>アミンの血清半減期（t<sub>1/2</sub>）は、約2～2.5時間であるので、悪影響を伴わない本明細書中に記載されるヨードチロナミンの繰り返される一日の用量が、予想可能である。

【0158】

（調製方法）

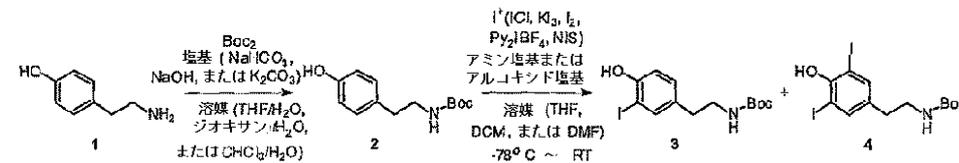
これらのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、スキーム1～3で示すように、ボロン酸またはアナログと適当な保護フェノールとの銅媒介カップリングから調製できる。R<sub>6</sub>は、適当に保護したボロン酸を使用することにより、変えることができる。

【0159】

（スキーム1：保護チロナミンの調製）

【0160】

【化42】



スキーム1では、適当なアミン保護ヨウ素置換チラミン3および4は、まず、チラミン1のアミノ官能基を保護して保護チラミン2を形成し、次いで、そのフェニル上の1個またはそれ以上の水素（3位置、5位置またはそれらの両方）をヨウ素で置換して化合物3および4を形成することにより、調製される。他の置換もまた、当業者に公知の類似の様式で、行うことができる。このチラミンのアミノ官能基は、塩基（例えば、NaHCO<sub>3</sub>、NaOHまたはK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>）および溶媒（例えば、THF/H<sub>2</sub>O、ジオキサン/H<sub>2</sub>OまたはCHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O）の存在下にて、保護基を使用して、保護される。当該技術分野で通例使用される適当なアミン保護基は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2版、John Wiley & Sons, New York, 1991で見られ、その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。適当な保護基には、アリルオキシカルボニル（Alloc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）および第三級ブトキシカルボニル（t-Boc）が挙げられるが、これらに限定されない。t-Bocは、好ましい保護基である。このフェニル基の3位置、5位置またはそれらの両方にある水素は、塩基（例えば、アミン塩基またはアルコキシド塩基）の存在下にて、求電子ヨウ素試薬（例えば、一塩化ヨウ素（ICl）、ヨウ化カリウムおよびヨウ素の溶液（KI<sub>3</sub>）、ヨウ素（I<sub>2</sub>）、ビスピリジニウムヨウ素テトラフルオロボレート（Py<sub>2</sub>IBF<sub>4</sub>）、N-ヨードスクシンイミド（NIS）などを使用することにより、ヨウ素で置換される。これらの条件は、適当なアミン保護ヨウ素置換チラミン3および4（これは、カラムクロマトグラフィーで分離できる）の混合物を形成する。

【0161】

（スキーム2：ボロン酸の調製）

【0162】

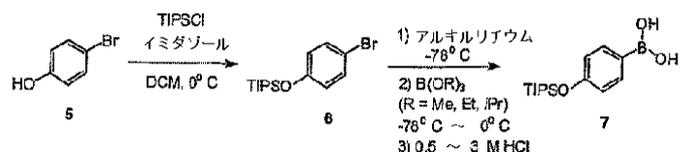
10

20

30

40

## 【化 4 3】



スキーム 2 では、適当なフェニルボロン酸 7 は、市販の p - プロモフェノール 5 出発物質から調製される。フェノール 5 は、まず、ヒドロキシル保護基（例えば、塩化トリイソプロピルシリル（TIPSO））で保護されて、化合物 6 を形成し、これは、引き続いて、アルキルリチウム  $\text{B}(\text{OR})_3$ （ここで、R は、メチル、エチルまたはイソプロピルである）と反応され、次いで、加水分解されて、化合物 7 を形成する。当該技術分野で通例使用される適当なヒドロキシル保護基は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2 版、John Wiley & Sons, New York, 1991 で見られ、その開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。適当な保護基には、トリエチルシリル（TES）、第三級ブチルジメチルシリル（TBDMOS）およびトリイソプロピルシリル（TIPSO）が挙げられるが、これらに限定されない。TIPSO は、好ましい保護基である。

10

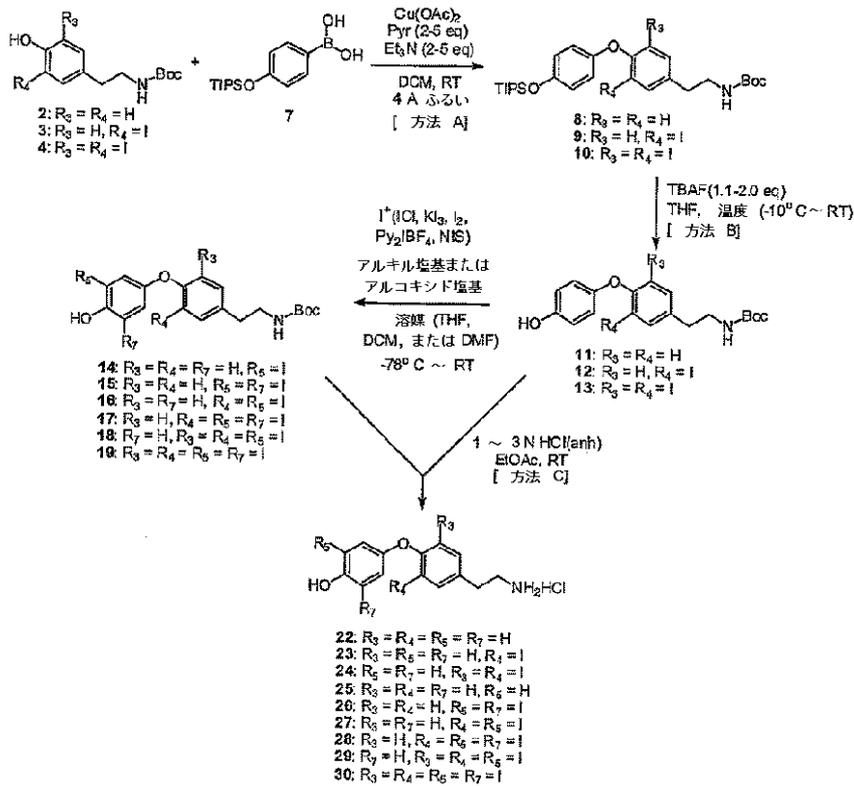
## 【0163】

（スキーム 3：チロナミンの合成）

20

## 【0164】

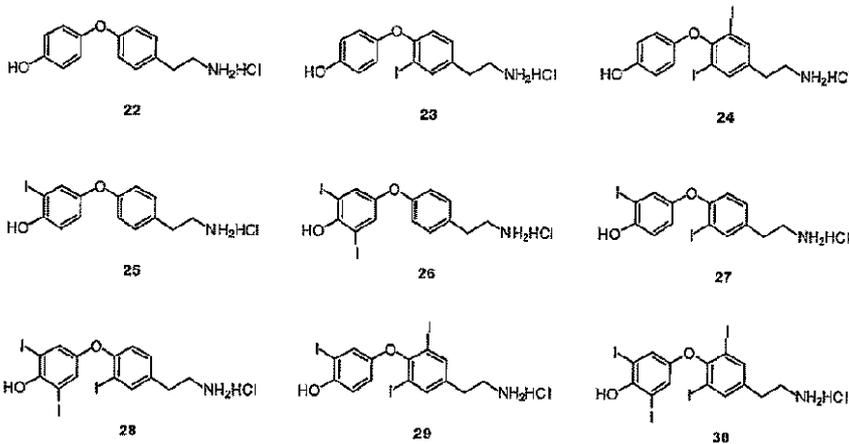
【化 4 4】



10

20

ここで



30

40

スキーム 3 では、スキーム 2 で調製された化合物 7 およびスキーム 1 で調製されたアミン保護ヨウ素置換チラミン（化合物 3 または 4）は、銅の存在下にてカップリングされて、チロナミンコアを得る。次の工程では、このヒドロキシル保護基およびアミン保護基は、除去される。あるいは、アミン脱保護の前に、その 3' 位置、5' 位置または 3' 位置と 5' 位置の両方では、ヨード置換を行うことができる。3 位置、3' 位置、5 位置および 5' 位置での他の置換（例えば、フルオロ、メチル、エチルおよびニトリル）は、求電子性臭化物および塩化物を使用することにより、または 7 型の適当に置換されたボロン酸もしくは 2 型の保護アミンを使用することにより、行うことができる。

【 0 1 6 5】

X 位置で他の変化（例えば、CH<sub>2</sub>、S および NH）がある化合物もまた、製造できる。特に、フェノール 2 のハロゲン化に続いたホルミル化、および引き続いた 6 のアルキル

50

リチウムによる処理により、触媒水素化後、一般式 X が C H <sub>2</sub> に等しい化合物が得られる。化合物 6 への適当なチオフェノールの求核付加により、X が S である一般式の化合物が得られる。さらに、X が N H である一般式の化合物を合成するためには、パラジウム媒介カップリングが使用できる。

【 0 1 6 6 】

(スキーム 4 の説明)

R<sub>6</sub> が H であり X が O である一般式の化合物は、スキーム 4 で示すように、保護チロニン 2 をフェニルボロン酸と反応させて 20 を得ることにより、調製できる。このカップリング反応は、銅 ( I I ) 塩および適当なアミン塩基 (例えば、ピリジンおよびトリエチルアミン) を使用する。代表的には、無水極性非プロトン性溶媒 (例えば、DCM) が使用される。温度は、0 ~ 50 の範囲であり得る。このアミン保護基は、次いで、標準的な脱保護条件を使用して、除去される。

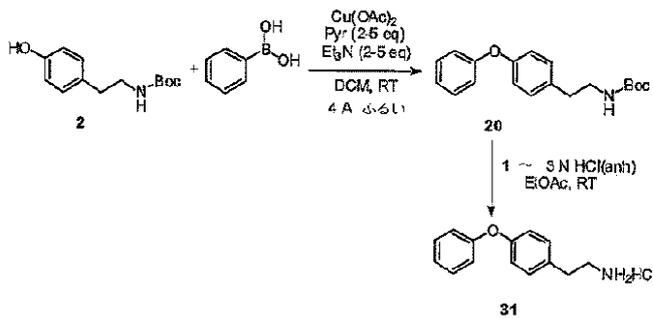
10

【 0 1 6 7 】

(スキーム 4 : フェニル誘導体の合成)

【 0 1 6 8 】

【化 4 5】



20

(スキーム 5 の説明)

R<sub>6</sub> が H であり X が C H <sub>2</sub> O または C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O である一般式の化合物は、スキーム 5 で示すように、保護チラミン 2 をハロゲン化ベンジルおよびハロゲン化アルキルと反応させることにより、調製できる。これらのアルキル化生成物のアミン保護基は、引き続き、標準的な脱保護条件を使用して、脱保護できる。これらのアルキル化は、種々の極性非プロトン性溶媒 (これには、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、アセトン、ジメチルエーテルおよびジメチルスルホキシド (DMSO) が挙げられるが、これらに限定されない) 中にて、行うことができる。温度は、0 ~ 還流温度の範囲であり得る。代表的には、室温での DMF が十分である。

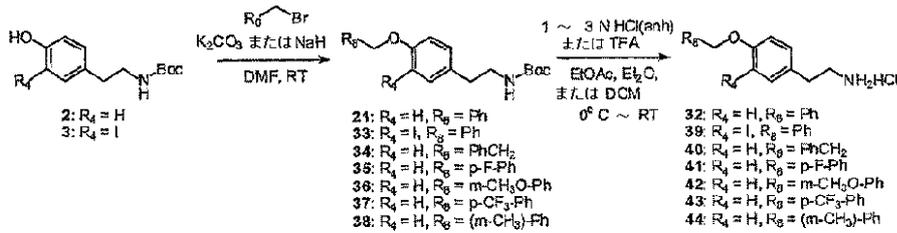
30

【 0 1 6 9 】

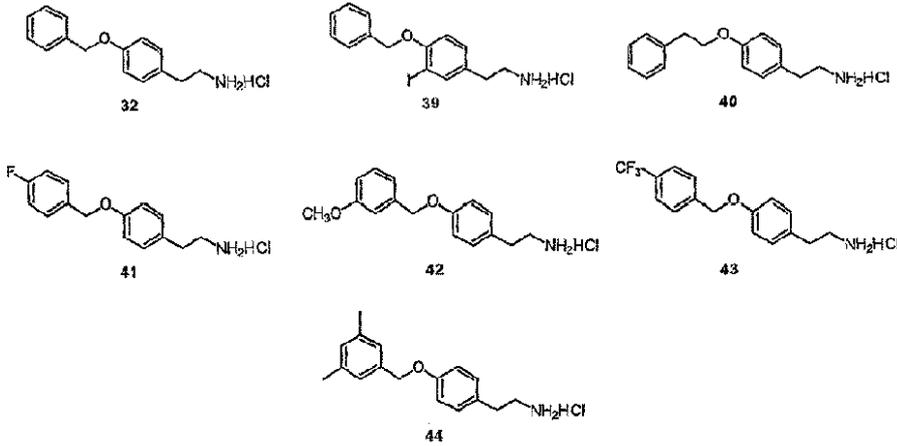
(スキーム 5 : O - アルキル化チラミン誘導体の合成)

【 0 1 7 0 】

【化 4 6】



ここで



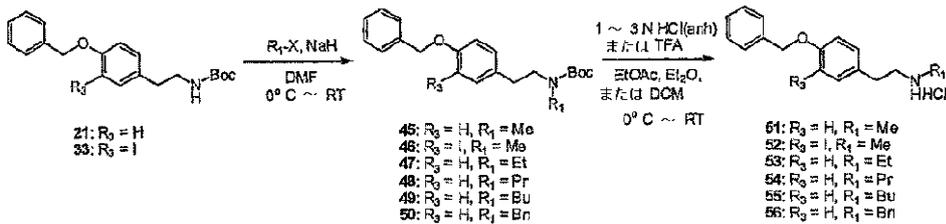
10

20

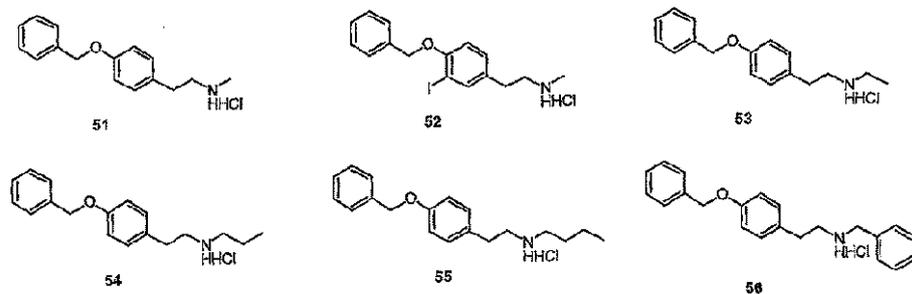
(スキーム 6 : N - アルキル化誘導体の合成)

【 0 1 7 1】

【化 4 7】



ここで



30

40

(スキーム 6 の説明)

R<sub>1</sub> が低級アルキル基またはベンジルである化合物は、スキーム 6 で記述したようにして、合成できる。21 型の適当に保護した誘導体は、適当な極性非プロトン性溶媒（例えば、DMF または DMSO）中にて、強酸（例えば、水素化ナトリウム）および必要なアルキルを使用して、N - アルキル化できる。温度は、0 ~ 50 の範囲である。これらのアルキル化生成物のアミン保護基は、引き続き、標準的な脱保護条件下にて、除去される。

50

【0172】

(スキーム7の説明)

R<sub>1</sub>がアルキルであり、R<sub>6</sub>がOHまたはORのいずれかであり、そしてXがOである一般式Iの化合物は、スキーム7で描写した手順を使用して、調製できる。先に調製した保護チロニン中間体9は、水素化ナトリウムおよびヨウ化メチルの存在下にて、室温で、N-アルキル化およびO-アルキル化生成物(それぞれ、57および58)の混合物を生じる。選択的なN-アルキル化は、カリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)およびトリフリト酸メチルを使用して、達成できる。このフェノール保護基を、標準的な脱保護条件を使用して除去して、59を得た。59および58のアミン保護基を、標準的な脱保護条件を使用して除去して、60および61を得、これらを、塩酸塩として、単離した。

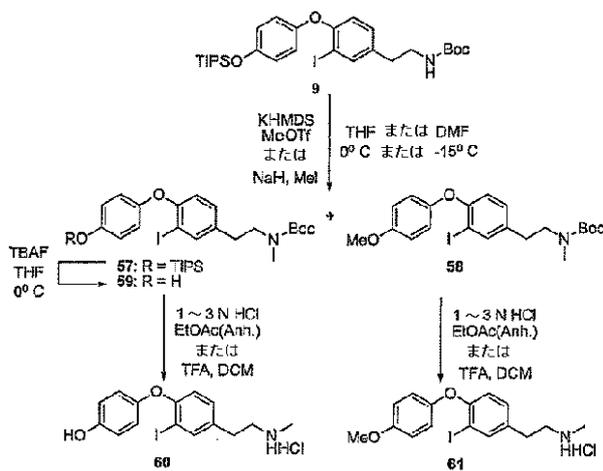
10

【0173】

(スキーム7：アルキル化チロニンの合成)

【0174】

【化48】



20

(スキーム8の説明)

R<sub>6</sub>がHであり、R<sub>3</sub>がハロゲンであり、そしてXがOである一般式Iの化合物は、スキーム8で概説される手順によって調製され得る。適切に保護されたハロゲン化チラミン3は、銅(II)塩および適切なアミン塩基(例えば、ピリジンおよびトリエチルアミン)の存在下にて、フェニルボロン酸と反応させた。代表的には、無水極性非プロトン性溶媒(例えば、DCM)が使用される。温度は、0 ~ 50 の範囲であり得る。次いで、このアミン保護基は、標準的な脱保護条件を使用して除去される。

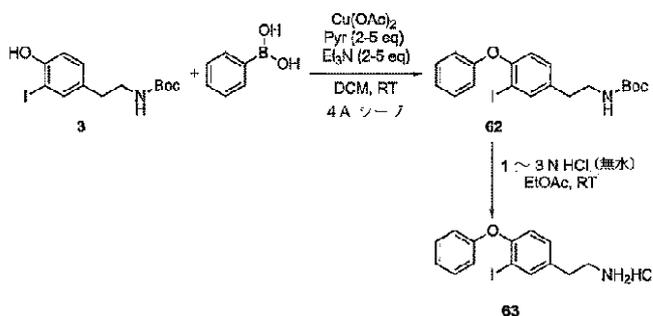
30

【0175】

(スキーム8：ヨウ素標識されたフェニル誘導体の合成)

【0176】

【化49】



40

50

(スキーム 9 の説明)

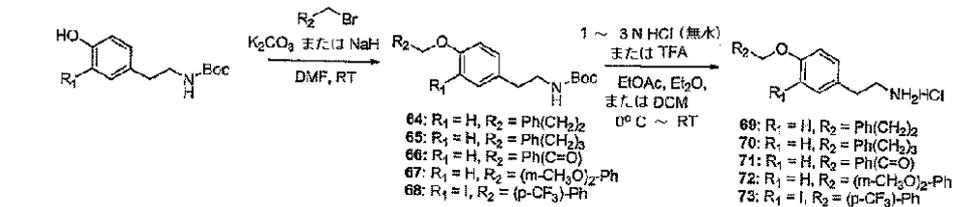
X が伸長されたアルコキシである一般式 I の化合物は、スキーム 9 で概説される手順によって調製され得る。適切に保護されたチラミン誘導体を、必要なハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジルと反応させ、O-アルキル化生成物 64 ~ 68 を生じた。次いで、このアミン保護基を、標準的な脱保護条件を使用して除去させた。これらのアルキル化は、種々の極性非プロトン性溶媒 (ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、アセトン、ジエチルエーテルおよびジメチルスルホキシド (DMSO) が挙げられるが、これらに限定されない) 中で行われ得る。温度は、0 ~ 還流温度の範囲であり得る。代表的には、周囲温度の DMF が十分である。

【0177】

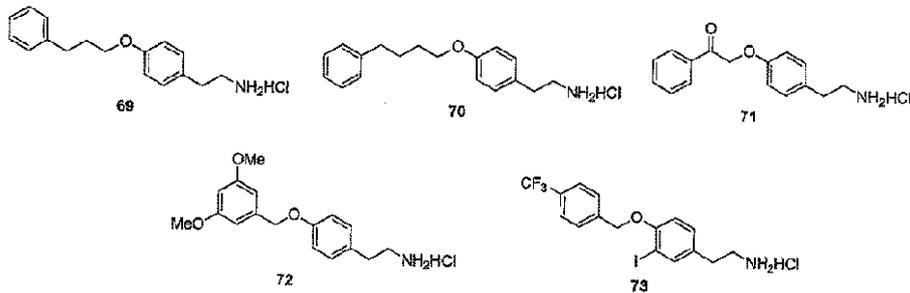
(スキーム 9 : O-アルキル化チラミン誘導体の合成)

【0178】

【化50】



ここで



(スキーム 10 の説明)

R<sub>6</sub> が H または CF<sub>3</sub> のどちらかであり、X が OCH<sub>2</sub> であり、そして R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が H または低級アルキルのどちらかである一般式 I の化合物は、スキーム 10 に概説される手順によって調製され得る。必要な遊離アミンは、ギ酸およびホルムアルデヒドを用いた還流によってジメチル化され得る。これらは、標準的な Eschweiler-Clark 条件である。適切に保護されるアミンは、強塩基 (水素化ナトリウムまたはカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) および必要なハロゲン化アルキルまたはハロゲン化ベンジル) を利用する N-アルキル化であり得る。このアミン保護基は、標準的な脱保護条件を使用して除去される。

【0179】

(スキーム 10 : N-アルキル化誘導体の合成)

【0180】

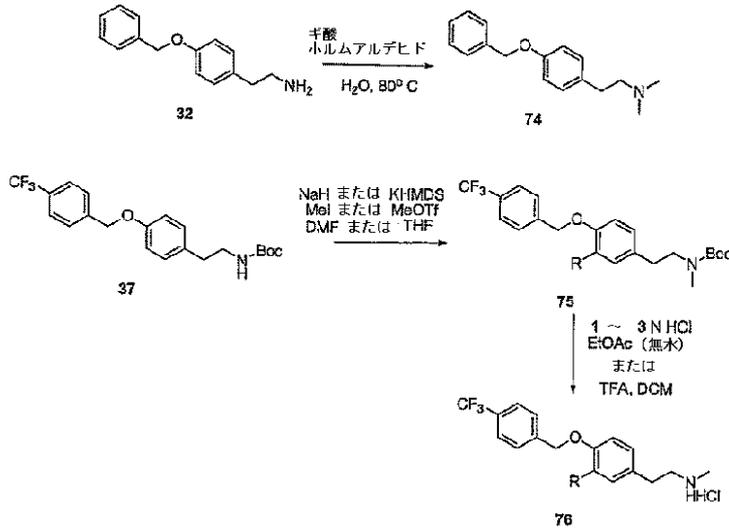
10

20

30

40

## 【化 5 1】



10

(スキーム 1 1 の説明)

Y が C (R)<sub>2</sub> であり、そして R<sub>1</sub> が H または低級アルキルもしくはベンジルである一般式 I の化合物は、スキーム 1 1 に概説される手順によって調製され得る。市販の 7 6 のヒドロキシルを、適切な保護基 (例えば、tert-ブチルジメチルシリル (TBS)) を使用して保護し、7 7 を生じた。ジアルキル化生成物は、7 7 を適切なアルキルリチウム塩基 (例えば、リチウムジプロピルアミン (LDA)) および必要なハロゲン化アルキルで処理することによって調製される。使用される代表的な溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF) およびジエチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。次いで、このニトリルは、強い還元剤 (例えば、水素化リチウムアルミニウム (LiAlH<sub>4</sub>)) を使用して、テトラヒドロフラン (THF) またはジエチルエーテルを還流する際にアミンに還元される。次いで、結果として生じるアミンは、適切な保護基を使用して保護され、7 9 型の化合物を生じる。このフェノール保護基は、標準的な脱保護条件を使用して除去される。このアルコールは、銅 (II) 塩および適切なアミン塩基の存在下にて適切なボロン酸と反応され、8 1 型のピアリアルエーテルを生じる。このアミン保護基は、標準的な脱保護条件を使用して除去される。これらのアミン生成物 (例えば、8 2) は、塩酸塩として単離される。シアノボロヒドリドナトリウムの存在下での適切なアルデヒドでのアミンの還元性アミノ化は、N アルキル化生成物 8 3 を生じる。

20

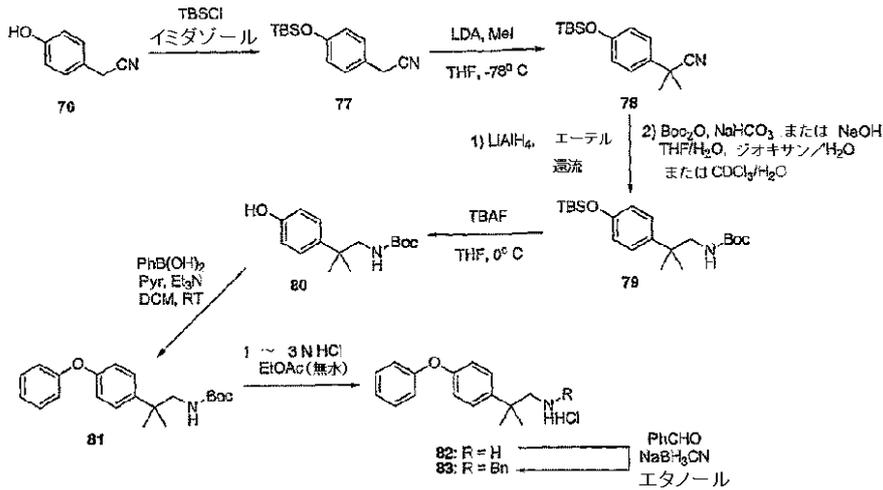
30

【0 1 8 1】

(スキーム 1 1 : , -ジメチル誘導体の合成)

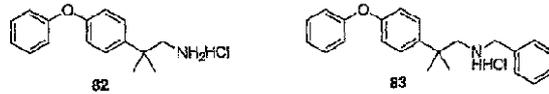
【0 1 8 2】

【化 5 2】



10

ここで



20

(スキーム 1 2 の説明)

R<sub>6</sub> が H であり、X が O であり、Y が O であり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が H もしくは低級アルキルであり、そして Z は伸長されたアルキル鎖である一般式 I または IV の化合物は、スキーム 1 2 に概説される一般的手順によって調製され得る。3-プロモプロパノールアミン臭化水素酸塩 85 のアミンを、適切な保護基で保護した。適切な置換フェノールを、強塩基 (例えば、水素化ナトリウム) で処理し、次いで保護されたアミン 86 でアルキル化させた。89 または 90 の処理は、ハロゲン化アルキルおよび適切な強塩基での N-アルキル化であり得る。このアミン保護基を、標準的な脱保護条件を使用して除去した。91 のジメチル化誘導体は、Eschweiler-Clarke 反応条件下にて水溶性のギ酸およびホルムアルデヒドの溶液中の遊離アミンを加熱することによって合成された。この生成物は、塩酸塩として単離された。

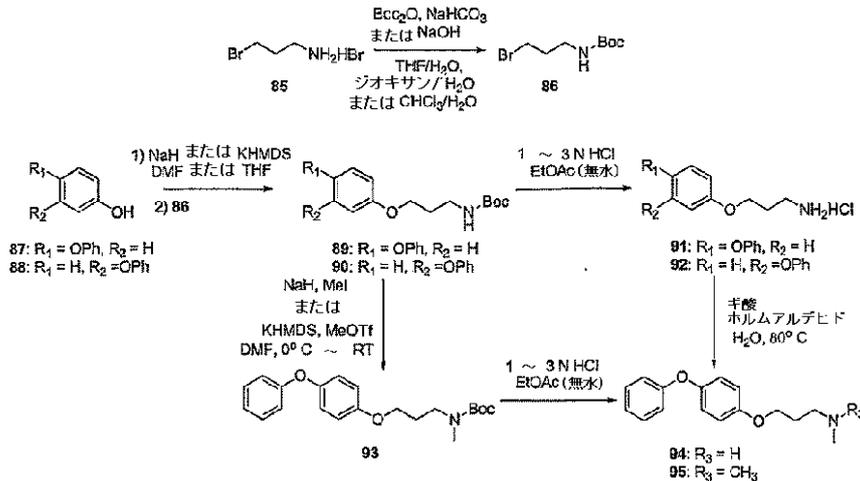
30

【 0 1 8 3 】

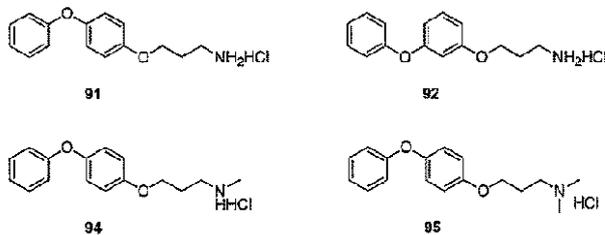
(スキーム 1 2 : アリールプロパノールアミンの合成)

【 0 1 8 4 】

## 【化 5 3】



ここで



(スキーム 13 の説明)

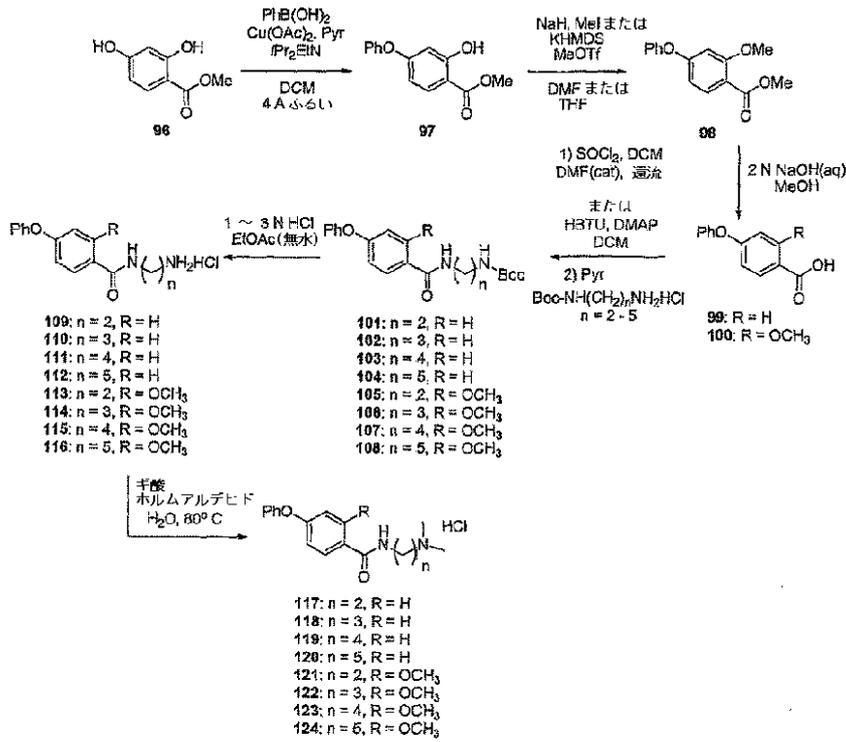
Y が CONH であり、Z が伸長されたアルキルであり、そして  $R_8$  が H または  $\text{OCH}_3$  のどちらかである一般式 II の化合物は、スキーム 13 に概説される手順によって調製され得る。市販のアリールジオール 96 を、銅 (II) 塩および適切なアミン塩基の存在下にて必要なボロン酸と反応させ、97 型の化合物を生じた。残ったフェノールを、強塩基および適切なハロゲン化アルキルの存在下にてアルキル化させた。このエステルを、標準的な鹼化条件を使用して加水分解した。必要なカルボン酸を、適切なモノ保護ジアミンに結合させ、101 ~ 108 型の化合物を生じた。カルボン酸活性化のための条件としては、塩化スルホニル ( $\text{SOCl}_2$ ) ならびに触媒のジメチルホルムアミド (DMF)、*o*-ベンザトリアゾール-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) およびジメチルアミノピリジン (DMAPI) が挙げられるが、これらに限定されない。このアミン保護基を、標準的な脱保護条件を使用して除去した。ギ酸およびホルムアルデヒドの存在下でのアミンの還流は、ジメチル化誘導体を生じた。

【0185】

(スキーム 13 : アリールアミドアミンの合成)

【0186】

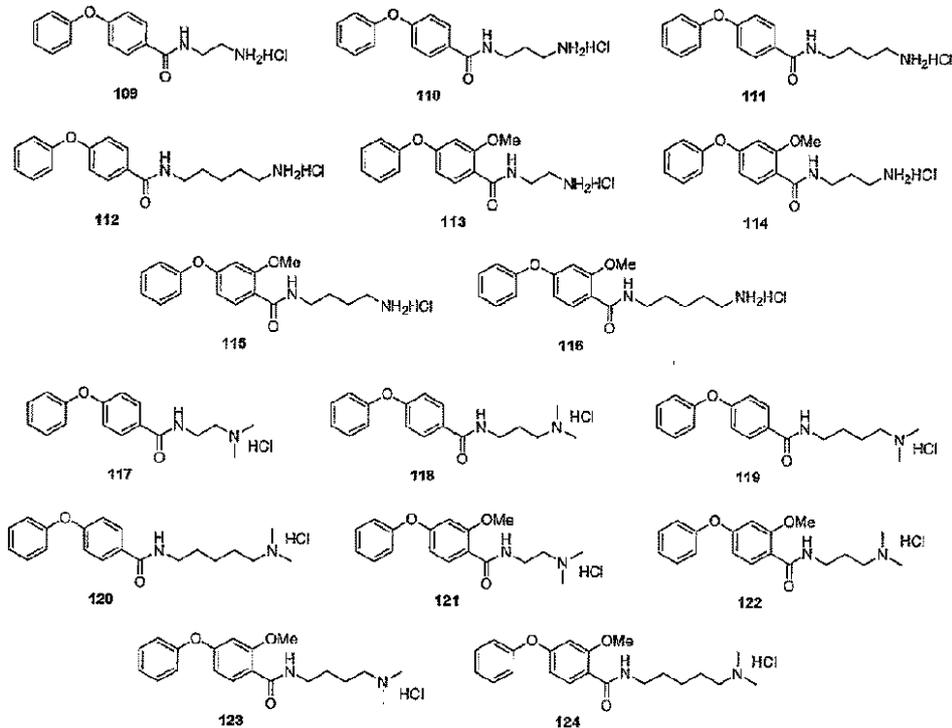
【化 5 4】



10

20

ここで、化合物109~124は :



30

40

(スキーム14の説明)

YがCHArである一般式IまたはIVを有する化合物は、スキーム14で概説される手順によって調製される。市販のアルデヒドを、適切なアリールリチウム試薬(例えば、フェニルリチウム)で処理し、ジベンジルアルコールを生じた。このアルコールは、標準的な塩素化条件(例えば、塩化スルホニル)を使用して塩素化され得る。この塩化物を、

50

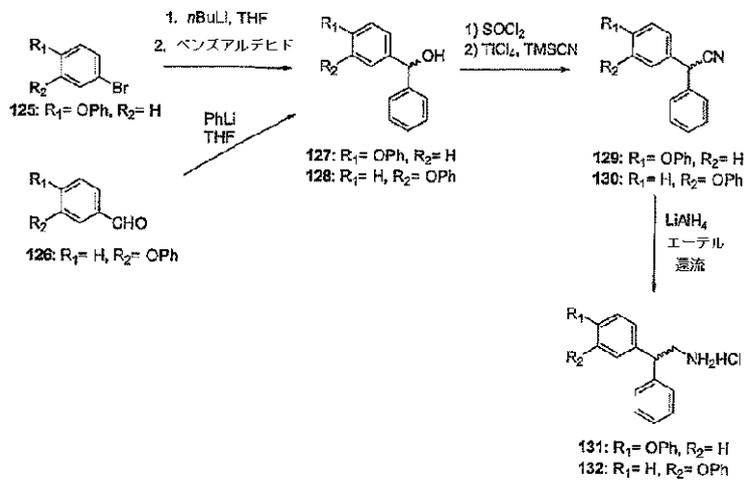
四塩化チタン ( $TiCl_4$ ) およびシアン化トリメチルシリル ( $TMSCN$ ) の存在下にて反応させ、ベンジルニトリル中間体を生じた。強い還元剤 (例えば、水素化リチウムアルミニウム ( $LiAlH_4$ )) でのニトリルの還元は、塩酸塩として単離されたアミン生成物を生じる。

【0187】

(スキーム14: アリールフェネチルアミン (arylphenethylamine) の合成)

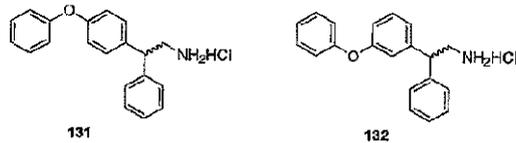
【0188】

【化55】



10

20



30

(スキーム15の説明)

X = Oである一般式IIIを有する化合物は、スキーム15に概説される手順によって作製され得る。市販のナフトール133を、適切なアミン塩基を含む銅(II)塩の存在下にてボロン酸と共に攪拌させ、ピアリールエーテル134を生じた。このアルデヒドを、適切な還元剤(エタノール中の水素化ホウ素ナトリウム( $NaBH_4$ )またはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム( $NaBH(OAc)_3$ ))を使用してアルコールに還元させた。

標準的な塩素化手順を使用するアルコールの塩素化は、次いで四塩化チタン( $TiCl_4$ )の存在下にてシアン化トリメチルシリル( $TMSCN$ )での処理により、136型のナフチルシアノイド(naphthyl cyanide)が生じる。強い還元剤(例えば、水素化リチウムアルミニウム( $LiAlH_4$ ))の存在下でのニトリルの還元により、塩酸塩として単離されるアミンを生じる。

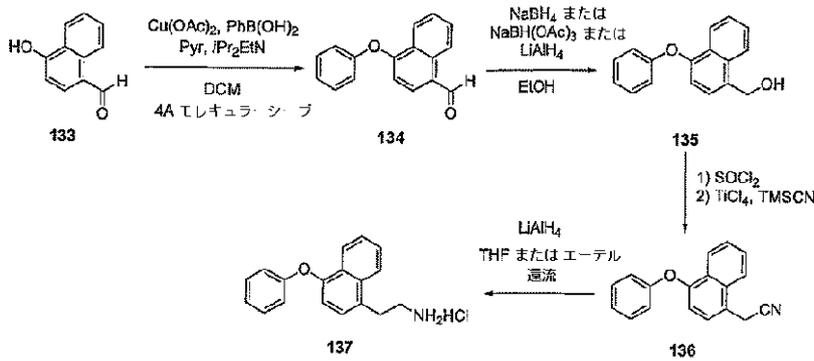
40

【0189】

(スキーム15: アリールナフエチルアミン(aryl naphethylamine)の合成)

【0190】

## 【化56】



10

XがOであり、YがCHArである一般式Vの提案される化合物は、スキーム16に概説される手順によって調製され得る。容易に利用可能なプロモナフトール138は、銅(I)塩およびアミン塩基の存在下にて適切なボロン酸に結合される。次いで、この結果得られる生成物139は、標準的な条件下でホルミル化され、そしてそのアルデヒドは、続いて適切なアルキルリチウムまたはアール Grignard 試薬でアルキル化される。141型のアルコールの塩素化、続いてシアン化物での置換は、その結果ニトリル142を生じる。強い還元剤でのニトリルの還元は、塩酸塩として単離される143を生じる。このアミンのさらなるアルキル化は、適切な保護基(例えば、tert-ブチルカルバメート)でこのアミンを保護し、続いて強塩基および必要なハロゲン化アルキルでアルキル化することによって達成される。次いで、このアミン保護基は、標準的な脱保護条件を使用して除去される。

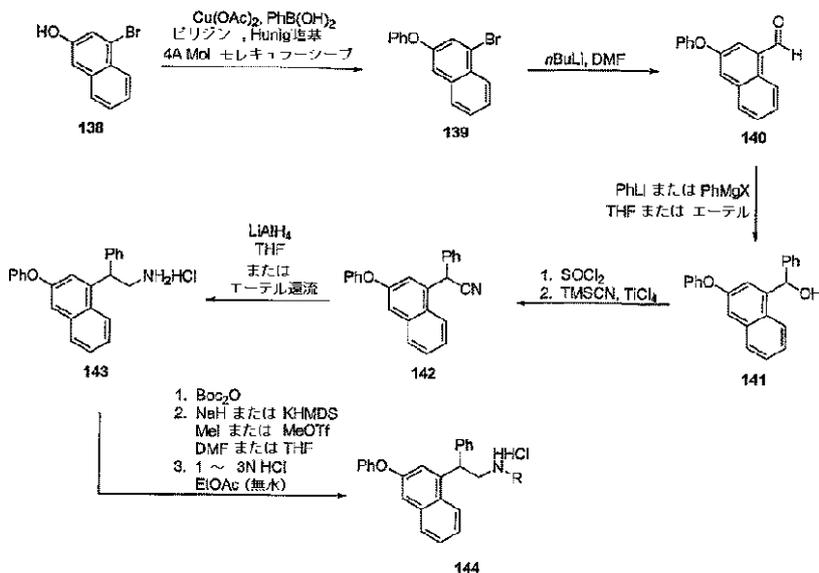
20

## 【0191】

(スキーム16: 置換ナフエチルアミン(naphthethylamine)誘導体の合成)

## 【0192】

## 【化57】



30

40

重水素で同位体標識されるチロナミンは、スキーム17に概説される前駆物質を利用して調製され得る。市販の4-ヒドロキシベンジルニトリル145は、重水素化リチウムアルミニウムで還元され得、標識されたチラミン146を生じる。次いで、このアミンは、適切な保護(例えば、tert-ブチルカルバメート)を使用して保護される。次いで、

50

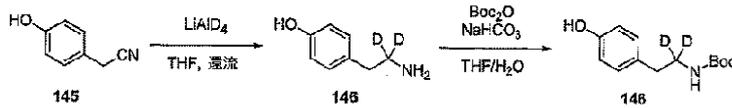
この前駆物質 146 は、スキーム 3 で概説されるようにチロナミンの合成に利用され得た。

【0193】

(スキーム 17 : [ <sup>2</sup>H, <sup>2</sup>H ] - N - t - B o c - チラミンの合成)

【0194】

【化 5 8】



10

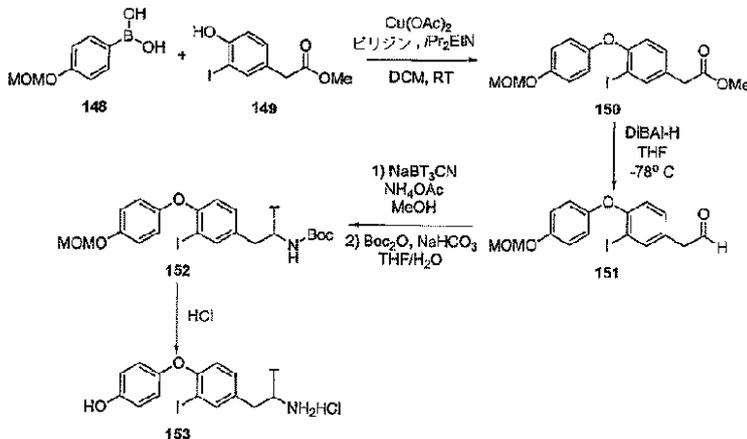
トリチウムで同位体標識されるチロナミンは、スキーム 18 に概説される手順によって調製され得た。容易に利用可能なフェノール 149 は、銅 (II) 塩および適切なアミン塩基の存在下にて必要なボロン酸 148 に結合される。このエステルは、標準的な還元条件を使用してアルデヒドに還元され、151 を生じる。アンモニウム塩の存在下における適切なトリチウム化還元剤 (例えば、シアノトリチウム化ホウ素ナトリウム (sodium cyanoborotritide)) での還元的アミノ化は、即座に適切なアミン保護基で保護される標識された生成物を生じる。標準的な脱保護条件下でのフェノールおよびアミン保護基の同時の除去は、標識されたチロナミン 153 を生じた。

【0195】

(スキーム 18 : [ <sup>3</sup>H ] - 3 - ヨードチロナミンの合成)

【0196】

【化 5 9】



30

<sup>125</sup>I で同位体標識されるチロナミンは、スキーム 19 に概説される手順によって、調製され得る。モノヨード化チラミン 3 は、銅 (II) 塩および適切なアミン塩基の存在下にて必要なボロン酸 148 に結合される。このヨウ素は、パラジウム触媒および適切なスズ試薬の存在下で還元され、スタニル化生成物 (stannylated product) 155 を生じる。スズ-ヨウ素は、<sup>125</sup>ヨウ化ナトリウムおよびクロラミン T を利用して達成される。フェノールおよびアミン保護基の同時の除去は、塩酸塩として単離される 156 を生じる。

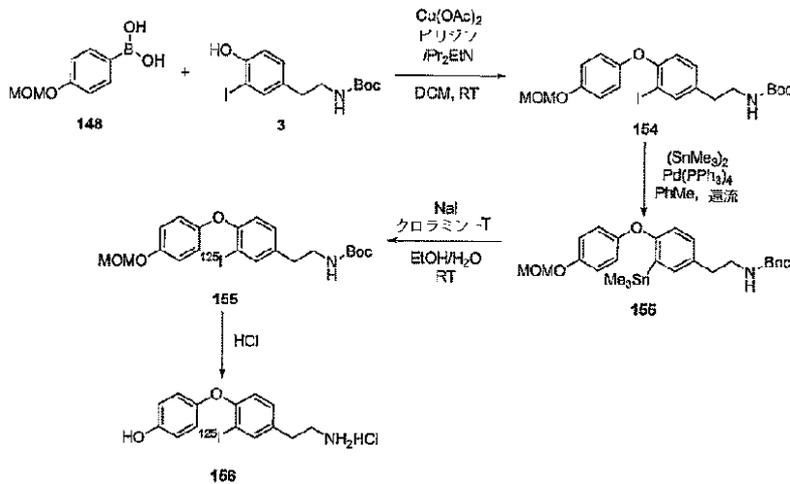
40

【0197】

(スキーム 19 : [ <sup>125</sup>I ] - 3 - ヨードチロナミンの合成)

【0198】

【化60】



10

20

30

40

50

チロナミン誘導体およびチロナミンアナログの調製に関連して、この方法は、中間体および最終生成物の収率、純度、調製ならびに／または単離の容易さの改善と、先行技術の調製の方法を越える産業上より有用な反応条件および実行可能性とを提供し得る。本発明の方法は、ラージスケールでのチロナミン誘導体およびチロナミンアナログの調製に特に有用である（例えば、数キログラム～トンの量以上のチロナミン誘導体またはチロナミンアナログである商業的スケールを含む）。具体的には、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログへの中間体の単離および／または精製の工程は、本方法を使用して、都合よく実質的にかまたは完全に回避され得る。本方法は、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログが、実質的に純粋な形態で得られ得るという点で、特に有利であり得る。本明細書中で使用される場合、用語「実質的に純粋な形態」は、本プロセスを使用して調製されるチロナミン誘導体またはチロナミンアナログが、好ましくは実質的に有機的不純物を欠き得ることを意味する。本明細書で使用される場合、用語「有機的不純物」は、代表的に合成有機的化合物の変性に関連し得る所望の生成物以外の有機的物質、化合物などを言及し、例えば、未反応の開始試薬、未反応の中間体化合物などが挙げられる。好ましい形態において、本プロセスは、標準的な分析技術（例えば、HPLC）によって測定される場合、少なくとも純度約75%であるチロナミン化合物を提供し得る。好ましくは、本方法を使用して調製されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、少なくとも純度約80%であり得、少なくとも約85%の純度がより好ましい。なおさらに好ましくは、本方法を使用して調製されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、少なくとも純度約90%であり得、少なくとも約95%の純度がより好ましい。特に好ましい実施形態において、本方法を使用して調製されるチロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、純度約95%を超え得、約99.8%の純度がなおさら好ましく、約100%の純度が特に好ましい。

【0199】

あるいは、チロナミン誘導体またはチロナミンアナログの塩が所望される場合、適切な酸が添加され得、続いて結果の溶液の冷却およびシード添加によって結晶性塩を提供する。好ましくは、選択される酸は、標的化合物の成分に影響を与えずに塩を形成することが可能である。従って、マイルドな酸（例えば、スルホン酸）が好ましい。特に、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、カンファースルホン酸、および他のスルホン酸が適切な結晶性塩を調製し得る。特に好ましい酸は、メタンスルホン酸である。しかし、酸の無水物形態が利用可能である場合、多数の他の塩があり得ることが認識される。例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、または硝酸）は、適切な結晶性塩を調製し得る。他の有機酸（例えば、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、クエン酸など）は、適切な結晶性塩を調製し得る。ただし、

それらがそのチロナミン化合物の塩基性部分をプロトン化するために十分に酸性である場合である。

【0200】

しかし、適切な条件下で、他の溶媒が、チロナミン化合物の結晶性塩を調製するために使用され得る。これらの溶媒は、例えば、エステル溶媒（酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸イソプロピルが挙げられるが、これらに限定されない）；エーテル溶媒（*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない）；および芳香族性溶媒（トルエンおよびアニソールが挙げられるが、これらに限定されない）である。他の溶媒は、当業者に容易に理解される。好ましくは追加の結晶性溶媒を用いるこの生成物の濾過および洗浄は、チロナミン化合物を生じる。

10

【0201】

本明細書全体にわたって記載される化合物は、代替の形態で使用され得るか、または調製され得る。例えば、多くのアミノ含有化合物は、酸添加塩として使用され得るか、または調製され得る。このような塩は、その化合物の単離および操作特性をしばしば改善する。例えば、試薬、反応条件などに依存して、本明細書中に記載される化合物は、例えば、それらの塩酸塩もしくはトシル化塩として使用され得るか、または調製され得る。同型結晶形状、全てのキラル形態およびラセミ形態、*N*-オキシド、水和物、溶媒和物、および酸塩水和物はまた、本組成物および方法の範囲内であることが企図される。

20

【0202】

特定の酸性化合物または塩基性化合物は、双性イオンとして存在し得る。全ての形態の化合物（遊離酸、遊離塩基および双性イオンを含む）が、本組成物および方法の範囲内であることが企図される。アミノ基およびカルボキシル基の両方を含む化合物は、それらの双性イオン形態を有する平衡状態においてしばしば存在することが、当該分野で周知である。従って、本明細書の全体にわたって記載される、例えば、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含む任意の化合物はまた、それらの対応する双性イオンへの言及を含む。

【0203】

本明細書中で記載され、特許請求されるこの合成方法の反応は、有機合成の分野の当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒中で実施され得る。一般的に、適切な溶媒は、その反応が実施される温度（すなわち、その溶媒の凝固点から溶媒の沸騰温度まで変動し得る温度）において、出発物質（反応物質）、その中間体、または生成物と、実質的に非反応性である溶媒である。所定の反応は、1種の溶媒か、または2種以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応に依存して、その反応に続く特定の後処理のための適切な溶媒が、選択され得る。本明細書中で使用される適切な溶媒としては、塩素化溶媒、炭化水素溶媒、芳香族溶媒、エーテル溶媒、プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒およびこれらの混合物が挙げられ得る（例の目的であり、限定されない）。

30

【0204】

適切なハロゲン化溶媒としては、四塩化炭素、プロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン、プロモホルム、クロロホルム、プロモクロロメタン、ジブロモメタン、塩化ブチル、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1-ジクロロエタン、2-クロロプロパン、ヘキサフルオロベンゼン、1,2,4-トリクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、フルオロトリクロロメタン、クロロトリフルオロメタン、プロモトリフルオロメタン、四フッ化炭素、ジクロロフルオロメタン、クロロジフルオロメタン、トリフルオロメタン、1,2-ジクロロテトラフルオロエタンおよびヘキサフルオロエタンが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0205】

適切な炭化水素溶媒としては、アルカンまたは芳香族溶媒（例えば、シクロヘキサン、ペンタン、ヘキサン、トルエン、シクロヘプタン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、エ

50

チルベンゼン、*m*-、*o*-、または *p*-キシレン、オクタン、インダン、ノナン、ベンゼン、エチルベンゼン、および *m*-、*o*-、または *p*-キシレン) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

適切なエーテル溶媒としては、ジメトキシメタン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、フラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジイソプロピルエーテル、アニソール、または *t*-ブチルメチルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0207】

適切なプロトン性溶媒としては、水、メタノール、エタノール、2-ニトロエタノール、2-フルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、エチレングリコール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、*i*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、2-エトキシエタノール、ジエチレングリコール、1-、2-、または3-ペンタノール、ネオ-ペンチルアルコール、*t*-ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、およびグリセロールが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0208】

適切な非プロトン性溶媒としては、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、*N*-メチルピロリジノン(NMP)、ホルムアミド、*N*-メチルアセトアミド、*N*-メチルホルムアミド、アセトニトリル(ACN)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、*t*-酢酸ブチル、スルホラン、*N,N*-ジメチルプロピオンアミド、ニトロメタン、ニトロベンゼン、およびヘキサメチルホスホルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0209】

この組成物および方法は、以下の実施例においてさらに記載される。全ての実施例は、実際の実施例である。これらの実施例は、説明の目的のみのためであり、添付される特許請求の範囲を限定するものとして解釈されるべきでない。

【実施例】

【0210】

(概要)

別に記述しない限り、全ての反応を炎光乾燥ガラス容器中のDrierite乾燥管を通過する不活性アルゴン下で行った。無水テトラヒドロフラン(THF)を、ナトリウムベンゾフェノンケチルラジカル蒸留器中で乾燥させた。全ての他の無水溶媒および試薬を、Aldrich、Sigma-Aldrich、Fluka、またはAcrosから購入し、別に述べない限りいずれのさらなる精製もなしに使用した。Varian 400で、<sup>1</sup>H NMRスペクトルおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルを採取した(それぞれ400 MHzおよび100 MHz)。報告したデータは、別に記述しない限り、全ての溶媒について内部TMS(0.0 ppm)に対して校正されており、以下のように報告する: 化学シフト、多重度(*app* = 見かけ上、*par obsc* = 特に不明瞭な、*ovrlp* = 重複する、*brd* = 広範、*s* = 一重線、*d* = 二重線、*t* = 三重線、*q* = 四重線、*m* = 多重線)、結合定数、および積分。部門別の質量分析法設備から、高い分解能の質量スペクトルを得た。薄層クロマトグラフィー(TLC)を、0.25 mm Merckプレコートシリカゲルプレート上で行い、シリカゲルクロマトグラフィーを、Silica Gel 60 Geduran(EM Science)を使用して行った。

40

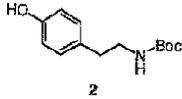
50

【 0 2 1 1 】

( 実施例 1 : N - t - B o c - チラミン ( 2 ) の調製 )

【 0 2 1 2 】

【 化 6 1 】



2

水 ( 2 5 0 m l ) 中の  $\text{NaHCO}_3$  ( 1 0 . 7 g 、 1 2 7 m m o l ) の溶液を、THF ( 5 0 0 m l ) 中に懸濁したチラミン ( 1 ) ( 1 5 . 8 g 、 1 1 5 m m o l ) の溶液に添加し、強く攪拌した。24時間後、この混合物を過剰なエーテルで希釈し、この水溶液をエーテル ( 2 x ) で抽出した。合わせた有機層を、0.5 M HCl、水、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。濃縮は、粗製の黄色の油を生じ、これをフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーによって精製し ( 乾式ロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 3 : 1 ) で溶出 ) 、白色の固体として2を生じた ( 2 4 . 7 g 、 収率 9 1 % ) :

10

【 0 2 1 3 】

【 化 6 2 】

 $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz, クロロホルム -*d* )  $\delta$  6.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.78(d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 4.67 (brd s, 1 H), 4.47 (brd s, 1 H), 3.32 (brd q,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.69 (t,  $J=$ 

20

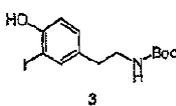
6.8. Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( 100 MHz, クロロホルム -*d* )  $\delta$  156.3, 154.8, 130.2, 129.7,115.5, 79.7, 42.0, 35.2, 28.4; HRMS (EI+)  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  についての計算値 237.1365 実測値 237.1367.

( 実施例 2 : N - t - B o c - 3 - ヨードチラミン ( 3 ) および N - t - B o c - 3 , 5 - ジヨードチラミン ( 4 ) の調製 )

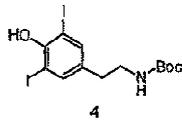
【 0 2 1 4 】

【 化 6 3 】

30



3



4

N - t - B o c - チラミン 2 ( 1 5 . 0 g 、 6 3 . 3 m m o l ) を、DCM ( 2 5 0 m l ) および DMF ( 6 0 m l ) 中に溶解した。その得られた溶液を - 4 0 まで冷却し、ナトリウムメトキシド ( 6 . 8 4 g 、 1 2 7 m m o l ) を一度に添加した。一塩化ヨウ素 ( 1 0 0 m l 、 1 0 0 m m o l ) をこの反応物に滴下し、この混合物を - 3 0 より低い温度を維持しながら30分間攪拌した。この反応混合物をエーテルで希釈し、0.5 M HCl で洗浄した。この水溶液をエーテルで抽出し、次いで合わせた有機層を、0.1 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ( 2 x ) 、水、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。この粗生成物を  $\text{SiO}_2$  フラッシュクロマトグラフィーを介して精製し ( 乾式ロード、DCM / 酢酸エチル ( 1 0 0 : 1 ) ~ ( 5 0 : 1 ) ~ ( 1 0 : 1 ) で溶出 ) 、薄い黄色の固体として生成物 3 および 4 を生じた ( 3 : 4 . 2 9 g 、 収率 1 9 % ; 4 : 9 . 2 8 g 、 収率 3 0 % ) 。化合物 3 について :

40

【 0 2 1 5 】

## 【化 6 4】

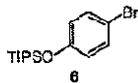
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム *-d*)  $\delta$  7.49 (s, 1 H), 7.05 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 5.62 (brd s, 1 H), 4.56 (brd s, 1 H), 3.31 (brd q,  $J=5.6$  Hz, 2 H), 2.69 (brd t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム *-d*)  $\delta$  155.9, 153.6, 138.3, 133.0, 130.0, 115.0, 85.5, 79.4, 41.8, 34.8, 28.4; HRMS (EI<sup>+</sup>)  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{INO}_3$  についての計算値 363.0331 実測値 363.0336。化合物 4 について:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム *-d*)  $\delta$  7.51 (s, 2 H), 5.74 (s, 1 H), 4.58 (brd s, 1 H), 3.30 (app q,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 2.67 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム *-d*)  $\delta$  155.8, 152.2, 139.4, 135.1, 82.3, 79.5, 41.6, 34.2, 28.4; HRMS (EI<sup>+</sup>)  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{NO}_3$  [ $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9+\text{H}$ ] についての計算値 432.8672 実測値 432.8663。

10

(実施例 3 : 1 - ブロモ - 4 - (トリイソプロピル) シリルオキシ - ベンゼン (6) の調製)

【0 2 1 6】

【化 6 5】



20

DCM (40 ml) 中の *p*-ブロモフェノール (5) (4.0 g、23.1 mmol) の攪拌溶液に、トリイソプロピルシリルクロリド (5 ml、23.4 mmol) を添加した。この反応混合物を 0 まで冷却し、イミダゾール (3.94 g、57.9 mmol) を添加し、この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで 12 時間にわたって周囲温度まで暖めた。この反応混合物をエーテルで希釈し、次いで 0.5 M HCl (2x)、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液、水およびブラインで洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。この粗生成物を、球状容器から球状容器への (bulb to bulb) 蒸留 (沸点: 2.0 mmHg において 149 ~ 150 によって精製し、透明な油として 6 を生じた (6.23 g、収率 82%) :

30

【0 2 1 7】

【化 6 6】

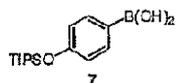
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム *-d*)  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.75 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 1.24 (七重線,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 1.09 (d,  $J=7.2$  Hz, 18 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム *-d*)  $\delta$  155.2, 132.2, 121.7, 113.2, 17.8, 12.6; FTIR (薄いフィルム) 2945, 2892, 2867, 1586, 1487, 1274, 909, 883, 828, 732  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI<sup>+</sup>)  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrOSi}$  についての計算値 328.0858 実測値 328.0844。

40

(実施例 4 : 4 - (トリイソプロピル) シリルオキシフェニルボロン酸 (7) の調製)

【0 2 1 8】

【化 6 7】



- 78 の THF (15 ml) 中の 4 - (トリイソプロピル) シリルオキシ - 1 - ブロモベンゼン (6) (540 mg、1.64 mmol) の攪拌溶液に *n*-ブチルリチウム (

50

0.9 ml、ヘキサン中 2.18 M、1.96 mmol) を滴下した。この反応混合物を 30 分間攪拌し、次いでホウ酸トリエチル (0.5 ml、2.17 mmol) を一度に添加した。この反応物を -78 °C で 1 時間攪拌し、4 時間にわたって周囲温度まで暖め、3 N HCl (5 ml) でクエンチし、30 分間 0 °C で攪拌した。この水溶性層を酢酸エチル (3 ×) で抽出し、合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。フラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーによる精製によって (DCM でロード、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) ~ (3 : 1) ~ (1 : 1) で抽出)、白色の固体として 7 を生じた (328 mg、収率 68%) :

【0219】

【化68】

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム -d) δ 8.10 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 1.30 (七重線, J=7.6 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=7.6 Hz, 18 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, クロロホルム -d) δ 160.1, 137.4, 119.6, 17.9, 12.7.

(方法 A : 銅媒介性結合についての一般的手順)

ボロン酸 (11.3 mmol) およびフェノール (5.52 mmol) を、乾燥空気を流したフラスコにおいて周囲温度で DCM (60 ml) 中に溶解した。大過剰の 4 の粉状モレキュラーシーブを添加し、この混合物を 10 分間、乾燥管を取り付けて攪拌した。酢酸銅 (II) (5.60 mmol)、トリエチルアミン (27.3 mmol)、およびピリジン (27.2 mmol) を連続的に添加し、そしてこの反応を周囲温度で一晩攪拌した。この反応混合物をエーテルで希釈し、セライトを介して濾過し、この濾液を、0.5 M HCl (1 ×)、水 (1 ×)、およびブライン (1 ×) で連続的に洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。この粗生成物を、下に記載のようにフラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製した。

20

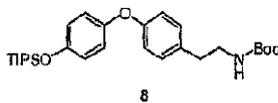
【0220】

(実施例 5 : N - t - Boc - 4' - トリエチルシリルオキシ - チロナミン (8) の調製)

30

【0221】

【化69】



一般的手順についての方法 A を参照する。この粗生成物を、フラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン/酢酸エチル (10 : 1) ~ (5 : 1) で溶出)、薄い黄色の油として 8 を生じた (122 mg、収率 40%) :

40

【0222】

【化70】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム -d)

δ 7.10 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 6.90 - 6.83 (m, 6 H), 4.59 (brd s, 1 H), 3.35 (brd q, J=6.0 Hz, 2 H), 2.74 (brd t, J=7.0 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.27 (七重線, J=7.6 Hz, 3 H), 1.10 (d, J=7.2 Hz, 18 H); HRMS (EI+) C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Si についての計算値 485.2961 実測値 485.2958

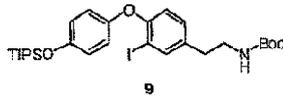
(実施例 6 : N - t - Boc - 4' - トリエチルシリルオキシ - 3 - ヨードチロ

50

ナミン ( 9 ) の調製 )

【 0 2 2 3 】

【 化 7 1 】



一般的手順についての方法 A を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し ( 乾式ロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 10 : 1 ) で溶出 )、薄い黄色の油として 9 を生じた ( 9.23 mg、収率 36% ) :

10

【 0 2 2 4 】

【 化 7 2 】

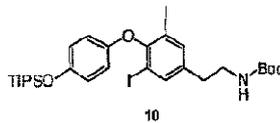
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.65 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 7.05 (app d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.86 (s, 4 H), 6.68 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.33 (brd q,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 2.72 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 (七重線,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 1.10 (d,  $J=7.2$  Hz, 18 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  156.1, 155.7, 152.3, 150.1, 139.7, 135.3, 129.8, 120.7, 120.1, 117.5, 87.6, 79.2, 41.6, 34.8, 28.3, 17.8, 12.5; FTIR (薄いフィルム) 3360, 2944, 2867, 1704, 1502, 1479, 1366, 1232, 1194, 1171, 910, 883, 734  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI+)  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{INO}_4\text{Si}$  についての計算値 611.1928 実測値 611.1917

20

( 実施例 7 : N - t - Boc - 4' - トリイソプロピルシリルオキシ - 3, 5 - ジョードチロナミン ( 10 ) の調製 )

【 0 2 2 5 】

【 化 7 3 】



30

一般的手順についての方法 A を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し ( 乾式ロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 10 : 1 ) ~ ( 8 : 1 ) で溶出 )、薄い黄色の油として 10 を生じた ( 1.28 g、収率 51% ( 回収した出発物質に基づく ) ) :

【 0 2 2 6 】

【 化 7 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.67 (s, 2 H), 6.79 (d,  $J=9.2$  Hz, 2 H), 6.63 (d,  $J=9.2$  Hz, 2 H), 4.79 (brd s, 1 H), 3.33 (brd q,  $J=6.7$  Hz, 2 H), 2.72 (brd t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.23 (七重線,  $J=7.6$  Hz, 3 H), 1.08 (d,  $J=7.2$  Hz, 18 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  155.6, 152.7, 150.8, 150.4, 140.3, 139.6, 120.4, 116.1, 91.1, 79.2, 41.4, 34.5, 28.3, 17.8, 12.4; FTIR (薄いフィルム) 3446, 2944, 2867, 1705, 1500, 1438, 1241, 1187, 908, 734  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (EI+)  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{I}_2\text{NO}_4\text{Si}$  についての計算値 737.0894 実測値 737.0888

40

( 方法 B : シリル脱保護についての一般的手順 )

THF ( 10 ml ) 中の保護されたフェノール ( 1.0 mmol ) の攪拌溶液に、TBAF ( THF 中、1.5 ml、1.5 mmol、1 M 溶液 ) を滴下した。この反応混合物

50

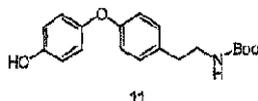
を、10～30分間、TLC分析により判断して完了するまで攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。この反応混合物を0.5M HClで洗浄し、この水溶液を酢酸エチルで抽出した。この合わせた有機層を、水およびブラインで連続的に洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。この粗生成物を、下に記載のようにフラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーによって精製した。

【0227】

(実施例8：N-t-Boc-チロナミン(11)の調製)

【0228】

【化75】



10

一般的手順についての方法Bを参照する。この粗生成物を、フラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製し(DCMでロード、ヘキサン/酢酸エチル(10:1)～(3:1)で溶出)、透明な油として11を生じた(42.4mg、収率86%):

【0229】

【化76】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) δ 7.11 (d,

*J*=8.0 Hz, 2 H), 6.83–6.73 (m, 6 H), 4.85 (s, 1 H), 3.21 (brd t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 2.69 (t, *J*=7.0

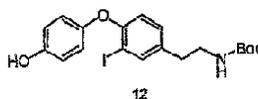
Hz, 2 H), 1.40 (s, 9 H); HRMS (EI<sup>+</sup>) C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> についての計算値 329.1627 実測値 329.1615

20

(実施例9：N-t-Boc-3-ヨードチロナミン(12)の調製)

【0230】

【化77】



30

一般的手順についての方法Bを参照する。この粗生成物を、フラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製し(DCMでロード、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)～(3:1)で溶出)、透明な油として12を生じた(54.3mg、収率85%):

【0231】

【化78】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.64 (d, *J*=2.0 Hz,

1 H), 7.01 (app dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (app dt, *J*=9.2, 2.8 Hz, 2 H), 6.82 (app dt, *J*=9.2,

2.8 Hz, 2 H), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.20 (brd s, 1 H), 4.65 (brd s, 1 H), 3.33 (brd q, *J*=6.5

Hz, 2 H), 2.71 (brd t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, クロロホルム-*d*) δ

156.2, 156.1, 152.5, 149.8, 139.7, 135.2, 129.8, 120.4, 117.6, 116.3, 87.8, 79.7, 41.8, 34.9, 28.4;

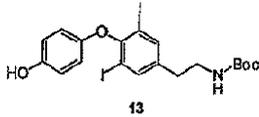
HRMS (EI<sup>+</sup>) C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>4</sub> [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>] についての計算値 398.9968 実測値 398.9950

40

(実施例10：N-t-Boc-3,5-ジヨードチロナミン(13)の調製)

【0232】

## 【化79】



一般的手順についての方法Bを参照する。この粗生成物を、フラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製し（乾式ロード、ヘキサン/酢酸エチル（10：1）～（5：1）で溶出）、黄色の油として13を生じた（221mg、収率72%）：

## 【0233】

## 【化80】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) δ 7.74 (s, 2 H),  
 6.67 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 6.54 (d, *J*=9.2 Hz, 2 H), 4.84 (brd s, 1 H), 3.25 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H),  
 2.69 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, メタノール-*d*<sub>4</sub>) δ 158.4, 154.2, 153.3,  
 151.1, 141.9, 141.7, 117.3, 116.8, 91.9, 80.0, 42.4, 35.4, 28.8; HRMS (EI+) C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>  
 [M+H]<sup>+</sup> についての計算値 581.9638 実測値 581.9626

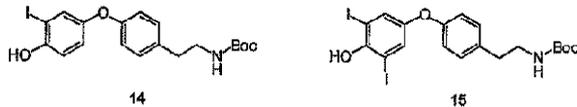
10

20

（実施例11：N-t-Boc-3'-ヨードチロニン（14）およびN-t-Boc-3',5'-ジヨードチロニン（15）の調製）

## 【0234】

## 【化81】



一塩化ヨウ素（DCM中、0.24ml、0.24mmol、1M溶液）を、-40のDCM（1.0ml）およびDMF（0.25ml）中の、N-t-Boc-O-（4-ヒドロキシ）フェニルチラミン11（52.1mg、0.16mmol）およびブチルアミン（0.08ml、0.81mmol）の攪拌溶液に滴下した。この反応を、1時間-35以下で維持し、次いで一晚周囲温度まで温めた。この粗反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>（1x）、0.5M HCl（1x）、水、およびブラインで連続的に洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。この粗精製物をフラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを解して分離（separated）し（DCMでロード、DCM/酢酸エチル（100：1）～（50：1）で抽出）、薄い黄色の油として14および15を生じた（14：17.3mg、収率24%；15：39.1mg、収率43%）。化合物14について：

30

40

## 【0235】

## 【化 8 2】

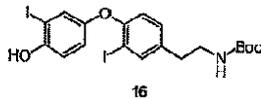
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.33 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 7.12 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 6.96–6.94 (m, 2 H), 6.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.36 (app brd q,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 2.76 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}_4$  についての計算値 455.0594 実測値 455.0610 化合物15について:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.37 (s, 2 H), 7.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.63 (brd s, 1 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.37 (brd q,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.77 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  155.8, 155.7, 151.1, 150.1, 134.2, 130.2, 129.7, 118.3, 81.3, 41.8, 35.4, 28.4; HRMS (EI+)  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{NO}_4$  [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+H] についての計算値 524.8934 実測値 524.8940

10

( 実施例 12 : N - t - B o c - 3 , 3 ' - ジヨードチロナミン ( 16 ) の調製 )

## 【 0 2 3 6 】

## 【化 8 3】



20

ヨウ素 ( 41.8 mg、0.16 mmol ) を、飽和ヨウ化カリウム溶液 ( 0.1 ml ) に添加し、その得られた溶液を、-40 のエチルアミン溶液 ( THF 中、1 ml、1 M ) 中のフェノール 12 ( 41.9 mg、0.092 mmol ) の攪拌溶液に滴下した。30 分後、この反応混合物を 0 まで温め、さらに 1 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、3 M HCl、0.1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。この粗生成物をフラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーによって精製し ( DCM でロード、DCM / 酢酸エチル ( 100 : 1 ) で溶出 )、薄い黄色の油として 16 を生じた ( 18.2 mg、収率 34% ) :

## 【 0 2 3 7 】

30

## 【化 8 4】

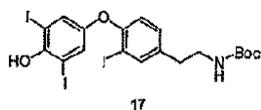
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.67 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J=2.8$ , 1 H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.91 (dd,  $J=8.8$ , 2.8 Hz, 1 H), 6.73 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.34 (brd q,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.74 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  155.8, 155.5, 151.5, 150.4, 139.9, 136.2, 130.1, 128.2, 120.8, 118.2, 115.3, 88.1, 85.1, 79.5, 41.7, 35.0, 28.4; HRMS (EI+)  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{NO}_4$  [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>+H] についての計算値 524.8934 実測値 524.9560

40

( 実施例 13 : N - t - B o c - 3 , 3 ' , 5 ' - トリヨードチロナミン ( 17 ) の調製 )

## 【 0 2 3 8 】

## 【化 8 5】



一塩化ヨウ素 ( DCM 中、0.16 ml、0.16 mmol、1 M 溶液 ) を、0 の D

50

MF (0.5 ml) および DCM (2 ml) 中の、フェノール 12 (34.1 mg、0.075 mmol) および プチルアミン (0.04 ml、0.40 mmol) の攪拌溶液に滴下した。この反応を、TLC 分析により完了するまで (20 分) 0 で攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、0.5 M HCl、0.1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、水、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。この粗生成物をフラッシュ SiO<sub>2</sub> を介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (5 : 1) ~ (2 : 1) で抽出)、薄い黄色の油として 17 を生じた (41.4 mg、収率 78%) :

【0239】

【化86】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.68 (d, *J*=1.6

Hz, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 7.12 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.61 (brd s, 1

H), 4.58 (brd s, 1 H), 3.35 (q, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.75 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H); HRMS

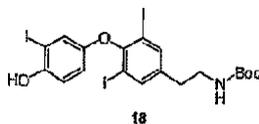
(EI+) C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>I<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> についての計算値 706.8527 実測値 706.8529

10

(実施例 14 : N - t - Boc - 3, 3', 5 - トリヨードチロナミン (18) の調製)

【0240】

【化87】



20

ヨウ素 (17.0 mg、0.067 mmol) を、飽和ヨウ化カリウム溶液 (0.07 ml) に添加し、その得られた溶液を、-40 の THF (1 ml) および プチルアミン (0.5 ml) 中のフェノール 13 (32.1 mg、0.055 mmol) の攪拌溶液に滴下した。30 分後、この反応混合物を 0 まで温め、さらに 1 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、3 M HCl、0.1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。この粗生成物をフラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーによって精製し (DCM でロード、DCM / 酢酸エチルで溶出 (100 : 1))、薄い黄色の油として 18 を生じた (10.3 mg、収率 26%) :

30

【0241】

【化88】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.76 (s, 2 H), 7.01 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 6.72

(d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 6.57 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 3.27 (obsc brd t, *J*=6.0 Hz, 2

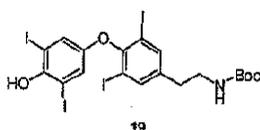
H), 2.71 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H)

40

(実施例 15 : N - t - Boc - 3, 3', 5, 5' - テトラヨードチロナミン (19) の調製)

【0242】

【化89】



50

一塩化ヨウ素 (DCM中、0.11 ml、0.11 mmol、1 M 溶液) を、-45 の THF (1 ml) 中の、フェノール 13 (27.7 mg、0.048 mmol) および ブチルアミン (0.5 ml、2.53 mmol) の攪拌溶液に滴下した。30 分後、この反応物を、0.5 M HCl および酢酸エチルの間で分配した。その有機相を、0.1 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。この粗生成物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (乾式ロード、ヘキサン/酢酸エチル (5:1) で溶出)、薄い黄色の油として 19 を生じた (18.4 mg、収率 46%) :

【0243】

10

【化90】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.78 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 3.30 (brd s, 2H), 2.73 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

(方法 C : t - Boc 脱保護についての一般的手順)

保護されたアミン (31.2 mg、0.054 mmol) を酢酸エチル (2 ml、無水) 中の 1 N HCl または 3 N HCl 溶液中に溶解し、この反応混合物を周囲温度で 5 ~ 15 時間攪拌した。1.5 時間後に、白色の沈殿物を確認した。追加の HCl を必要なだけ添加し (2 ml)、この反応混合物を一晩攪拌した。この反応を、下に記載のように完了した。

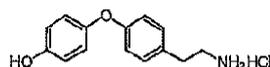
20

【0244】

(実施例 16 : チロナミン塩酸塩の (22) の調製)

【0245】

【化91】



22

30

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、薄い黄褐色の固体として 22 を生じた (32.9 mg、収率 100%) :

【0246】

【化92】

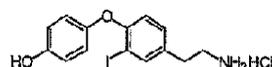
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, ジメチルスルホキシド- $d_6$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 7.90 (brd s, 3H), 7.20 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.86 (ovrlp d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.85 (ovrlp d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.99 (app brd q,  $J=8.0$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  についての計算値 229.1103 実測値 229.1107

40

(実施例 17 : 3 - ヨードチロナミン塩酸塩 (23) の調製)

【0247】

【化93】



23

50

一般的手順についての方法Cを参照する。この粗沈殿物を濾過し、白色の固体として23を生じた(816mg、収率93%):

【0248】

【化94】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1 H),

8.12 (brd s, 3 H), 7.76 (s, 1 H), 7.20 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.79 (s, 4 H), 6.68 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H),

2.98 (app brd q,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.84 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_2$  [M-

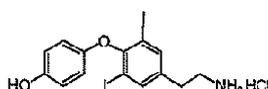
$\text{NH}_3$ ] についての計算値 337.9804 実測値 337.9812

10

(実施例18:3, 5-ジヨードチロナミン塩酸塩(24)の調製)

【0249】

【化95】



24

一般的手順についての方法Cを参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空 20  
圧下で乾燥させ、白色の固体として24を生じた(26.7mg、収率96%):

【0250】

【化96】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.97 (s, 2 H), 6.89 (d,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 6.79 (d,  $J=$

7.2 Hz, 2 H), 3.29 (app t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 3.01 (app t,  $J=6.4$  Hz, 2 H); HRMS (EI+)

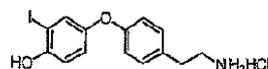
$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{I}_2\text{NO}_2$  についての計算値 480.9036 実測値 480.9050

30

(実施例19:3', 5'-ヨードチロナミン塩酸塩(25)の調製)

【0251】

【化97】



25

一般的手順についての方法Cを参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空 40  
圧下で乾燥させ、白色の固体として25を生じた(12.7mg、収率98%):

【0252】

【化98】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.24 (s, 1 H), 7.86 (s, 3 H), 7.30 (d,  $J=2.4$

Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.96–6.86 (m, 4 H), 3.01 (brd s, 2 H), 2.83 (app t,  $J=7.6$

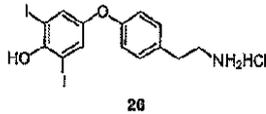
Hz, 2 H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_2$  [M- $\text{NH}_3$ ] についての計算値 337.9804 実測値 337.9809

40

(実施例20:3', 5'-ジヨードチロナミン塩酸塩(26)の調製)

【0253】

## 【化 9 9】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その沈殿生成物を真空濾過を介して収集し、白色の固体として 26 を生じた (32.3 mg、収率 88%) :

【0254】

10

【化 100】

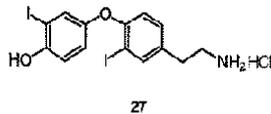
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1 H), 7.95 (s, 3 H), 7.39 (s, 2 H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 3.02 (brd s, 2 H), 2.86 (app brd t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{I}_2\text{NO}_2$  [M-NH $_3$ ] についての計算値 463.8770 実測値 463.8748

(実施例 21 : 3, 3'-ジヨードチロナミン塩酸塩 (27) の調製)

【0255】

【化 101】

20



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、白色の固体として 27 を生じた (14.6 mg、収率 100%) :

【0256】

【化 102】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.27 (s, 1 H), 7.96 (brd s, 3 H), 7.79 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H), 7.25 (ovrlp dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 7.23 (ovrlp d,  $J = 2.8$  Hz, 1 H), 6.92 (ovrlp d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.87 (ovrlp dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1 H), 6.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 3.03 (app brd s, 2 H), 2.84 (brd t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H)

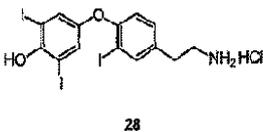
30

(実施例 22 : 3, 3', 5'-トリヨードチロナミン塩酸塩 (28) の調製)

【0257】

【化 103】

40



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色の沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 28 を生じた (27.1 mg、収率 85%) :

【0258】

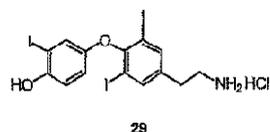
【化 1 0 4】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.39 (s, 1 H), 7.92 (brd s, 3 H), 7.81 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.29 (ovrlp dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1 H), 7.29 (ovrlp s, 2 H), 6.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 3.05 (brd s, 2 H), 2.85 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H)

( 実施例 2 3 : 3 , 3 ' , 5 - トリヨードチロナミン塩酸塩 ( 2 9 ) の調製 )

【 0 2 5 9】

【化 1 0 5】



10

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、黄褐色の固体として 29 を生じた ( 9 . 6 m g 、 収率 1 0 0 % ) :

【 0 2 6 0】

【化 1 0 6】

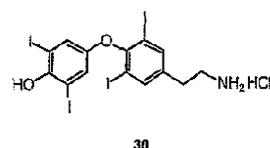
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.00 (s, 1 H), 7.86 (ovrlp s, 2 H), 7.80 (ovrlp brd s, 3 H), 6.98 (d,  $J=2.8$  Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 6.65 (dd,  $J=8.8, 3.2$  Hz, 1 H), 3.11 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.84 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H)

20

( 実施例 2 4 : 3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラヨードチロナミン塩酸塩 ( 3 0 ) の調製 )

【 0 2 6 1】

【化 1 0 7】



30

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、黄褐色の固体として 30 を生じた ( 1 3 . 8 m g 、 収率 1 0 0 % ) :

【 0 2 6 2】

【化 1 0 8】

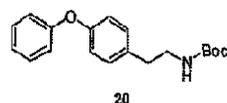
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.25 (s, 1 H), 7.87 (s, 2 H), 7.11 (s, 2 H), 3.12 (app brd s, 2 H), 2.85 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H)

40

( 実施例 2 5 : N - t - B o c - O - フェニルチラミン ( 2 0 ) の調製 )

【 0 2 6 3】

【化 1 0 9】



50

一般的手順についての方法 A を参照する。この粗生成物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（乾式ロード、ヘキサン / 酢酸エチル（10 : 1）～（5 : 1）で溶出）、白色の結晶性固体として 20 を生じた（50.5 mg、収率 73%）：

【0264】

【化110】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$

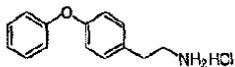
7.32 (app t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.08 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.99 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 6.94 (app d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.36 (brd q,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 2.77 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  157.4, 155.8, 133.8, 130.0, 129.7, 123.1, 119.0, 118.7, 79.2, 41.8, 35.5, 28.4; HRMS (EI+)  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  について 313.1678  
実測値 313.1686

10

（実施例 26 : O - フェニル - チラミン塩酸塩（31）の調製）

【0265】

【化111】



31

20

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、黄褐色の固体として 31 を生じた（18.3 mg、収率 100%）：

【0266】

【化112】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.17 (brd s, 3 H), 7.38 (app t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 7.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.13 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 7.02 - 6.94 (m, 4 H), 3.02 (app brd t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 2.90 (app t,  $J=8.4$  Hz, 2 H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  についての計算値 213.1154  
実測値 213.1158

30

（方法 D : N - t - Boc チラミンの O - アルキル化についての一般的手順）

必要なハロゲン化アルキル（20.2 mmol）および炭酸カリウム（3.50 g、25.3 mmol）を、周囲温度で DMF（25 ml）中の N - t - Boc チラミン（4.02 g、17.0 mmol）の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を、周囲温度で 4 ~ 48 時間強く攪拌し、次いでエーテルで希釈し、0.5 M HCl で洗浄した。この水溶液をエーテルで抽出し、合わせた有機層を水（2x）およびブラインで連続的に洗浄し、次いで  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。濃縮は、下に記載のように精製する O - アルキル化粗生成物を生じた。

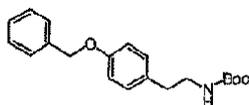
40

【0267】

（実施例 27 : N - t - Boc - O - ベンジル - チラミン（21）の調製）

【0268】

【化113】



21

50

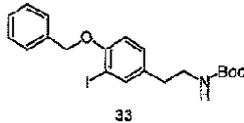
一般的な手順についての方法Dを参照する。この粗生成物をフラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製し(DCMでロード、ヘキサン/酢酸エチル(10:1)~(5:1)で溶出)、鱗状の白色の固体として21を生じた(3.24g、収率58%)：  
【0269】  
【化114】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.42–7.27 (m, 5 H), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 4.60 (brd s, 1 H), 3.32 (app brd q, *J*=6.0 Hz, 2 H), 2.71 (app brd t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, クロロホルム-*d*) δ 157.3, 155.8, 137.0, 131.2, 129.6, 128.5, 127.8, 127.3, 114.8, 79.0, 69.9, 41.8, 35.2, 28.3; HRMS (EI+) C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> についての計算値 327.1834 実測値 327.1819

10

(実施例28: N-t-Boc-O-ベンジル-3-ヨードチラミン(33)の調製)  
【0270】

【化115】



33

20

臭化ベンジル(0.07ml、0.59mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(89mg、0.64mmol)を、DMF(2ml)中のフェノール2(104mg、0.28mmol)の攪拌溶液に添加した。この混合物を、反応がTLC分析によって完了するまで、3時間強く攪拌した。この反応混合物をエーテルと0.5M HClとの間で分配した。この有機層を、水(2×)およびブラインで連続的に洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。濃縮によって、黄色の油を生じ、それをフラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製して(乾式ロード、ヘキサン/酢酸エチル(10:1)~(5:1)で溶出)、透明な油として33を生じた(98.8g、収率78%)：

【0271】

30

【化116】

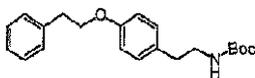
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.32 (app t, *J*=7.4 Hz, 1 H), 7.08 (app dd, *J*=7.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.52 (brd s, 1 H), 3.31 (app q, *J*=6.8 Hz, 2 H), 2.69 (app t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H); HRMS (EI+) C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>3</sub> についての計算値 453.0801 実測値 453.0806

(実施例29: N-t-Boc-O-(2-フェニル)エチルチラミン(34)の調製)

40

【0272】

【化117】



34

一般的手順についての方法Dを参照する。この粗生成物をフラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製し(乾式ロード、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)で溶出)、透

50

明な油として 34 を生じた ( 38 . 6 m g 、 収率 49 % ( 回収した出発物質に基づく ) )  
:

【 0 2 7 3 】  
【 化 1 1 8 】

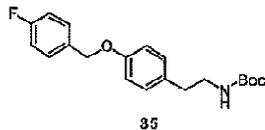
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.38–7.22 (m, 5 H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 4.52 (brd s, 1 H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.33 (app brd q, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, クロロホルム-*d*) δ 157.4, 155.8, 138.2, 131.0, 129.7, 129.0, 128.4, 126.4, 114.6, 79.1, 68.7, 41.9, 35.8, 35.2, 28.4; HRMS (EI+) C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> についての計算値 341.1991 実測値 341.1990

10

( 実施例 30 : N - t - B o c - O - ( p - フルオロ ) ベンジルチラミン ( 35 ) の調製 )

【 0 2 7 4 】  
【 化 1 1 9 】



20

一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物をフラッシュ S i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し ( D C M でロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 10 : 1 ) ~ ( 5 : 1 ) で溶出 ) 、白色の固体として 35 を生じた ( 653 m g 、 収率 86 % ) :

【 0 2 7 5 】  
【 化 1 2 0 】

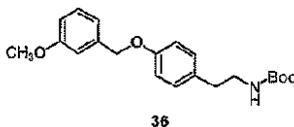
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.40

(app dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2 H), 7.10 (ovrlp d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.06 (ovrlp app t, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.90 (app d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.52 (brd s, 1 H), 3.34 (app brd q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, クロロホルム-*d*) δ 162.7 (*J*<sub>CF</sub> = 245 Hz), 157.5, 156.1, 133.0, 131.7, 130.0, 129.5 (*J*<sub>CF</sub> = 8.2 Hz), 115.7 (*J*<sub>CF</sub> = 21.4 Hz), 115.1, 79.4, 69.6, 42.1, 35.5, 28.6

30

( 実施例 31 : N - t - B o c - O - ( m - メトキシ ) ベンジルチラミン ( 36 ) の調製 )

【 0 2 7 6 】  
【 化 1 2 1 】



40

一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物をフラッシュ S i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し ( D C M でロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 10 : 1 ) ~ ( 5 : 1 ) で溶出 ) 、白色の固体として 36 を生じた ( 577 m g 、 収率 74 % ) :

【 0 2 7 7 】

50

## 【化 1 2 2】

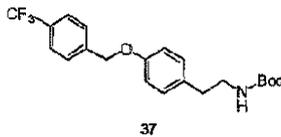
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム -*d*) δ 7.29

(t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.99 (app d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.85 (app dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.54 (brd s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.33 (brd q,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 2.73 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

(実施例 32 : N - t - B o c - O - ( p - トリフルオロメチル ) ベンジルチラミン ( 37 ) の調製) 10

## 【 0 2 7 8 】

## 【化 1 2 3】



一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物をフラッシュ  $SiO_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (10 : 1) ~ (5 : 1) で溶出)、白色の固体として 37 を生じた (740 mg、収率 87%) : 20

## 【 0 2 7 9 】

## 【化 1 2 4】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム -*d*) δ 7.63

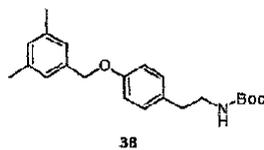
(d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.54 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.11 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 6.90 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.53 (brd s, 1 H), 3.34 (brd q,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.74 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

30

(実施例 33 : N - t - B o c - O - ( m , m - ジメチル ) ベンジルチラミン ( 38 ) の調製)

## 【 0 2 8 0 】

## 【化 1 2 5】



40

一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物をフラッシュ  $SiO_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (20 : 1) ~ (10 : 1) で溶出)、白色の固体として 38 を生じた (74.7 mg、収率 40%) :

## 【 0 2 8 1 】

## 【化 1 2 6】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム -*d*) δ

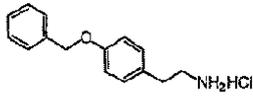
7.10 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.04 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 4.53 (brd s, 1 H), 3.33 (app brd q,  $J=5.6$  Hz, 2 H), 2.73 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

50

(実施例 34 : O - ベンジル - チラミン塩酸塩 (32) の調製)

【0282】

【化127】



32

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 32 を生じた (156 mg、収率 97%) :

【0283】

【化128】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.03 (s, 3 H), 7.46–7.30

(m, 5 H), 7.17 (app d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.97 (app d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 2.97 (app t,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 2.81 (app t,  $J=7.5$  Hz, 2 H); HRMS (EI+)  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$  についての計算値 227.1310

実測値 227.1316

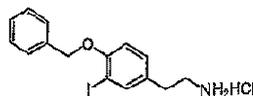
10

20

(実施例 35 : O - ベンジル - 3 - ヨードチラミン塩酸塩 (39) の調製)

【0284】

【化129】



39

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 36 を生じた (18.6 mg、収率 88%) :

【0285】

【化130】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (brd s, 3 H), 7.69 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.48 (d,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 7.40 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 7.32 (app t,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.23 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 2.99 (brd s, 2 H), 2.78 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H)

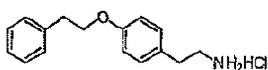
30

40

(実施例 36 : O - (2 - フェニル) エチルチラミン塩酸塩 (40) の調製)

【0286】

【化131】



40

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 40 を生じた (22.4 mg、収率

50

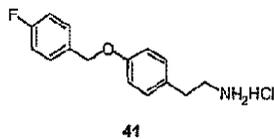
9 3 % ) :  
 【 0 2 8 7 】  
 【 化 1 3 2 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86 (brd s, 3 H), 7.16–7.23 (m, 5 H), 7.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 4.13 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 2.98 (ovrlp t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 2.40 (ovrlp app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 2.75 (app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H)

( 実施例 3 7 : O - ( p - フルオロ ) ベンジルチラミン塩酸塩 ( 4 1 ) の調製 )

10

【 0 2 8 8 】  
 【 化 1 3 3 】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 4 1 を生じた ( 5 0 . 4 m g 、収率 9 0 % ) :

20

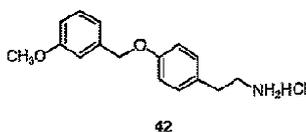
【 0 2 8 9 】  
 【 化 1 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.93 (brd s, 3 H), 7.45 (app dd,  $J=8.4, 5.6$  Hz, 2 H), 7.22 (ovrlp app t,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.18 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 2.98 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 2.80 (app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H)

( 実施例 3 8 : O - ( m - メトキシ ) ベンジルチラミン塩酸塩 ( 4 2 ) の調製 )

30

【 0 2 9 0 】  
 【 化 1 3 5 】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 4 2 を生じた ( 6 7 . 0 m g 、収率 9 7 % ) :

40

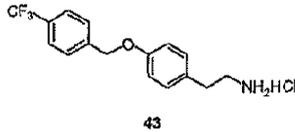
【 0 2 9 1 】  
 【 化 1 3 6 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.87 (brd s, 3 H), 7.30 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.94–7.20 (m, 4 H), 6.88 (app d,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.98 (brd s, 2 H), 2.79 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H)

( 実施例 3 9 : O - ( p - トリフルオロメチル ) ベンジルチラミン塩酸塩 ( 4 3 ) の調製 )

【 0 2 9 2 】

## 【化 1 3 7】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 43 を生じた (37.3 mg、収率 84%) :

【0 2 9 3】

10

【化 1 3 8】

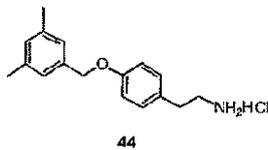
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (s, 3 H), 7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.66 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 2.99 (app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 2.80 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H)

(実施例 40 : O - ( m , m - ジメチル ) ベンジルチラミン塩酸塩 ( 44 ) の調製)

【0 2 9 4】

20

【化 1 3 9】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 44 を生じた (28.6 mg、収率 86%) :

【0 2 9 5】

30

【化 1 4 0】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム - $d$ )  $\delta$  7.97 (brd s, 3 H), 7.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.96 (ovrlp d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.95 (ovrlp s, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 2.97 (brd s, 2 H), 2.81 (app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 2.27 (s, 6 H)

(方法 E : N アルキル化誘導体についての一般的手順)

DMF (5 ml) 中の必要な保護アミン (3.0 mmol) の溶液を、0 で DMF (10 ml) 中の水素化ナトリウムのスラリー (油中、150 mg、3.75 mmol、60% 分散液) に滴下した。この反応を水素の放出が止まるまで (10 ~ 60 分) 撹拌した。次いで、所望されるハロゲン化アルキル (7.30 mmol) を、0 で 5 分間にわたって添加し、さらに 45 分間撹拌を続けた。この反応混合物を 2 時間以上周囲温度で温め、その後過剰な水素化ナトリウムをメタノール (5 ml) または 0.5 M HCl のどちらかでクエンチした。次いで、この混合物をエーテルで希釈し、水 (3x)、ブラインで連続的に洗浄し、次いで  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。濃縮によって、下に記載のように精製する粗製 N アルキル化生成物を生じた。

40

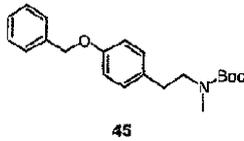
【0 2 9 6】

(実施例 41 : N - t - B o c - N - メチル - O - ベンジル - チラミン ( 45 ) の調製)

50

【 0 2 9 7 】

【 化 1 4 1 】



一般的手順についての方法 E を参照する。この粗製の N メチル化生成物をフラッシュ S i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーによって精製し ( D C M でロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 2 0 : 1 ) ~ ( 5 : 1 ) で溶出)、透明な油として 4 5 を生じた ( 0 . 8 6 m g 、収率 8 4 % ) :

10

【 0 2 9 8 】

【 化 1 4 2 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,クロロホルム-*d*) δ 7.43 – 7.31 (m, 5 H), 7.07 (brd s, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2H),3.37 (brd s, 2H) 2.81 (brd s, 2H) 2.74 (brd s, 3H) 1.40 (s, 9H); HRMS (EI+) C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

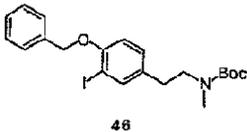
についての計算値 341.1991 実測値 341.1983

20

( 実施例 4 2 : N - t - B o c - N - メチル - O - ベンジル - 3 - ヨードチラミン ( 4 6 ) の調製 )

【 0 2 9 9 】

【 化 1 4 3 】



30

一般的手順についての方法 E を参照する。この粗製の N - メチル化生成物をフラッシュ S i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーによって精製し ( D C M でロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 1 0 : 1 ) ~ ( 5 : 1 ) で溶出)、透明な油として 4 6 を生じた ( 0 . 8 6 m g 、収率 8 4 % ) :

【 0 3 0 0 】

【 化 1 4 4 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.32(app t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.13 (brd d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H),3.32 (obsc brd s, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.36 (brd s, 3 H), 1.25 (brd s, 6

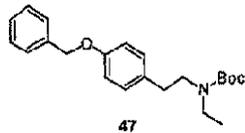
H)[ 注意 : 1 . 3 6 p p m および 1 . 2 5 p p m で の シグナル は、 t - B o c 基 の 回 転 異 性 体 で あ る ]

40

( 実施例 4 3 : N - t - B o c - N - エチル - O - ベンジル - チラミン ( 4 7 ) の調製 )

【 0 3 0 1 】

## 【化 1 4 5】



一般的手順についての方法 E を参照する。この粗製のエチル化生成物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (100 : 1) ~ (10 : 1) で溶出)、薄い黄色の油として 47 を生じた (123 mg、収率 80%) :

【0302】

【化 1 4 6】

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,

クロロホルム- $d$ )  $\delta$  7.43–7.26 (m, 5 H), 7.09 (brd s, 2 H), 6.89 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.33 (brd s, 2 H), 3.19 (brd s, 2 H), 2.75 (brd s, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.06 (brd t,  $J=6.2$  Hz, 3 H)

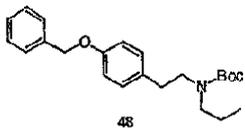
10

(実施例 44 : N - t - Boc - N - プロピル - O - ベンジルチラミン (48) の調製)

20

【0303】

【化 1 4 7】



一般的手順についての方法 E を参照する。この粗製のプロピル化生成物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (100 : 1) ~ (10 : 1) で溶出)、薄い黄色の油として 48 を生じた (145 mg、収率 82%) :

30

【0304】

【化 1 4 8】

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,

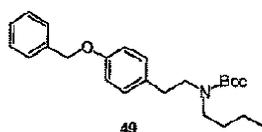
クロロホルム- $d$ )  $\delta$  7.42–7.20 (m, 5 H), 7.09 (brd s, 2 H), 6.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.32 (brd s, 2 H), 3.11 (app brd s, 2 H), 2.75 (brd s, 2 H), 1.48 (ovlrd brd s, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 0.85 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)

40

(実施例 45 : N - t - Boc - N - ブチル - O - ベンジルチラミン (49) の調製)

【0305】

【化 1 4 9】



一般的手順についての方法 E を参照する。この粗製のブチル化生成物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (10

50

0 : 1) ~ (10 : 1) で溶出)、薄い黄色の油として49を生じた(126 mg、収率75%) :

【0306】

【化150】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.44–7.30 (m, 5 H), 7.09 (brd s, 2 H), 6.90 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H),

3.32 (brd s, 2 H), 3.13 (brd s, 2 H), 2.75 (brd s, 2 H), 1.45 (s, 11 H), 1.27 (六重線, *J*=7.3 Hz, 2

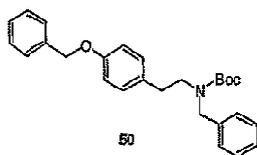
H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H)

10

(実施例46 : N - t - B o c - N - ベンジル - O - ベンジルチラミン (50) の調製)

【0307】

【化151】



20

一般的手順についての方法Eを参照する。この粗製のベンジル化生成物をフラッシュS<sub>i</sub>O<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し(DCMでロード、ヘキサン/酢酸エチル(100 : 1) ~ (10 : 1) で溶出)、薄い黄色の油として50を生じた(167 mg、収率80%) :

【0308】

【化152】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.40–7.20 (m, 10 H), 7.07 (brd s, 1 H), 7.02 (brd s, 1 H), 6.88 (d, *J*=6.4 Hz, 2

H), 5.04 (s, 2 H), 4.38 (brd s, 1 H), 4.31 (brd s, 1 H), 3.39 (brd s, 1 H), 3.29 (brd s, 1 H), 2.75

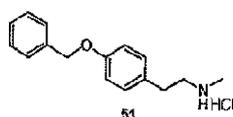
(brd s, 1 H), 2.69 (brd s, 1 H), 1.47 (brd s, 9 H)

30

(実施例47 : N - メチル - O - ベンジルチラミン塩酸塩 (51) の調製)

【0309】

【化153】



40

一般的手順についての方法Cを参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空下で乾燥させる51を生じた(118 mg、収率89%) :

【0310】

【化 1 5 4】

<sup>1</sup>H-

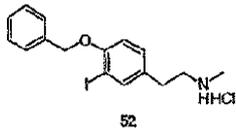
NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.90 (brd s, 1H), 7.45–7.32 (m, 5 H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2H), 3.33 (s, 1H) 3.05 (brd s, 2H) 2.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H) 2.54 (s, 3H)

( 実施例 4 8 : N - メチル - O - ベンジル - 3 - ヨードチラミン 塩酸塩 ( 5 2 ) の調製 )

10

【 0 3 1 1 】

【化 1 5 5】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 5 2 を生じた ( 3 5 . 9 m g 、収率 9 1 % ) :

20

【 0 3 1 2 】

【化 1 5 6】

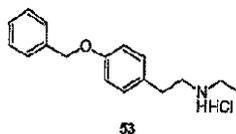
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (brd s, 2 H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.41 (app t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.33 (app t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.10 (brd s, 2 H), 2.83 (app t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.55 (brd s, 3 H)

( 実施例 4 9 : N - エチル - O - ベンジルチラミン 塩酸塩 ( 5 3 ) の調製 )

30

【 0 3 1 3 】

【化 1 5 7】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 5 3 を生じた ( 3 8 . 9 m g 、収率 9 2 % ) :

40

【 0 3 1 4 】

【化 1 5 8】

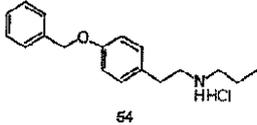
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.70 (brd s, 2 H), 7.45–7.30 (m, 5 H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 3.08 (app t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.85 (app t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)

( 実施例 5 0 : N - プロピル - O - ベンジルチラミン 塩酸塩 ( 5 4 ) の調製 )

【 0 3 1 5 】

50

【化 1 5 9】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 54 を生じた (35.9 mg、収率 88%) :

【0 3 1 6】

10

【化 1 6 0】

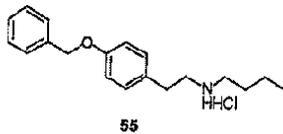
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.72 (brd s, 2 H), 7.45 – 7.30 (m, 5 H), 7.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 3.08 (app t,  $J=8.2$  Hz, 2 H), 2.89 – 2.84 (m, 4 H), 1.62 (六重線,  $J=7.5$  Hz, 2 H), 0.91 (t,  $J=7.6$  Hz, 3 H)

(実施例 51 : N - ブチル - O - ベンジルチラミン塩酸塩 (55) の調製)

【0 3 1 7】

20

【化 1 6 1】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 55 を生じた (32.1 mg、収率 91%) :

【0 3 1 8】

30

【化 1 6 2】

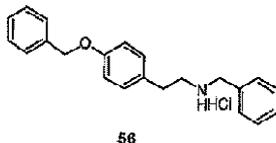
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.71 (brd s, 2 H), 7.45 – 7.30 (m, 5 H), 7.17 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 3.08 (app t,  $J=8.2$  Hz, 2 H), 2.92 – 2.84 (m, 4 H), 1.58 (五重線,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 1.33 (六重線,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 0.89 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H)

(実施例 52 : N - ベンジル - O - ベンジルチラミン塩酸塩 (56) の調製)

【0 3 1 9】

40

【化 1 6 3】



一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物をエーテルで希釈し、その白色沈殿物を真空濾過によって収集し、白色の固体として 56 を生じた (66.2 mg、収率 85%) :

【0 3 2 0】

50

## 【化 1 6 4】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.21 (brd s, 2 H), 7.56 – 7.30 (m, 10 H), 7.16 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.97 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.16 (brd s, 2 H), 3.09 (brd s, 2 H), 2.91 (app t,  $J=8.2$ , 2 H)

## (概要)

別に記述しない限り、全ての反応を炎光乾燥ガラス容器中の Drierite 乾燥管を通過する不活性アルゴン下で行った。無水テトラヒドロフラン (THF) を、ナトリウムベンゾフェノンケチルラジカル蒸留器中で乾燥させた。全ての他の無水溶媒および試薬を、Aldrich、Sigma-Aldrich、Fluka、または Acros から購入し、別に述べない限りいずれのさらなる精製もなしに使用した。Varian 400 で、 $^1\text{H}$  NMR スペクトルおよび  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルを採取した (それぞれ 400 MHz および 100 MHz)。報告したデータは、別に記述しない限り、全ての溶媒について内部 TMS (0.0 ppm) に対して較正されており、以下のように報告する：化学シフト、多重度 (app = 見かけ上、par obsc = 特に不明瞭な、ovrlp = 重複する、brd = 広範、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線)、結合定数、および積分。部門別の質量分析法設備から、高い分解能の質量スペクトルを得た。薄層クロマトグラフィー (TLC) を、0.25 mm Merck プレコートシリカゲルプレート上で行い、シリカゲルクロマトグラフィーを、Silica Gel 60 Geduran (EM Science) を使用して行った。

10

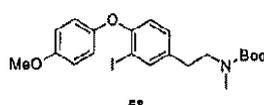
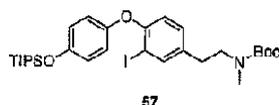
20

## 【0321】

(実施例 52 : N-t-Boc-N-メチル-4'-トリイソプロピルシリルオキシ-3-ヨード-チロニン (57) および N-t-Boc-N-メチル-4'-メトキシ-3-ヨード-チロニン (58) の調製)

## 【0322】

## 【化 1 6 5】



30

炎光乾燥したフラスコにおいて、水素化ナトリウム (13.7 mg、0.57 mmol) を DMF (2 ml) 中に懸濁し、氷浴で 0 まで冷却した。DMF (0.5 ml) 中の N-t-Boc-4'-トリイソプロピル-シリルオキシ-3-ヨードチロニン (9) (229 mg、0.37 mmol) の溶液を滴下した。この反応物を 30 分間 0 で攪拌し、次いでヨードメタン (0.03 ml、0.48 mmol) を添加し、この反応物を 2 時間にわたって RT まで温めた。追加の水素化ナトリウム (4.54 mg、0.19 mmol) およびヨードメタン (0.03 ml、0.48 mmol) を添加し、その反応物を一晩攪拌した。この反応混合物をエーテルで希釈し、0.5 M HCl でクエンチした。この水溶液をエーテル (1x) で抽出し、合わせた有機層を、水 (2x) およびブラインで連続的に洗浄し、次いで  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。この粗製油を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン/酢酸エチル (10:1) ~ (5:1) で溶出)、透明な油として 57 (21.7 mg、収率 9%) および 58 (129 mg、収率 72%) を生じた。化合物 57 について：

40

## 【0323】

## 【化 1 6 6】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

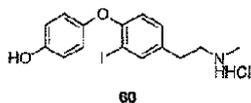
クロロホルム-*d*) δ 7.66 (s, 1 H), 7.04 (brd s, 1 H), 6.84 (s, 4 H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.83 (brd s, 3 H), 2.73 (brd s, 2 H), 1.42 (brd s, 9 H), 1.29-1.20 (m, 3 H), 1.10 (d, *J* = 18 H) 化合物 58 について: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.66 (s, 1 H), 7.04 (brd s, 1 H), 6.89 (app dt, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 6.84 (app dt, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.40 (brd t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.83 (brd s, 3 H), 2.73 (brd s, 2 H), 1.42 (brd s, 9 H)

10

( 実施例 53 : N - メチル - 3 - ヨードチロナミン塩酸塩 ( 60 ) の調製 )

## 【 0 3 2 4 】

## 【 化 1 6 7 】



一般的なシリル保護の手順についての方法 B を参照する。シリル脱保護の粗生成物をさらなる精製なしに使用した。一般的な *t*-Boc 脱保護手順についての方法 C を参照する。濾過した沈殿物は、白色の固体として 60 を生じた ( 7 . 7 m g 、 収率 7 6 % ) :

20

## 【 0 3 2 5 】

## 【 化 1 6 8 】

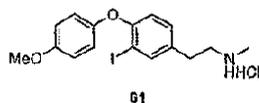
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.39 (s, 1 H), 8.57 (brd s, 2 H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (app dt, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 2 H), 6.78 (app dt, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 2 H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.12 (app brd d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.86 (app brd t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.56 (brd s, 3 H)

30

( 実施例 60 : N - メチル - 4 ' - メトキシ - 3 - ヨードチロナミン塩酸塩 ( 61 ) の調製 )

## 【 0 3 2 6 】

## 【 化 1 6 9 】



一般的手順についての方法 C を参照する。この濾過した沈殿物は、白色の固体として 61 を生じた ( 3 4 . 9 m g 、 収率 8 9 % ) :

40

## 【 0 3 2 7 】

## 【 化 1 7 0 】

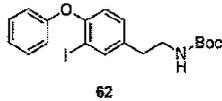
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.82 (brd s, 2 H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (app dt, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 2 H), 6.91 (app dt, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 2 H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.16-3.08 (brd m, 2 H), 2.89 (app t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 2.57-2.53 (brd m, 3 H)

50

(実施例 54 : N - t - B o c - 3 - ヨード - 4 - フェノキシチラミン ( 6 2 ) の調製 )

【 0 3 2 8 】

【 化 1 7 1 】



一般的手順についての方法 A を参照する。この粗製油を、フラッシュ  $S i O_2$  を介して精製し ( D C M でロード、ヘキサン / 酢酸エチル ( 1 0 : 1 ) ~ ( 8 : 1 ) ~ ( 5 : 1 ) で溶出)、透明な油として座 ( s i t t i n g ) に凝固した 6 2 を生じた ( 4 8 3 m g 、収率 6 6 % ) :

10

【 0 3 2 9 】

【 化 1 7 2 】

$^1H$ -NMR (400 MHz,

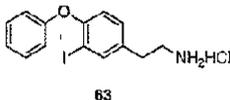
クロロホルム- $d$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 7.30 (app t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 7.08 (app t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 6.92 (app d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.32 (q,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 2.72 (t,  $J=7.0$ , 2 H), 1.42 (s, 9 H)

20

(実施例 55 : 3 - ヨード - 4 - フェノキシチラミン塩酸塩 ( 6 3 ) の調製 )

【 0 3 3 0 】

【 化 1 7 3 】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過によって収集し、白色の固体として 6 3 を生じた ( 2 5 0 m g 、収率 8 8 % ) :

30

【 0 3 3 1 】

【 化 1 7 4 】

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92

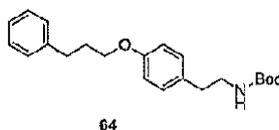
(brd s, 3 H), 7.80 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.33 (app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.27 (dd,  $J=8.2, 2.2$  Hz, 1 H), 7.08 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 6.91 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 6.87 (app d,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 3.07 - 2.97 (m, 2 H), 2.83 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H)

(実施例 56 : N - t - B o c - 4 - ( 3 ' - フェニル ) プロピルオキシチラミン ( 6 4 ) の調製 )

40

【 0 3 3 2 】

【 化 1 7 5 】



一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $S i O_2$  を介して精製し (ヘキサン / 酢酸エチル ( 5 : 1 ) で溶出)、白色の固体として 6 4 を生じた (

50

260 mg、収量73%) :

【0333】

【化176】

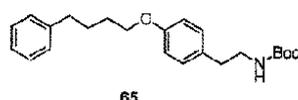
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$ 7.31 - 7.20 (m, 5 H), 7.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.83 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 4.51 (brd s, 1 H), 3.95 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.34 (app brd d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 2.73 (app brd t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.12 (ovrlp t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.44 (s, 9 H)

10

(実施例57: N-t-Boc-4-(4'-フェニル)ブチルオキシチラミン(65)の調製)

【0334】

【化177】



一般的手順についての方法Dを参照する。この粗生成物を、フラッシュ $\text{SiO}_2$ を介して精製し(ヘキサン/酢酸エチル(5:1)で溶出)、白色の固体として65を生じた(178 mg、収率48%) :

20

【0335】

【化178】

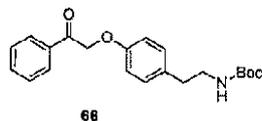
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$ 7.30 - 7.17 (m, 5 H), 7.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.82 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 4.51 (brd s, 1 H), 3.95 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.33 (app brd d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 4 H), 1.83 - 1.80 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H)

30

(実施例58: N-t-Boc-4-ベンゾイルメトキシチラミン(66)の調製)

【0336】

【化179】



一般的手順についての方法Dを参照する。この粗生成物を、フラッシュ $\text{SiO}_2$ を介して精製し(ヘキサン/酢酸エチル(3:1)で溶出)、白色の固体として66を生じた(385 mg、収率98%) :

40

【0337】

【化180】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$ 8.01 (d,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 7.62 (t,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.50 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 7.10 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.51 (brd s, 1 H), 3.33 (app brd d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.73 (app brd t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

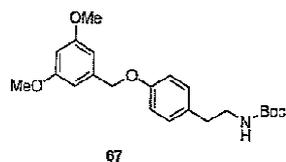
(実施例59: N-t-Boc-4-(m,m-ジメトキシ)ベンジルオキシチラミン

50

( 6 7 ) の 調 製 )

【 0 3 3 8 】

【 化 1 8 1 】



一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (10 : 1) ~ (5 : 1) ~ (3 : 1) で溶出)、白色の結晶性固体として 67 を生じた (568 mg、収率 65%) :

【 0 3 3 9 】

【 化 1 8 2 】

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,

クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.90 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.58 (d,  $J=2.0$  Hz, 2 H), 6.40 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 4.56 (brd s, 1 H), 3.79 (s, 6 H), 3.32 (brd s, 2 H), 2.72 (app t,  $J=7.0$ , 2 H), 1.43 (s, 9 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  160.9, 157.3, 155.8, 139.5, 131.3, 129.7, 114.9, 105.1, 99.8, 79.1, 69.9, 55.3, 41.8, 35.2, 28.4

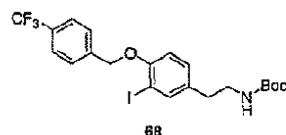
10

20

( 実施例 60 : N - t - B o c - 3 - ヨード - 4 - ( p - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシチラミン ( 68 ) の 調 製 )

【 0 3 4 0 】

【 化 1 8 3 】



30

一般的手順についての方法 D を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  を介して精製し (DCM でロード、ヘキサン / 酢酸エチル (10 : 1) ~ (5 : 1) で溶出)、黄色の固体として 68 を生じた (464 mg、収率 64%) :

【 0 3 4 1 】

【 化 1 8 4 】

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.63 (ovrlp d,  $J=8.8$ 

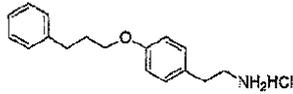
Hz, 2 H), 7.62 (ovrlp s, 1 H), 7.59 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.74 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.50 (brd s, 1 H), 3.30 (q,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 2.68 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H)

40

( 実施例 61 : 4 - ( 3 ' - フェニル ) プロピルオキシチラミン塩酸塩 ( 69 ) の 調 製 )

【 0 3 4 2 】

## 【化 1 8 5】



69

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、白色の固体として 69 を生じた (80 mg、収率 98%) :

## 【0 3 4 3】

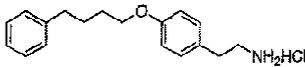
## 【化 1 8 6】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.06 (brd s, 2 H), 7.33 - 7.15 (m, 8 H), 6.88 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 3.94 (brd t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 2.97 (app brd t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 2.81 (app brd t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 2.73 (app brd t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 2.02 - 1.99 (m, 2 H)

(実施例 6 2 : 4 - (3'-フェニル)ブチルオキシチラミン塩酸塩 (70) の調製)

## 【0 3 4 4】

## 【化 1 8 7】



70

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、白色の固体として 70 を生じた (95 mg、収率 99%) :

## 【0 3 4 5】

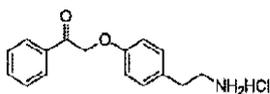
## 【化 1 8 8】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (brd s, 2 H), 7.28 - 7.14 (m, 8 H), 6.87 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 3.94 (brd t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 2.94 (app brd t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 2.81 (app brd t,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 2.62 (app brd t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 1.73 - 1.62 (m, 4 H)

(実施例 6 3 : 4 - ベンゾイルメトキシチラミン塩酸塩 (71) の調製)

## 【0 3 4 6】

## 【化 1 8 9】



71

一般的手順についての方法 C を参照する。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、白色の固体として 71 を生じた (45 mg、収率 99%) :

## 【0 3 4 7】

## 【化 1 9 0】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (app brd d,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 7.70 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.58 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 2.98 (app brd t,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H), 2.81 (app brd t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H)

10

20

30

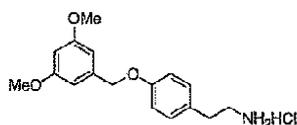
40

50

(実施例 64 : 4 - ( m , m - ジメトキシ ) ベンジルオキシチラミン塩酸塩 ( 72 ) の調製)

【 0 3 4 8 】

【 化 1 9 1 】



72

10

一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 72 を生じた ( 136 mg、収率 97% ) :

【 0 3 4 9 】

【 化 1 9 2 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.89 (brd s, 3 H),

7.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.96 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.58 (d,  $J=1.6$  Hz, 2 H), 6.44 (d,  $J=1.6$  Hz,

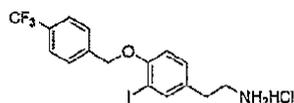
1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 2.98 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 2.79 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H)

20

(実施例 65 : 4 - ( p - トリフルオロメチル ) ベンジルオキシチラミン塩酸塩 ( 73 ) の調製)

【 0 3 5 0 】

【 化 1 9 3 】



73

30

一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 73 を生じた ( 94.9 mg、収率 93% ) :

【 0 3 5 1 】

【 化 1 9 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (brd s, 3 H),

7.75 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.68 (ovrlp d,  $J=1.6$  Hz, 1 H), 7.67 (ovrlp d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.21

(dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1 H), 6.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 2.96 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H),

2.78 (app t,  $J=7.8$  Hz, 2 H)

40

(方法 F : アミンのジメチル化についての一般的手順)

アミンの塩酸塩 ( 0.22 mmol ) を水中に溶解し、炭酸カリウム ( > 0.22 mmol ) で処理し、ジクロロメタンで抽出した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濾過し、濃縮して遊離アミンを生じた。遊離アミン ( 0.22 mmol )、ギ酸 ( > 1.10 mmol、水溶液中 88% )、およびホルムアルデヒド ( > 1.10 mmol、水溶液中 37% ) の溶液を、80 で約 20 時間撹拌した。室温まで冷却した後、この反応物を水で希釈し、炭酸カリウムを用いて約 pH 10 に調整してジクロロメタンで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この粗混合物を 3 N 無水 HCl / 酢酸エチル ( 1 mL ) で処

50

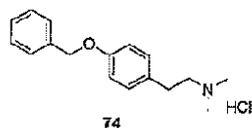
理し、ジエチルエーテルに曝し、そして濾過して塩酸塩を生じた。この塩酸塩がジエチルエーテル/酢酸エチルを沈殿しない場合、溶液を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでリンスし、塩酸塩を生じた。

【0352】

(実施例66: N, N - ジメチル - 4 - ベンジルオキシチラミン塩酸塩 (74) の調製)

【0353】

【化195】



10

一般的手順についての方法Fを参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として74を生じた (84.6 mg、収率60%) :

【0354】

【化196】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.46 (brd s, 1 H),

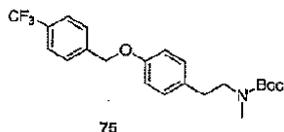
7.42–7.26 (m, 5 H), 7.15 (app d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.94 (app d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.21–3.13 (m, 2 H), 2.93–2.86 (m, 2 H), 2.73 (d,  $J=4.0$  Hz, 6 H)

20

(実施例67: N - t - Boc - N - メチル - 4 - (p - トリフルオロメチル) ベンジルオキシチラミン (75) の調製)

【0355】

【化197】



30

一般的手順についての方法Eを参照する。このN-メチル化粗生成物を、フラッシュS<sub>i</sub>O<sub>2</sub>を介して精製し(ロードし、ヘキサン/酢酸エチル(10:1)で溶出)、75を生じた(330 mg、収率79%) :

【0356】

【化198】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.54 (d,  $J=8.0$

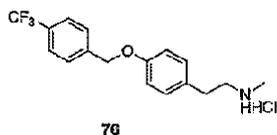
Hz, 2 H), 7.10 (brd s, 2 H), 6.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.38 (brd s, 2 H), 2.81 (brd s, 3 H), 2.74 (brd s, 2 H), 1.40 (brd s, 9 H)

40

(実施例68: N - メチル - 4 - (p - トリフルオロメチル) ベンジルオキシチラミン塩酸塩 (76) の調製)

【0357】

## 【化 1 9 9】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 7 6 を生じた ( 9 3 . 4 m g 、 収率 8 8 % ) :

## 【 0 3 5 8】

10

## 【化 2 0 0】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.77 (brd s, 2 H),

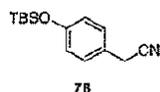
7.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.66 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 7.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.99 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 3.08 (brd s, 2 H), 2.86 (app brd t,  $J=8.0$ , 2 H), 2.55 (ovrlp brd s, 3 H)

( 実施例 6 9 : 4 - t - ブチルジメチルシリルオキシベンジルシアノイド ( 7 8 ) の調製 )

## 【 0 3 5 9】

20

## 【化 2 0 1】



D M F ( 1 0 m l ) 中の 4 - ヒドロキシベンジルシアノイド 7 7 ( 2 . 0 g 、 1 5 . 0 m m o l ) の 攪拌溶液に t - ブチルジメチルシリルクロライド ( 2 . 5 g 、 1 6 . 5 m m o l ) を 添加した。この反応混合物を 0 まで冷却し、イミダゾール ( 2 . 3 g 、 3 3 . 0 m m o l ) を 添加し、次いでこの混合物を周囲温度まで温めた。3 時間 攪拌した後、この反応混合物をエーテルで希釈し、0 . 5 M H C l 、 N a H C O <sub>3</sub> の飽和水溶液、水、およびブラインで洗浄し、次いで M g S O <sub>4</sub> で乾燥させた。この粗生成物をフラッシュ S i O <sub>2</sub> を介して精製し (ヘキサン / 酢酸エチル ( 8 : 1 ) で溶出)、透明な油として 7 8 を生じた ( 3 . 6 g 、 収率 9 8 % ) 。  $^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 8 7 ( d ,  $J = 8 . 5$  H z , 2 H ) , 6 . 8 6 ( d ,  $J = 8 . 5$  H z , 2 H ) , 3 . 5 4 ( s , 2 H ) , 0 . 9 8 ( s , 9 H ) , 0 . 2 3 ( s , 6 H ) 。

30

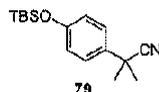
## 【 0 3 6 0】

( 実施例 7 0 : 2 - ( p - t - ブチルジメチルシリルオキシ ) フェニル - 2 - シアノ - プロパン ( 7 9 ) の調製 )

## 【 0 3 6 1】

40

## 【化 2 0 2】



- 7 8 で T H F ( 1 0 m l ) 中の 7 8 ( 1 . 2 g 、 5 . 0 m m o l ) の溶液に L D A ( 2 . 7 5 m l 、 ヘプタン中 2 . 0 M 、 T H F 、 およびエチルベンゼン、 5 . 5 m m o l ) を滴下した。ヨードメタン ( 0 . 3 7 m l 、 6 . 0 m m o l ) を反応物に滴下し、その混合物を、 - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、次いで 4 時間以上、周囲温度まで温めた。その得られた溶液を再び - 7 8 まで冷却し、L D A ( 2 . 7 5 m l 、 ヘプタン中 2 . 0 M 、 T H F 、 およびエチルベンゼン、 5 . 5 m m o l ) を滴下した。ヨードメタン ( 0 . 3 7 m

50

1、6.0 mmol) を反応物に滴下し、この混合物を -78 で30分間攪拌し、次いで16時間以上、周囲温度まで温めた。この反応混合物をエーテルで希釈し、0.5 M HCl で洗浄した。この水溶液をエーテルで抽出し、次いで合わせた有機層を水、およびブラインで連続的に洗浄し、次いで  $MgSO_4$  で乾燥させた。この粗生成物を、フラッシュ  $SiO_2$  を介して精製し(ヘキサン/酢酸エチル(20:1)で溶出)、薄い黄色の油として79を生じた(1.3 g、収率91%):

【0362】

【化203】

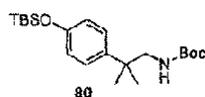
$^1H$ -NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$ 7.31 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 6.83 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 1.69 (s, 6 H), 0.98 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H)

10

(実施例71: N-t-Boc-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-, -ジメチルチラミン(80)の調製)

【0363】

【化204】



20

0 の THF (15 ml) 中の79 (1.0 g、3.6 mmol) の溶液に水素化リチウムアルミニウム (207 mg、5.5 mmol) を添加し、その混合物を0 で15分間攪拌し、次いで2時間還流した。その得られた溶液を0 まで冷却し、2 M NaOH でクエンチし、0 で15分間攪拌した。この粗混合物をセライトを通じて濾過し、この濾液をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、乾燥まで濃縮させた。この粗混合物を THF (10 ml) 中に溶解した。その得られた混合物を水 (5 ml) 中の  $NaHCO_3$  (337 mg, 4.0 mmol) の溶液およびジ-t-ブチルジカーボネート (865 mg, 4.0 mmol) に添加し、15時間攪拌した。この反応混合物をエーテルで希釈し、0.5 M HCl で洗浄した。この水層をエーテルで抽出し、次いで合わせた有機層を水、およびブラインで連続的に洗浄して、次いで  $MgSO_4$  で乾燥させた。この粗生成物をフラッシュ  $SiO_2$  を介して精製し(ヘキサン/酢酸エチル(30:1)で溶出)、薄い黄色の固体として80を生じた(627 mg、収率46%)。

30

【0364】

【化205】

$^1H$ -NMR

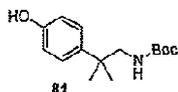
(400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$ 7.33 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 3.28 (s, 2H), 1.69 (s, 6 H), 1.41 (s, 9 H), 0.98 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H)

40

(実施例72: N-t-Boc-, -ジメチルチラミン(81)の調製)

【0365】

【化206】



一般的手順についての方法Bを参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $SiO_2$  を介して精製し(ヘキサン/酢酸エチル(10:1)で溶出)、白色の固体として81を生じた

50

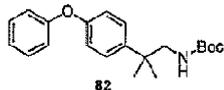
( 1 1 0 m g 、 収 率 9 8 % ) :  $^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 6 . 9 7 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 6 . 7 7 ( d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 3 . 2 5 ( s , 2 H ) , 1 . 7 1 ( s , 6 H ) , 1 . 4 4 ( s , 9 H ) 。

【 0 3 6 6 】

( 実 施 例 7 3 : N - t - B o c - 4 - フェノキシ - , - ジメチルチラミン ( 8 2 ) の 調 製 )

【 0 3 6 7 】

【 化 2 0 7 】



10

一 般 的 手 順 に つ い て の 方 法 A を 参 照 す る 。 こ の 粗 生 成 物 を 、 フ ラ ッ シ ュ  $\text{SiO}_2$  を 介 し て 精 製 し ( ヘ キ サ ン / 酢 酸 エ チ ル ( 4 : 1 ) で 溶 出 ) 、 薄 い 黄 色 の 固 体 と し て 8 2 を 生 じ た ( 6 3 m g 、 収 率 4 6 % ) :

【 0 3 6 8 】

【 化 2 0 8 】

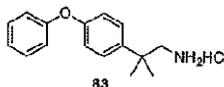
$^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d )  $\delta$  7.32 (app t,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.19 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.10 (app t,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 6.97 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 6.89 (app d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.60 (brd s, 1H), 3.27 (s, 2 H), 1.70 (s, 6 H), 1.34 (s, 9 H)

20

( 実 施 例 7 4 : 4 - フェノキシ - , - ジメチルチラミン塩酸塩 ( 8 3 ) の 調 製 )

【 0 3 6 9 】

【 化 2 0 9 】



30

一 般 的 手 順 に つ い て の 方 法 C を 参 照 す る 。 こ の 粗 反 応 混 合 物 を 真 空 中 で 濃 縮 し 、 高 真 空 圧 下 で 乾 燥 さ せ 、 白 色 の 固 体 と し て 8 3 を 生 じ た ( 4 6 m g 、 収 率 9 2 % ) 。

【 0 3 7 0 】

【 化 2 1 0 】

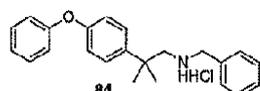
$^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z , DMSO- $d_6$  )  $\delta$  7.72 (brd s, 3 H), 7.44 - 7.37 (m, 4 H), 7.14 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.02 - 6.99 (m, 4 H), 3.32 (s, 2 H), 1.35 (s, 6 H)

40

( 実 施 例 7 5 : N - ベ ン ジ ル - 4 - フェノキシ - , - ジメチルチラミン塩酸塩 ( 8 4 ) の 調 製 )

【 0 3 7 1 】

【 化 2 1 1 】



シ ア ノ ボ ロ 水 素 化 ナ ト リ ウ ム ( 1 0 m g , 0 . 1 7 m m o l ) を 、 M e O H ( 2 m l ) 中 の 8 3 ( 3 0 m g , 0 . 1 1 m m o l ) お よ び ベ ン ズ ア ル デ ヒ ド ( 1 2  $\mu$  l , 0 . 1 2

50

mmol)の溶液に添加した。1時間の攪拌の後、この反応混合物をエーテルで希釈し、水で洗浄した。この水層をエーテルで希釈し、次いで合わせた有機層を水、およびブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。この粗生成物を、フラッシュSiO<sub>2</sub>を介して精製し(ヘキサン/酢酸エチル(10:1)で溶出)、白色の固体として保護アミンを生じた。この保護アミンを酢酸エチル(2ml)中の3N HCl溶液に溶解し、この反応混合物を周囲温度で15時間攪拌した。この粗反応混合物を真空中で濃縮し、高真空圧下で乾燥させ、白色の固体として84を生じた(25mg、収率61%)。

【0372】

【化212】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

10

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8.83 (brd s, 2 H), 7.52 - 7.32 (m, 10H), 7.15 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.02 - 6.95 (m, 3H), 4.09 (s, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 1.35 (s, 6 H)

(方法G: Boc<sub>2</sub>Oでのアミンの保護についての一般的手順)

テトラヒドロフラン(33ml)中のアミン塩酸塩またはアミン臭化水素酸塩(4.57mmol)の攪拌溶液に、炭酸水素ナトリウムの水溶液(10mlの水中、9.14mmol)を添加し、続いてテトラヒドロフラン(5ml)中のジ-tert-ブチルジカーボネートの溶液(4.57mmol)を滴下した。室温での一晚の攪拌の後、この反応物を水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この生成物を、下に記載のように精製した。

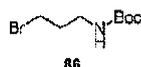
20

【0373】

(実施例76: N-t-Boc-3-プロモ-プロピルアミン(86)の調製)

【0374】

【化213】



86

30

一般的手順についての方法Gを参照する。この粗生成物を、フラッシュSiO<sub>2</sub>クロマトグラフィーを介して精製し(酢酸エチル/ヘキサン(10%/90%)~(15%/85%))で溶出)、白色の固体として86を生じた(0.85g、収率78%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,クロロホルム-*d*) 4.65(s,1H),3.44(t,*J*=6.6Hz,2H),3.28(q,*J*=6.4Hz,2H),2.05(m,2H),1.46(s,9H)。

【0375】

(方法H:フェノールのアルキル化についての一般的手順)

DMF(30ml)中の水素化ナトリウム(5.36mmol)の懸濁液に、DMF(5ml)中のフェノール(3.58mmol)の溶液を添加した。DMF(5ml)中のハロゲン化アルキル(3.58mmol)の溶液を添加する前に、この反応物をアルゴン下で0で15分間攪拌した。アルゴン下で室温で2時間攪拌した後、この反応物を水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この生成物を下に記載のとおり精製した。

40

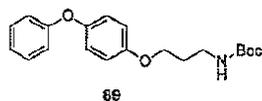
【0376】

(実施例77: N-t-Boc-3-(4-フェノキシフェノキシ)プロピルアミン(89)の調製)

【0377】

50

## 【化 2 1 4】



一般的手順についての方法 H を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル / ヘキサン（5% / 95%）～（15% / 85%）で溶出）、89を生じた（1.02 g、収率 83%）：

## 【0378】

## 【化 2 1 5】

10

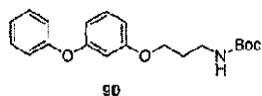
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム  $-d$ )  $\delta$  7.29 (app t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.04 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.95 (m, 4 H), 6.87 (app d,  $J=9.2$  Hz, 2 H), 4.76 (brd s, 1 H), 4.01 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 3.34 (brd q,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 1.98 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H)

（実施例 78：N-t-Boc-3-(3-フェノキシフェノキシ)プロピルアミン（90）の調製）

## 【0379】

## 【化 2 1 6】

20



一般的手順についての方法 H を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル / ヘキサン（5% / 95%）～（15% / 85%）で溶出）、90を生じた（2.55 g、収率 91%）：

## 【0380】

## 【化 2 1 7】

30

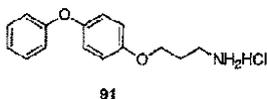
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム  $-d$ )  $\delta$  7.34 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.21 (t,  $J=8.2$  Hz, 1 H), 7.11 (t,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.62 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.58 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.73 (brd s, 1 H), 3.98 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.30 (brd q,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.95 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 1.43 (s, 9H)

（実施例 79：3-(4-フェノキシフェノール)-プロピルアミン塩酸塩（91）の調製）

## 【0381】

## 【化 2 1 8】

40



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 91を生じた（0.12 g、収率 53%）：

## 【0382】

【化 2 1 9】

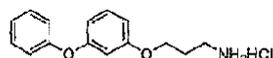
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.29 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.04 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 6.96 (s, 4 H), 6.89 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 4.11 (t,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 3.16 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.14 (m, 2 H)

(実施例 80 : 3 - (3 - フェノキシフェノール) - プロピルアミン塩酸塩 (92) の調製)

【0383】

10

【化 2 2 0】



92

一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 92 を生じた (0.76 g、収率 75%) :

【0384】

【化 2 2 1】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.35 (t,  $J=8.2$  Hz, 2 H), 7.24 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.12 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 6.98 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 6.70 (app d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.57 (app s, 1 H), 6.56 (app s, 1 H), 4.08 (t,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 3.13 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.12 (m, 2 H)

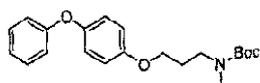
20

(実施例 81 : N - t - Boc - N - メチル - 3 - (4 - フェノキシフェノール) - プロピルアミン (93) の調製)

【0385】

30

【化 2 2 2】



93

一般的手順についての方法 E を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (酢酸エチル / ヘキサン (5% / 95%) ~ (15% / 85%))、93 を生じた (0.21 g、収率 62%) :

【0386】

【化 2 2 3】

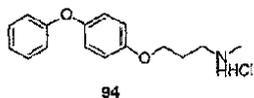
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  7.29 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.04 (t,  $J=6.8$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 2 H), 6.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.96 (t,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 3.41 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.00 (brd t,  $J=3.0$  Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H)

40

(実施例 82 : N - メチル - 3 - (4 - フェノキシフェノール) - プロピルアミン塩酸塩 (94) の調製)

【0387】

## 【化 2 2 4】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 9 4 を生じた ( g o v e ) ( 0 . 9 4 g 、 収率 9 0 % ) :

【 0 3 8 8 】

【化 2 2 5】

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.29 (t,  $J=8.0$  Hz, 2

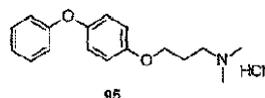
10

H), 7.04 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 6.96 (s, 4 H), 6.90 (app t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 4.11 (t,  $J=5.8$  Hz, 2 H),3.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.17 (m, 2 H)

( 実施例 8 3 : N , N - ジメチル - 3 - ( 4 - フェノキシフェノール ) - プロピルアミン塩酸塩 ( 9 5 ) の調製 )

【 0 3 8 9 】

【化 2 2 6】



20

一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 9 5 を生じた ( 0 . 1 7 g 、 収率 7 6 % ) :

【 0 3 9 0 】

【化 2 2 7】

 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.30 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.04 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 6.96 (s, 4 H), 6.89 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 4.10 (d,  $J=5.8$  Hz, 2 H),

3.32 (m, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.21 (m, 2 H)

30

( 方法 I : 位置選択的な E v a n 結合 ( E v a n ' s C o u p l i n g ) についての一般的手順 )

D C M ( 1 2 m L ) 中のフェノール ( 1 . 1 9 m m o l ) 、フェニルボロン酸 ( 1 . 7 8 m m o l ) 、酢酸銅 ( I I ) ( 1 . 1 9 m m o l ) および乾燥させた 4 A モレキュラーシーブ ( 1 g ) の溶液に、ピリジン ( 0 . 4 8 m L ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 7 7 m L ) を添加した。この混合物を、濃い緑色の溶液が黒色に変化するまで ( 約 2 時間 ) 、室温の無水空気気圧下で撹拌した。この反応物をセライトおよびシリカゲルを通して濾過し、酢酸エチルでリンスし、水で洗浄し、約 p H 4 ~ 5 に酸性化した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この生成物は以下のように精製された。

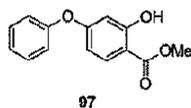
40

【 0 3 9 1 】

( 実施例 8 4 : メチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェノキシベンゾエート ( 9 7 ) の調製 )

【 0 3 9 2 】

## 【化 2 2 8】



一般的手順についての方法 I を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、酢酸エチル / ヘキサン (0% / 100%) ~ (2% / 98%) で溶出)、無色の油状物として 97 を生じた (0.29 g、収率 59%) :

## 【 0 3 9 3】

## 【化 2 2 9】

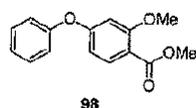
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)

$\delta$  10.91 (s, 1 H), 7.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 7.21 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 6.51 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1 H), 6.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H).

( 実施例 8 5 : メチル - 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンゾエート ( 9 8 ) の調製 )

## 【 0 3 9 4】

## 【化 2 3 0】



一般的手順についての方法 G を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (酢酸エチル / ヘキサン (5% / 95%) ~ (10% / 90%) で溶出)、98 を生じた (0.19 g、収率 93%) :

## 【 0 3 9 5】

## 【化 2 3 1】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J =$

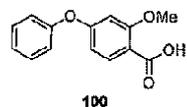
8.0 Hz, 2 H), 7.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 6.62 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.49

(dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.85 (s, 1 H)

( 実施例 8 6 : 2 - メトキシ - 4 - フェノキシ安息香酸 ( 1 0 0 ) の調製 )

## 【 0 3 9 6】

## 【化 2 3 2】



メタノール (1.38 mL) 中のメチル - 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンゾエート 98 (0.18 g、0.691 mmol) の溶液に、2 N の水溶性水酸化ナトリウム溶液 (1.72 mL、3.45 mmol) を添加した。この反応物を 3 時間還流した。室温まで冷却した後、メタノールをエバポレートさせ、その反応物を 3 N HCl で約 pH 3 まで酸性化した。この反応物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。この有機層を硫

10

20

30

40

50

酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル/ヘキサン（50% / 50%）で溶出）、109bを生じた（0.169 g、収率93%）：

【0397】

【化233】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.12 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.43 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.24 (m,  $J=8.0, 8.0$  Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 6.67 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 6.6 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H)

10

（方法J：酸塩化物の形成についての一般的手順）

DCM（3 mL）中の塩化チオニル（0.97 mmol）およびカルボン酸（0.64 mmol）の溶液にDMFを少量添加する。2時間還流した後、この反応物を減圧下で濃縮し粗製の酸塩化物を生じた。

【0398】

（方法K：酸塩化物を介するアミドの形成についての一般的手順）

ピリジン（2 mL）中のアミン塩酸塩（0.71 mmol）の溶液に、DCM（3 mL）中の酸塩化物（0.64 mmol）の溶液を添加した。アルゴン下で室温において2時間攪拌した後、この反応物を水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルター処理し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この生成物を下に記載のように精製した。

20

【0399】

（方法L：標準的な結合条件を介したアミドの形成についての一般的手順）

DCM（20 mL）中の必要なカルボン酸（1.95 mmol）およびHBTU（2.14 mmol）の溶液に、ジメチルアミノピリジン（0.001 mmol）を添加した。この溶液を、アミン塩酸塩（2.14 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（0.68 mL）を添加する前に、アルゴン下で0 において30分間攪拌した。この反応物をゆっくりと室温まで温め、アルゴン下で2時間攪拌した。この反応物を、酢酸エチル（40 mL）で希釈し、5%の水溶性HCl（2×35 mL）、飽和の水溶性炭酸水素ナトリウム（35 mL）、およびブライン（35 mL）で洗浄した。この有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この生成物を、下に記載のように精製した。

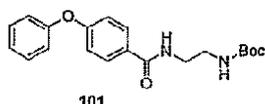
30

【0400】

（実施例87：N-t-Boc-2-(4-フェノキシベンズアミド)-エチルアミン（101）の調製）

【0401】

【化234】



40

一般的手順についての方法Jおよび方法Kを参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル/ヘキサン（10% / 90%）～（50% / 50%）で溶出）、101を生じた（0.30 g、収率90%）：

【0402】

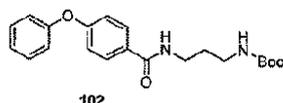
## 【化 2 3 5】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.75 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H),  
7.34 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.12 (t,  $J=7.4$ , 1 H), 6.98 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 6.92 (d,  $J=8.8$  Hz, 2  
H), 3.37 (t,  $J=6.0$ , 2 H), 3.20 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 1.35 (s, 3 H)

(実施例 88 : N - t - B o c - 3 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - プロピルアミ  
ン ( 1 0 2 ) の調製)

## 【 0 4 0 3 】

## 【化 2 3 6】



10

一般的手順についての方法 L を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマト  
トグラフィーを介して精製し ( 酢酸エチル / ヘキサン ( 1 0 % / 9 0 % ) ~ ( 5 0 % / 5  
0 % ) で溶出 )、1 0 2 を生じた ( 0 . 6 1 g、収率 6 4 % ) :

## 【 0 4 0 4 】

## 【化 2 3 7】

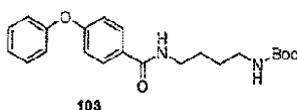
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.83 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.37 (t,  $J=$   
7.8 Hz, 2 H), 7.17 (t,  $J=6.8$ , 1 H), 7.05 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 4.87 (brd  
s, 1 H), 3.50 (q,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 3.25 (q,  $J=5.2$  Hz, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.55 (s, 9 H)

20

(実施例 89 : N - t - B o c - 4 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - ブチルアミン  
( 1 0 3 ) の調製)

## 【 0 4 0 5 】

## 【化 2 3 8】



30

一般的手順についての方法 J および方法 K を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$   
クロマトグラフィーを介して精製し ( 酢酸エチル / ヘキサン ( 2 0 % / 9 0 % ) ~  
( 5 0 % / 5 0 % ) で溶出 )、1 0 3 を生じた ( 0 . 3 5 g、収率 7 1 % ) :

## 【 0 4 0 6 】

## 【化 2 3 9】

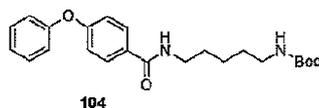
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.77 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H),  
7.37 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.17 (t,  $J=7.4$ , 1 H), 7.04 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2  
H), 6.42 (brd s, 1 H), 4.63 (brd s, 1 H), 3.48 (q,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 3.17 (app q,  $J=6.4$  Hz, 2 H),  
1.64 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H)

40

(実施例 90 : N - t - B o c - 5 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - ペンチルアミ  
ン ( 1 0 4 ) の調製)

## 【 0 4 0 7 】

## 【化 2 4 0】



一般的手順についての方法 L を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル / ヘキサン（25% / 90%）～（50% / 50%）で溶出）、104 を生じた（0.78 g、収率 77%）：

## 【0 4 0 8】

10

## 【化 2 4 1】

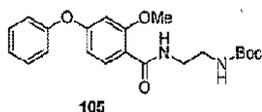
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  7.74 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.37 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.17 (t,  $J=7.6$ , 1 H), 7.04 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.14 (brd s, 1 H), 4.57 (brd s, 1 H), 3.45 (q,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 3.13 (app q,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.52 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H)

（実施例 91：N-t-Boc-2-(2-メトキシ-4-フェノキシベンズアミド) - エチルアミン（105）の調製）

20

## 【0 4 0 9】

## 【化 2 4 2】



一般的手順についての方法 J および方法 K を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル / ヘキサン（25% / 90%）～（50% / 50%）で溶出）、105 を生じた（0.25 g、収率 82%）：

30

## 【0 4 1 0】

## 【化 2 4 3】

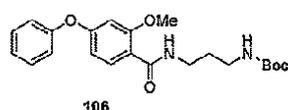
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 8.03 (brd s, 1 H), 7.39 (t,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 7.18 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 6.63 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H), 6.59 (dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz, 1 H), 4.98 (brd s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.57 (q,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 3.37 (brd q,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H)

（実施例 92：N-t-Boc-3-(2-メトキシ-4-フェノキシベンズアミド) - プロピルアミン（106）の調製）

40

## 【0 4 1 1】

## 【化 2 4 4】



一般的手順についての方法 J および方法 K を参照する。この粗生成物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル / ヘキサン（25% / 90%）～

50

(50% / 50%) で溶出)、106を生じた(0.33g、収率86%) :

【0412】

【化245】

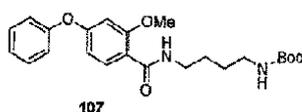
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H),  
8.07 (s, 1 H), 7.38 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.18 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 6.64  
(d,  $J=1.9$  Hz, 1 H), 6.59 (dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.51 (q,  $J=6.2$   
Hz, 2 H), 3.21 (q,  $J=5.5$  Hz, 2 H), 1.73 (m,  $J=12.6, 6.2, 6.1$  Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H)

10

(実施例93 : N - t - B o c - 4 - ( 2 - メ ト キ シ - 4 - フェ ノ キ シ ベ ン ズ ア ミ ド )  
- ブチルアミン ( 1 0 7 ) の 調 製 )

【0413】

【化246】



一般的手順についての方法Jおよび方法Kを参照する。この粗生成物を、フラッシュS  
i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し(酢酸エチル/ヘキサン(25%/90%) ~  
(50%/50%)) で溶出)、107を生じた(0.34g、収率83%) :

20

【0414】

【化247】

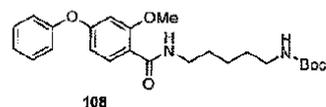
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H),  
7.77 (s, 1 H), 7.38 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 6.63  
(d,  $J=2.4$  Hz, 2 H), 6.60 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 2 H), 4.59 (s, 1 H), 3.91 (s, 8 H), 3.47 (q,  $J=6.5$   
Hz, 2 H), 3.17 (q,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 1.63 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H)

30

(実施例94 : N - t - B o c - 5 - ( 2 - メ ト キ シ - 4 - フェ ノ キ シ ベ ン ズ ア ミ ド )  
- ペンチルアミン ( 1 0 8 ) の 調 製 )

【0415】

【化248】



一般的手順についての方法Jおよび方法Kを参照する。この粗生成物を、フラッシュS  
i O<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し(酢酸エチル/ヘキサン(25%/90%) ~  
(50%/50%))、108を生じた(0.35g、収率93%) :

40

【0416】

## 【化 2 4 9】

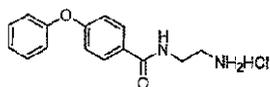
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム- $d$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.75 (brd s, 1 H), 7.38 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.18 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 6.63 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 6.60 (dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz, 1 H), 4.58 (brd s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.46 (dd,  $J=6.8, 5.9$  Hz, 2 H), 3.13 (q,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 1.59 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.41 (m, 2 H)

( 実施例 9 5 : 2 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - エチルアミン塩酸塩 ( 1 0 9 ) の調製 )

10

【 0 4 1 7 】

【 化 2 5 0 】



109

一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 0 9 を生じた ( 0 . 2 5 g 、 収率約 1 0 0 % ) :

【 0 4 1 8 】

【 化 2 5 1 】

20

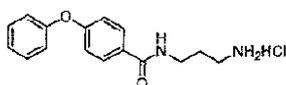
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.66 (t,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 3.17 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  170.5, 162.5, 157.2, 131.2, 130.6, 129.1, 125.6, 121.0, 118.4, 41.4, 38.8

( 実施例 9 6 : 3 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - プロピルアミン塩酸塩 ( 1 1 0 ) の調製 )

30

【 0 4 1 9 】

【 化 2 5 2 】



110

一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 0 を生じた ( 0 . 2 3 g 、 収率 9 6 % ) :

【 0 4 2 0 】

【 化 2 5 3 】

40

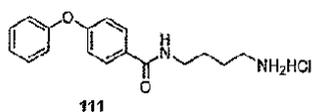
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.49 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 2.98 (t,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 1.94 (五重線,  $J=7.0$  Hz, 2 H)

( 実施例 9 7 : 4 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - ブチルアミン塩酸塩 ( 1 1 1 ) の調製 )

【 0 4 2 1 】

50

## 【化 2 5 4】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 1 を生じた ( 0 . 2 1 g、収率 9 7 % ) :

## 【 0 4 2 2 】

## 【化 2 5 5】

10

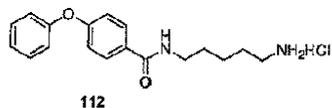
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=$  9.3 Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=$  8.1 Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=$  7.3 Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 3.42 (t,  $J=$  6.6 Hz, 2 H), 2.98 (t,  $J=$  7.1 Hz, 2 H), 1.71 (m, 4 H)

( 実施例 9 8 : 5 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - ペンチルアミン塩酸塩 ( 1 1 2 ) の調製 )

## 【 0 4 2 3 】

## 【化 2 5 6】

20



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 2 を生じた ( 0 . 1 3 g、収率 9 8 % ) :

## 【 0 4 2 4 】

## 【化 2 5 7】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.81 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=$  8.1 Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=$  7.6 Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=$  9.3 Hz, 2 H), 3.39 (t,  $J=$  6.8 Hz, 2 H), 2.93 (t,  $J=$  7.8 Hz, 2 H), 1.69 (m, 4 H), 1.46 (m, 2 H)

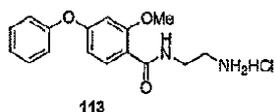
30

( 実施例 9 9 : 2 - ( 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド ) - エチルアミン塩酸塩 ( 1 1 3 ) の調製 )

## 【 0 4 2 5 】

## 【化 2 5 8】

40



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 3 を生じた ( 0 . 0 9 g、収率 9 8 % ) :

## 【 0 4 2 6 】

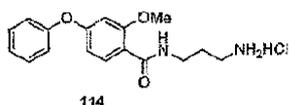
## 【化 2 5 9】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.97 (d,  $J=$  8.8 Hz, 1 H), 7.42 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 7.22 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.76 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 6.56 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.69 (t,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 3.17 (t,  $J=5.9$  Hz, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  168.8, 163.9, 161.0, 156.9, 134.3, 131.2, 125.8, 121.2, 116.5, 110.4, 102.6, 56.7, 41.3, 38.7

(実施例 100 : 3 - (2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド) - プロピルアミン塩酸塩 (114) の調製) 10

## 【0 4 2 7】

## 【化 2 6 0】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 4 を生じた (0.24 g、収率 98%) :

## 【0 4 2 8】

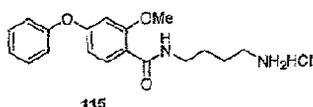
## 【化 2 6 1】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J=$  8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 6.75 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.52 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 2.98 (t,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 1.95 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  167.4, 162.4, 159.6, 155.8, 132.7, 130.0, 124.5, 119.9, 115.8, 109.3, 101.5, 55.5, 37.0, 35.9, 27.8

(実施例 101 : 4 - (2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド) - ブチルアミン塩酸塩 (115) の調製) 30

## 【0 4 2 9】

## 【化 2 6 2】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 5 を生じた (0.24 g、収率 98%) :

## 【0 4 3 0】

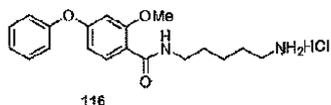
## 【化 2 6 3】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J=$  8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t,  $J=8.6$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.75 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.45 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 2.99 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 1.72 (m, 4 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  167.8, 163.4, 160.7, 133.81, 131.2, 125.7, 121.0, 117.5, 110.5, 102.7, 56.7, 40.4, 39.8, 27.6, 25.9

(実施例 102 : 5 - (2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド) - ペンチルアミン塩酸塩 (116) の調製)

【0431】

【化264】



一般的手順についての方法 C を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 11 10  
6 を生じた (0.28 g、収率 58%) :

【0432】

【化265】

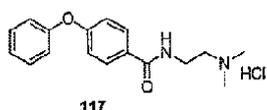
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J=$   
8.8 Hz, 1 H), 7.41 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 6.75  
(d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.42 (t,  $J=7.1$  Hz, 2 H), 2.94  
(t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 1.69 (m, 4 H), 1.47 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  163.3,  
160.7, 157.1, 133.8, 131.2, 125.6, 121.0, 120.4, 117.6, 110.5, 102.8, 56.7, 40.65, 40.26, 30.1,  
28.2, 24.76

20

(実施例 103 : N, N - ジメチル 2 - (4 - フェノキシベンズアミド) - エチルアミン塩酸塩 (117) の調製)

【0433】

【化266】



30

一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 11  
7 を生じた (0.09 g、収率 98%) :

【0434】

【化267】

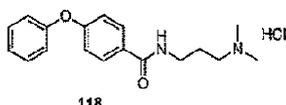
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J=$   
8.8 Hz, 2 H), 7.42 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.21 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.02 (d,  
 $J=9.2$  Hz, 2 H), 3.74 (t,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 3.37 (t,  $J=5.8$  Hz, 2 H), 2.98 (s, 6 H)

40

(実施例 104 : N, N - ジメチル 3 - (4 - フェノキシベンズアミド) - プロピルアミン塩酸塩 (118) の調製)

【0435】

【化268】



50

一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 8 を生じた ( 0 . 1 2 g、収率 7 6 % ) :

【 0 4 3 6 】

【 化 2 6 9 】

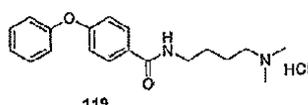
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.01 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.48 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H), 3.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.03 (m, 2 H)

10

( 実施例 1 0 5 : N , N - ジメチル 4 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - ブチルアミン塩酸塩 ( 1 1 9 ) の調製 )

【 0 4 3 7 】

【 化 2 7 0 】



20

一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 1 9 を生じた ( 0 . 1 6 g、収率 1 1 % ) :

【 0 4 3 8 】

【 化 2 7 1 】

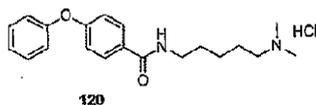
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 7.06 (d,  $J=7.6$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.43 (t,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 3.19 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 1.77 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H)

30

( 実施例 1 0 6 : N , N - ジメチル 5 - ( 4 - フェノキシベンズアミド ) - ペンチルアミン塩酸塩 ( 1 2 0 ) の調製 )

【 0 4 3 9 】

【 化 2 7 2 】



一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 2 0 を生じた ( 0 . 0 9 g、収率 3 1 % ) :

40

【 0 4 4 0 】

【 化 2 7 3 】

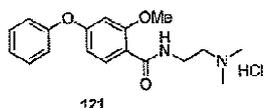
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J=$  8.8 Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J=8.0$  Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J=8.4$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 3.40 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 3.13 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 2.88 (s, 6 H), 1.78 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H)

50

(実施例 107 : N, N - ジメチル 2 - ( 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド ) - エチルアミン塩酸塩 ( 121 ) の調製)

【 0 4 4 1 】

【 化 2 7 4 】



一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 12 10  
1 を生じた ( 0 . 0 9 g 、 収率 4 1 % ) :

【 0 4 4 2 】

【 化 2 7 5 】

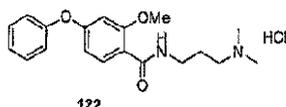
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J=$   
8.8 Hz, 1 H), 7.43 (t,  $J=$  8.1 Hz, 2 H), 7.22 (t,  $J=$  7.3 Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J=$  7.3 Hz, 2 H), 6.76  
(d,  $J=$  2.4 Hz, 1 H), 6.56 (dd,  $J=$  8.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.80 (t,  $J=$  5.9 Hz, 2 H), 3.38  
(t,  $J=$  5.9 Hz, 2 H), 2.98 (s, 6 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  168.8, 164.0, 161.0,  
156.9, 134.3, 131.21, 125.8, 121.2, 116.3, 110.4, 102.6, 59.2, 56.7, 44.0, 36.4

20

(実施例 108 : N, N - ジメチル 3 - ( 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド ) - プロピルアミン塩酸塩 ( 122 ) の調製)

【 0 4 4 3 】

【 化 2 7 6 】



30

一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 2  
2 を生じた ( 0 . 2 3 g 、 収率 7 5 % ) :

【 0 4 4 4 】

【 化 2 7 7 】

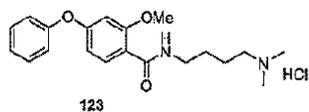
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J=$   
8.6 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.21 (t,  $J=$  7.6 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J=$  7.8 Hz, 2 H), 6.76 (d,  $J=$  2.4  
Hz, 1 H), 6.56 (dd,  $J=$  8.6, 2.2 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.52 (t,  $J=$  6.6 Hz, 2 H), 3.18 (t,  $J=$  7.3  
Hz, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.04 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  168.6, 163.6, 160.8,  
157.0, 134.0, 131.1, 125.7, 121.1, 116.9, 110.5, 102.6, 56.7, 43.5, 37.1, 26.3, 20.5

40

(実施例 109 : N, N - ジメチル 4 - ( 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド ) - ブチルアミン塩酸塩 ( 123 ) の調製)

【 0 4 4 5 】

## 【化 2 7 8】



一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 2 3 を生じた ( 0 . 2 5 g 、 収率 5 9 % ) :

## 【 0 4 4 6】

## 【化 2 7 9】

10

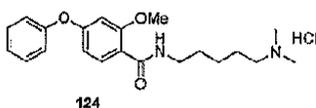
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.21 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H), 6.75 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.46 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H), 3.19 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  166.8, 162.2, 159.5, 155.9, 132.5, 130.0, 124.5, 120.0, 116.3, 109.3, 101.5, 57.4, 55.4, 42.2, 38.4, 26.4, 21.8

( 実施例 1 1 0 : N , N - ジメチル 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - フェノキシベンズアミド ) - ペンチルアミン塩酸塩 ( 1 2 4 ) の調製 )

20

## 【 0 4 4 7】

## 【化 2 8 0】



一般的手順についての方法 F を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 2 4 を生じた ( 0 . 2 6 g 、 収率 5 6 % ) :

30

## 【 0 4 4 8】

## 【化 2 8 1】

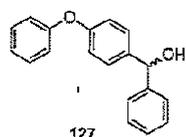
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2 H), 7.20 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.75 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 6.55 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.43 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 3.13 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 2.88 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  166.6, 162.1, 159.4, 155.9, 150.2, 132.5, 130.0, 124.4, 120.0, 109.3, 101.5, 57.7, 55.5, 42.21, 38.9, 28.8, 24.0, 23.4

40

( 実施例 1 1 1 : 4 - フェノキシフェニル - フェニルメタノール ( 1 2 7 ) の調製 )

## 【 0 4 4 9】

## 【化 2 8 2】



50

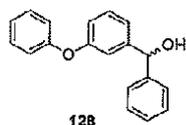
- 78 の THF (15 mL) 中の 4 - ブロモジフェニルエーテル (2.0 g、8.03 mmol) の攪拌溶液に、*n*-ブチルリチウム (3.85 mL、ヘキサン中 2.6 M 溶液) を添加した。この反応物を、- 78 の THF 中のベンズアルデヒド (0.85 g、8.03 mmol) の溶液を添加する前に、アルゴン下で 2 時間攪拌した。- 78 での 2 時間の攪拌の後、この反応物を水でクエンチし、エーテルで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この粗混合物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (酢酸エチル/ヘキサン (10%/90%) ~ (15%/85%))、127 を生じた (2.22 g、収率 97%) :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*) 7.28 - 7.40 (m, 9H), 7.10 (t,  $J=7.6$ , 1H), 6.94 - 7.01 (m, 4H), 5.84 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 2.17 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H)。

【0450】

(実施例 112 : 3 - フェノキシフェニル - フェニルメタノール (128) の調製)

【0451】

【化 283】



- 78 の THF (15 mL) 中の 3 - フェノキシベンズアルデヒド (2 g、10.09 mmol) の溶液に、フェニルリチウム (6.73 mL、シクロヘキサンエーテル中 1.8 M 溶液) を滴下した。アルゴン下の - 78 での 4 時間の攪拌の後、この反応物を水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この粗混合物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し (酢酸エチル/ヘキサン (10%/90%) ~ (20%/80%))、128 を生じた (2.79 g、収率 86%) :

【0452】

【化 284】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-*d*)

$\delta$  6.87-7.38 (m, 10H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (app d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.88 (m,  $J=8.6, 2.2$  Hz, 1H), 5.81 (s, 4H)

(方法 M : ジベンジルニトリル (dibenzyl nitrile) の調製についての一般的手順)

DCM (2 mL) 中の塩化チオニル (10.80 mmol) およびジベンジルアルコール (7.20 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、塩化ジベンジル (dibenzyl chloride) を生じた。DCM (33.12 mL) 中の塩化ジベンジル (7.20 mmol) の溶液に、トリメチルシリルシアノイド (7.20 mmol) および四塩化チタン (7.20 mL) を添加した。アルゴン下の室温での 2 時間の攪拌の後、この反応物をメタノール (13.90 mL) および水 (41.62 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (104 mL) で希釈した。この有機層を飽和の水溶性炭酸水素ナトリウム (68.25 mL) および水 (68.25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この生成物を下に記載のように精製した。

【0453】

(実施例 113 : 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 2 - フェニルアセトニトリル (129) の調製)

10

20

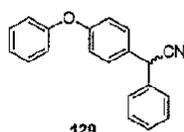
30

40

50

【 0 4 5 4 】

【 化 2 8 5 】



129

一般的手順についての方法 M を参照する。この粗混合物を、フラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し（酢酸エチル / ヘキサン（5% / 95%）～（10% / 90%））、129を生じた（0.49 g、収率90%）： $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, クロロホルム-d） 7.25 - 7.40 (m, 9H), 7.13 (t,  $J = 7.4$ , 1H), 6.99 (m, 4H), 5.12 (s, 1H)。

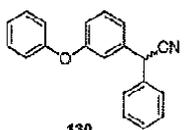
10

【 0 4 5 5 】

（実施例 114 : 2 - (3 - フェノキシフェニル) - 2 - フェニルアセトニトリル (130) の調製)

【 0 4 5 6 】

【 化 2 8 6 】



130

20

一般的手順についての方法 M を参照する。130の粗混合物（2.45 g、収率98%）をさらなる精製なしに使用した：

【 0 4 5 7 】

【 化 2 8 7 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d)  $\delta$  7.27-

7.42 (m, 10H), 7.13 (app t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.01 (app d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.08 (s, 1H)

30

（方法 N : ニトリルのアミンへの還元についての一般的手順）

0 の THF (56 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (26.7 mmol) の懸濁液に、THF (10 mL) 中のニトリル (6.66 mmol) の溶液を添加した。アルゴン下での24時間の還流の後に、この反応物を、水 (1.014 mL)、10%水溶性水酸化ナトリウム水溶液 (2.028 mL) および水 (3.043 mL) で順次クエンチした。この反応物を濾過し、沈殿したアルミニウム塩を除去した。この濾液を水およびブラインで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この粗混合物を無水酢酸エチル (5 ~ 10 mL) 中で3N HClで処理し、ジエチルエーテルに曝し、濾過して塩酸塩を生じた。この塩酸塩が沈殿しない場合、ジエチルエーテル / 酢酸エチル溶液を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでリンスして塩酸塩を生じた。

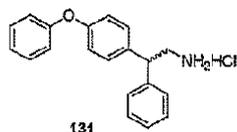
40

【 0 4 5 8 】

（実施例 115 : 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 2 - フェニルエタンアミン塩酸塩 (131) の調製)

【 0 4 5 9 】

## 【化 2 8 8】



一般的手順についての方法 N を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 3 1 を生じた ( 0 . 2 4 g 、 収率 4 7 % ) :

【 0 4 6 0】

10

【化 2 8 9】

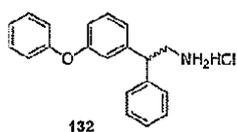
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.22-7.35 (m, 9 H), 7.04 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.89-6.92 (m, 4 H), 4.22 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 3.56 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)

( 実施例 1 1 6 : 2 - ( 3 - フェノキシフェニル ) - 2 - フェニルエタンアミン塩酸塩 ( 1 3 2 ) の調製 )

【 0 4 6 1】

20

【化 2 9 0】



一般的手順についての方法 N を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1 3 2 を生じた ( 2 . 7 9 g 、 収率 2 6 % ) :

【 0 4 6 2】

30

【化 2 9 1】

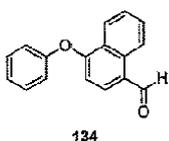
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$  7.34 (m, 10 H), 7.12 (app t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.86 (dd,  $J=8.1, 2.7$  Hz, 1 H), 4.26 (t,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 3.62 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H)

( 実施例 1 1 7 : 4 - フェノキシナフトアルデヒド ( 1 3 4 ) の調製 )

【 0 4 6 3】

【化 2 9 2】

40



一般的手順についての方法 A を参照する。この粗生成物をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  クロマトグラフィーを介して精製し ( D C M でロード、酢酸エチル / ヘキサン ( 0 % / 1 0 0 % ) ~ ( 5 % / 9 5 % ) で溶出 ) 、 1 3 4 を生じた ( 0 . 7 2 g 、 収率 3 9 % ) :

【 0 4 6 4】

## 【化 2 9 3】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ

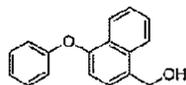
10.15 (s, 1 H), 9.24 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 7.69 (m, 3 H), 7.63 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.39 (app t, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.18 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H)

(実施例 118 : 4 - フェノキシナフタレニルメタノール (135) の調製)

【0465】

10

【化 2 9 4】



135

エタノール (20 mL) 中の 134 (0.28 g, 1.12 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.042 g, 1.12 mmol) を添加した。室温で 15 分間攪拌した後、この反応物を水でクエンチし、エチルエーテルで抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を生じた。この粗混合物を、フラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し (酢酸エチル / ヘキサン (25% / 75%))、135 を生じた (0.28 g、収率 95%) :

20

【0466】

【化 2 9 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.29

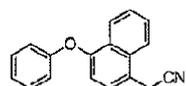
(d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.13 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.05 (dd, *J*=8.6, 1.2 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H)

30

(実施例 119 : 4 - フェノキシナフタレニルアセトニトリル (136) の調製)

【0467】

【化 2 9 6】



136

一般的手順についての方法 M を参照する。この粗混合物を、フラッシュ SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィーを介して精製し (DCM でロード、酢酸エチル / ヘキサン (10% / 90%) で溶出)、136 を生じた (0.21 g、収率 54%) :

40

【0468】

【化 2 9 7】

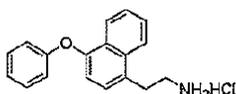
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, クロロホルム  $-d$ ) ( $\delta$  8.36 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.67 (app t,  $J=7.1$  Hz, 1 H), 7.59 (app t,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.47 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.38 (app t,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.07 (d,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 6.87 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H)

(実施例 120 : 4 - フェノキシナフタレンエチルアミン (137) の調製)

10

【0469】

【化 2 9 8】



137

一般的手順についての方法 N を参照する。この沈殿物を濾過し、白色の固体として 1.37 g を生じた (0.13 g、収率 54%) :

【0470】

20

【化 2 9 9】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, メタノール  $-d_4$ ) ( $\delta$  8.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.12 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.66 (app t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.55 (app t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.13 (app t,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J=7.3$  Hz, 2 H), 6.88 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 3.43 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 3.27 (t,  $J=7.3$  Hz, 2 H)

(実施例 121 : チロニン誘導体およびチロニンアナログは、トレースアミンレセプターを介して迅速な生理学的作用を媒介する)

30

甲状腺ホルモンの生物学的活性は、一般的に核の甲状腺ホルモンレセプター (TR) によって媒介される。しかし、甲状腺ホルモンの特定の生理学的作用は、迅速に (その瞬間に) 起こり、従って甲状腺ホルモンの特定の生理学的作用は、TR による転写調節について説明され得ない。

【0471】

生体アミン (例えば、ドーパミン、ノルエピネフリン、およびセロトニン (serotonin)) は、7 回膜貫通型含有 G タンパク質共役型レセプター (GPCR) スーパーファミリーに属する、それらの同族レセプターの活性化を通して、迅速な反応を媒介する。これらの生体アミンは、一連の酵素反応によってそれらに対応するアミノ酸から合成される。この酵素的な順序は、このグループのシグナル伝達分子に共通するアリアルエチルアミン下部構造を作製する重要な工程としてのアミノ酸の脱炭酸に関与する。例えば、L-DOPA からドーパミンを提供する脱炭酸反応 (図 2) は、非選択的な酵素の芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ (AAD) によって触媒される。この AAD はまた、ヒスタジンのヒスタミンへの転換および 5 - ヒドロキシトリプトファンのセロトニンへの転換を触媒する。実際、AAD は、広範な種々の天然芳香族アミノ酸および合成アミノ酸の脱炭酸を触媒することが公知であり、基質認識の重要な特性としてアラニンアミノ酸に連結する芳香族基を明らかに必要とする。

40

【0472】

甲状腺ホルモン (すなわち、 $T_3$  および  $T_4$ ) ならびにより低いヨウ素化状態の代謝産物 (図 1) は、AAD についての基質であり得、本明細書において、以降、チロニン誘

50

導体およびチロナミンアナログとしてかまたはヨードチロナミンと称される、アリアルエチルアミン化合物を生じる(図2)。ヨードチロナミンとドーパミンとの間の構造的類似性を基礎にして、同族のヨードチロナミンGPCRを活性化する1以上のこれらのヨードチロナミンは、新規のシグナル伝達経路を構成して甲状腺ホルモンの迅速な効果を媒介し得る。ある実施形態において、チロナミンのパネルの化学合成を図3に示す。これらのメンバーはチロキサミン( $T_4AM$ )とチロナミン( $T_0AM$ )との間の全ての可能なヨウ素化状態に対応する。このパネルから、 $T_4AM$ 、 $T_3AM$ 、および $T_0AM$ は、以前に記載されている。例えば、Thibault, O., C.R.Soc.Chim.biol., 797-800, 1951; Meyer, T., Horm.metabol.Res. 15:602-606, 1983; Buu-Hoi, Med.Pharmacol. exp. 15:17-23, 1966を参照のこと。このパネル中の他の6つのヨードチロナミンは、以前に記載されている。ヨードチロナミン( $T_1AM$ 、 $T_2AM$ 、 $3'-T_1AM$ 、 $3,3'-T_2AM$ 、 $3,5'-T_2AM$ 、および $rT_3AM$ )の合成は、以前には文献において合成されてもおらず、または記載されてもいない。

10

20

30

40

50

#### 【0473】

ヨードチロナミンの生理学的役割は、以下のとおりに判断され得る：(1)甲状腺ホルモンは、最終的にチロシンに由来する芳香族アミノ酸である；(2)甲状腺ホルモンは、それぞれL-DOPAおよび5ヒドロキシトリプトファン、神経伝達物質のドーパミン、ノルエピネフリン、およびセロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン)の生合成前駆体に化学的および生合成的に類似している；(3)L-DOPAのAAD触媒性脱炭酸は、図2に示すような神経伝達物質のドーパミンを生じる。AADは、広範な種々の芳香族アミノ酸の効果的な脱炭酸を促進する非選択的酵素であるので、甲状腺ホルモン( $T_4$ 、 $T_3$ )およびそれらのジヨード化代謝産物(図1に示される)は、AADについての効果的な基質であり、ヨードチロナミン生成物(図2)を生じる；(4)これらのヨードチロナミンは、レセプター(例えば、Gタンパク質共役型レセプター(GPCR))に結合される膜についてのリガンドであり、これらのレセプターのヨードチロナミンに誘導される活性化は、甲状腺ホルモンの迅速なシグナル伝達効果の原因であり得る。

#### 【0474】

いくつかの生合成トレースアミンによって活性化されるラットレセプター(その後、マウスおよびヒトに由来するレセプターにおいても)のクローニングおよび特徴付けが報告されている。例えば、Bunzowら, Mol.Pharmacol. 60:1181-1188, 2001; Borowskyら, Proc.Natl.Acad.Sci. 98:8966-8971, 2001を参照のこと。このレセプターは、トレースアミンレセプター(TAR)、7回膜貫通型Gタンパク質共役型レセプター(GPCR)ならびにカテコールアミンおよび5-ヒドロキシトリプトファンレセプターのホモログとして示される。複数のサブタイプ(15種のラットTARおよび5種のヒトTAR)が存在する。TARは、組織(脳、心臓、膵臓、腎臓(kidney)、胃、小腸、骨格筋、前立腺、肝臓、および脾臓が挙げられるが、これらに限定されない)で発現される。

#### 【0475】

ある実施形態において、甲状腺ホルモンの代謝産物(例えば、チロナミンおよびヨードチロナミン)は、 $rTAR$ に結合する。cAMPアッセイを使用して、甲状腺ホルモン代謝産物(例えば、3-ヨードチロナミン)は、高い親和性で(天然のリガンドと同じ範囲で)TARレセプターに結合する。甲状腺ホルモン代謝産物(例えば、3-ヨードチロナミン)はまた、ラットおよびマウスの脳の粗抽出物中に存在する。最終的には、甲状腺ホルモン代謝産物(例えば、3-ヨードチロナミン)の迅速な作用を、生理学的な心臓モデル系(13~19日齢のニワトリ胚)で実証した。例えば、3-ヨードチロナミン、またはより安定で強力な合成アナログは、心臓血管障害(例えば、鬱血性心不全)を処置するために有用であり得る。加えて、これらの化合物はまた、甲状腺ホルモン状態に関連する疾患のための治療薬として多くの他の用途を有し得る。

#### 【0476】

(実施例 1 2 2 : チロナミン誘導体およびチロナミンアナログは、トレースアミンレセプターを介して迅速な生理学的作用を媒介する)

甲状腺ホルモンの生物学的活性は、一般的に核の甲状腺ホルモンレセプター (TR) によって媒介される。しかし、甲状腺ホルモンの特定の生理学的作用は、迅速に (その瞬間に) 起こり、従って甲状腺ホルモンの特定の生理学的作用は、TR による転写調節について説明され得ない。

【0477】

生体アミン (例えば、ドーパミン、ノルエピネフリン、およびセロトニン (serotonin)) は、7 回膜貫通型含有 G タンパク質共役型レセプター (GPCR) スーパーファミリーに属する、それらの同族レセプターの活性化を通して迅速な反応を媒介する。これらの生体アミンは、一連の酵素反応によってそれらに対応するアミノ酸から合成される。酵素的な順序としては、このグループのシグナル伝達分子に共通するアリアルエチルアミン下部構造を作製する重要な工程としてのアミノ酸の脱炭酸に参与する。例えば、L-DOPA からドーパミンを提供する脱炭酸反応 (図 2) は、非選択的な酵素の芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ (AAD) によって触媒される。この AAD はまた、ヒスタジンのヒスタミンへの転換および 5 - ヒドロキシトリプトファンのセロトニンへの転換を触媒する。実際、AAD は、広範な種々の天然芳香族アミノ酸および合成アミノ酸の脱炭酸を触媒することが公知であり、基質認識の重要な特性としてアラニンアミノ酸に連結する芳香族基を明らかに必要とする。

10

【0478】

甲状腺ホルモン (すなわち、 $T_3$  および  $T_4$ ) ならびにより低いヨウ素化状態の代謝産物 (図 1) は、AAD についての基質であり得、本明細書において、以降、チロナミン誘導体およびチロナミンアナログとしてかまたはヨードチロナミンと称される、アリアルエチルアミン化合物を生じる (図 2)。ヨードチロナミンとドーパミンとの間の構造的類似性を基礎にして、同族のヨードチロナミン GPCR を活性化する 1 以上のこれらのヨードチロナミンは、新規のシグナル伝達経路を構成して甲状腺ホルモンの迅速な効果を媒介し得る。ある実施形態において、チロナミンのパネルの化学合成を図 3 に示し、これらのメンバーはチロキサミン ( $T_4AM$ ) とチロナミン ( $T_0AM$ ) との間の全ての可能なヨウ素化状態に対応する。このパネルから、 $T_4AM$ 、 $T_3AM$ 、および  $T_0AM$  は、以前に記載されている。例えば、Thibault, O., C.R. Soc. Chim. Biol., 797-800, 1951; Meyer, T., Horm. Metabol. Res. 15: 602-606, 1983; Buu-Hoi, Med. Pharmacol. Exp. 15: 17-23, 1966; Stohr, R., Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 201: 142, 1931; Petit および Buu-Hoi, J. Org. Chem. 26: 3832, 1961; Codyら, Endocrine Research, 10: 91-99, 1984 を参照のこと。このパネル中の他の 6 つのヨードチロナミンは、以前に記載されている。ヨードチロナミン ( $T_1AM$ 、 $T_2AM$ 、3'- $T_1AM$ 、3,3'- $T_2AM$ 、3,5'- $T_2AM$ 、および  $rT_3AM$ ) の合成は、以前には文献において合成されてもならず、または記載されてもいない。

20

30

【0479】

ヨードチロナミンの生理学的役割は、以下のとおりに判断され得る：(1) 甲状腺ホルモンは、最終的にチロシンに由来する芳香族アミノ酸である；(2) 甲状腺ホルモンは、それぞれ L-DOPA および 5 ヒドロキシトリプトファン、神経伝達物質のドーパミン、ノルエピネフリン、およびセロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン) の生合成前駆体に化学的および生合成的に類似している；(3) L-DOPA の AAD 触媒性脱炭酸は、図 2 に示されるような神経伝達物質のドーパミンを生じる。AAD は、広範な種々の芳香族アミノ酸の効果的な脱炭酸を促進する非選択性酵素であるので、甲状腺ホルモン ( $T_4$ 、 $T_3$ ) およびそれらのジヨード化代謝産物 (図 1 に示される) は、AAD についての効果的な基質であり、ヨードチロナミン生成物 (図 2) を生じる；(4) これらのヨードチロナミンは、レセプター (例えば、G タンパク質共役型レセプター (GPCR)) に結合さ

40

50

れる膜についてのリガンドであり、これらのレセプターのヨードチロナミンに誘導される活性化は、甲状腺ホルモンの迅速なシグナル伝達効果の原因であり得る。

#### 【0480】

いくつかの生合成ト्रेसアミンによって活性化されるラットレセプター（その後、マウスおよびヒトに由来するレセプターにおいても）のクローニングおよび特徴付けが報告されている。例えば、Bunzowら, *Mol. Pharmacol.* 60: 1181-1188, 2001; Borowskyら, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 8966-8971, 2001を参照のこと。このレセプターは、ト्रेसアミンレセプター（TAR）、7回膜貫通型Gタンパク質共役型レセプター（GPCR）ならびにカテコールアミンおよび5-ヒドロキシトリプトファンレセプターのホモログとして示される。複数のサブタイプ（15種のラットTARおよび5種のヒトTAR）が存在する。TARは、組織（脳、心臓、膵臓、腎臓、胃、小腸、骨格筋、前立腺、肝臓、および脾臓が挙げられるが、これらに限定されない）で発現される。

10

#### 【0481】

ある実施形態において、甲状腺ホルモンの代謝産物（例えば、チロナミンおよびヨードチロナミン）は、rTARに結合する。cAMPアッセイを使用して、甲状腺ホルモン代謝産物（例えば、3-ヨードチロナミン）は、高い親和性で（天然のリガンドと同じ範囲で）TARレセプターに結合する。甲状腺ホルモン代謝産物（例えば、3-ヨードチロナミン）はまた、ラットおよびマウスの脳の粗抽出物中に存在する。最終的には、甲状腺ホルモン代謝産物（例えば、3-ヨードチロナミン）の迅速な作用を、生理学的な心臓モデル系（13~19日齢のニワトリ胚）で実証した。例えば、3-ヨードチロナミン、またはより安定で強力な合成アナログは、心臓血管障害（例えば、鬱血性心不全）を処置するために有用であり得る。加えて、これらの化合物はまた、甲状腺ホルモン状態に関連する疾患のための治療薬として多くの他の用途を有し得る。

20

#### 【0482】

（実施例123：インビトロでのラットト्रेसアミンレセプター（TAR）アッセイにおけるシグナル伝達分子としてのチロナミン誘導體およびチロナミンアナログの機能的役割）

ト्रेसアミンレセプター（TAR-1）と呼ばれるGタンパク質共役型レセプター（GPCR）は、生体アミンについてのレセプターのサブファミリーに属する。TAR-1は、ドーパミン、ノルエピネフリン（norepinephrine）、およびセロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）についてのレセプターに相同であるが、これらの生体アミンは、TAR-1に対する強力なアゴニストではない。その代わりに、TAR-1は、内因性のト्रेसアミン（例えば、p-チラミン、3-メトキシ-p-チラミン、およびフェネチルアミン）および種々の合成フェネチルアミン誘導體に反応することが見出されている。これらのアゴニストに対して、TAR-1はG<sub>s</sub>に結合し、TAR-1発現細胞においてcAMPの蓄積を生じる。例えば、Bunzowら, *Mol. Pharmacol.* 60: 1181-1188, 2001; Borowskyら, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 8966-8971, 2001を参照のこと。

30

#### 【0483】

ヨードチロナミンと生体アミンとの間の化学的類似性が与えられ、そしてTAR-1は内因性アゴニストがまだ確立されていない生体アミンGPCRサブファミリーに属するので、TAR-1は、ヨードチロナミンについての理想的な候補レセプターである。このことを試験するために、rTAR-1を安定に発現するヒト胎性腎（HEK）細胞、および空ベクターをトランスフェクションした細胞において、この合成ヨードチロナミンのcAMP蓄積を刺激する能力についてアッセイした。空ベクターを受けた細胞において、試験した化合物にcAMP蓄積に対する効果はなかった。しかし、いくつかのヨードチロナミンは、rTAR-1発現細胞において、用量依存的様式でcAMP蓄積を刺激することが見出された（図4）。レセプター選択性の問題を解決するため、全てのヨードチロナミンの、ドーパミンレセプターおよびβ-アドレナリン作用性レセプターを活性化する能力に

40

50

ついて試験した。rTAR-1と同様に、D<sub>1</sub>Rまたは<sub>2</sub>AR（どちらもG<sub>s</sub>に結合する）のどちらかを安定に発現するHEK細胞を、ヨードチロナミンのパネルで処理し、そしてcAMP蓄積のリガンド刺激は見出されなかった（データは示さず）。このことは、ヨードチロナミンがカテコールアミンレセプターの無差別のアゴニストではないことを実証する。

#### 【0484】

rTAR-1の半最大値刺激（EC<sub>50</sub>）についての有効濃度の効力指数は、各化合物についての用量反応曲線から計算された（表1）。チロナミン系の効力のスペクトルは、ヨウ素原子の特定の数および配置が、臨界的様式で臨海方法で効力に影響することを実証する。3-ヨードチロナミン（T<sub>1</sub>AM）は、最も強力なrTAR-1アゴニスト（14 nMのEC<sub>50</sub>を有する）であり、チロナミン（T<sub>0</sub>AM）は、最も弱いアゴニスト（131 nMのEC<sub>50</sub>を有する）である。従って、1個のヨウ素原子をT<sub>0</sub>AMの3位に付加すると、rTAR-1に対するアゴニスト効力におよそ10倍の増加をもたらす。チロナミン骨格に対するヨウ素の全ての他の組み合わせは、効力の減少をもたらす。T<sub>4</sub>AMおよびrT<sub>3</sub>AMは、このアッセイにおいてcAMP蓄積を刺激する能力を示さず、rTAR-1の強力なヨードチロナミン活性化は、チロナミンの炭素骨格内のヨウ素の数および部位化学的位置（regiochemical positioning）に関して特定の要求に従うことをさらに実証する。

10

#### 【0485】

本発明者らはまた、マウスTAR-1の活性化についてのヨードチロナミンのパネルを試験し、T<sub>1</sub>AMが、先と同様にこれらの収集物の中で最も強力なアゴニストであることを見出した（表1）。mTAR-1のT<sub>1</sub>AM活性化についてのEC<sub>50</sub>値は、112 nMであり、mTAR-1に対して1 μMに満たないEC<sub>50</sub>値を有する他のヨードチロナミンは、T<sub>2</sub>AMのみである。T<sub>1</sub>AMについて観察した効力は、これらの同族GPCRを活性化する他の生体アミンの効力と比べて遜色がない。例えば、類似する細胞培養ベースのアッセイにおいて、2 nM ~ 275 nMまでの範囲のEC<sub>50</sub>値が、ドーパミンレセプターのドーパミン活性化について報告されている。T<sub>1</sub>AMの効力およびこの系の他のチロナミンの効力順序での差異は、各々の種特異的なTAR-1ポリペプチド配列の表れであり、これは将来の分子構造活性研究を活気づけるはずである。

20

#### 【0486】

（表1：rTAR-1のヨードチロナミン活性化の効力順序）

30

#### 【0487】

#### 【化300】

| 化合物の名称                                   | フラットTAR EC <sub>50</sub> (nM) |
|--|-------------------------------|
| 3-ヨードチロナミン (T <sub>1</sub> AM)           | 14                            |
| 3,3'-ジヨードチロナミン (3,3'-T <sub>2</sub> AM)  | 41                            |
| 3,5-ジヨードチロナミン (T <sub>2</sub> AM)        | 56                            |
| 3,5,3'-トリヨードチロナミン (T <sub>3</sub> AM)    | 87                            |
| チロナミン (T <sub>0</sub> AM)                | 131                           |
| 3,3',5'-トリヨードチロナミン (rT <sub>3</sub> AM)  | >1000                         |
| チロキサミン (thyroxamine) (T <sub>4</sub> AM) | >1000                         |

40

チロナミンアナログのさらなるパネルを、マウスTAR-1の活性化について試験した。この収集物中で、強力なアゴニストを見出した。化合物53、54、55、56、74、82、83、94、95、109、110、111、112、113、114、115、117、118、119、120、121、122、123、および124が、1000以上のEC<sub>50</sub>を有した。化合物91および92が、500 ~ 1000のEC<sub>50</sub>を有

50

した。化合物 31、32、39、40、41、42、43、44、51、52、69、70、71、131、132、および137が、500以下のEC<sub>50</sub>を有した。

【0488】

(cAMPアッセイ)

HEK293細胞を、Krebs-Ringer-HEPES緩衝液(KRH)中で収集し、200μMの3-イソブチル-メチルキサンチンを含むKRH中でプレインキュベートした。薬物処置のために、100μMの3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むKRH中で、細胞を試験化合物(または10μM フォルスコリン)と一緒に1時間37でインキュベートした。次いで、等量の0.5mM酢酸ナトリウム緩衝液を添加した後に、細胞を20分間ボイルし、遠心分離で細胞の破片を除き、そして得られた抽出物を

10

【0489】

(実施例124:ラット、マウスおよびモルモットの脳における3-ヨードチロナミン(T<sub>1</sub>AM)の同定)

3-ヨードチロナミン(T<sub>1</sub>AM)(TAR-1を活性化することが見出された最も強力なヨードチロナミン)が天然に存在する代謝産物かどうかを調べるために、ラット脳について液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)を行った。ラットの全脳のホモジェネートを0.1M過塩素酸(PCA)(ドーパミンのような生体アミンの抽出についての標準的条件)中に調製した。合成T<sub>1</sub>AM標準で最適化した溶出プロトコルおよび検出プロトコルを使用して、液体クロマトグラフィー/質量分析(LC/MS)によって、この粗抽出物を分析した。これらの研究のための質量分析計は、複雑な生物学的混合物中の一個のイオンのモニタリングに理想的な三重の四重極型MS/MS器具であった。それにもかかわらず、この方法を使用して粗製のPCA脳ホモジェネートにおいてT<sub>1</sub>AMを検出しなかった。

20

【0490】

この系の検出限界は約50fmolであり、T<sub>1</sub>AMは、全脳の抽出物中にこの限界を下回って存在するという結論につながる。従って、代替的な抽出手順を開発した:(i)PCAホモジェネートのpHをpH12に調整し、(ii)遊離の塩基性生体アミンを酢酸エチルで抽出し、(iii)酢酸エチル画分を乾燥するまで濃縮し、そして(iv)濃縮した残渣を最初の容量の0.1MPCAの1/100中に溶解する。この濃縮し部分的に精製した脳抽出物の分析は、T<sub>1</sub>AMの存在をはっきりと明らかにした(図5)。アンモニアの欠失に対応するHPLCカラム保持時間、親イオンの質量(356)、および第一の娘イオンの質量(339)に関して、脳抽出物から同定した内因性T<sub>1</sub>AMが合成T<sub>1</sub>AM標準と化学的に同一であることがわかった。第二の娘イオンは、合成サンプルと生物学的サンプルとの両方で共通の212m/eであり、第一の娘イオン由来のヨウ素の欠失に対応し、両方のサンプル中のヨウ素の存在を確認する。さらに、合成および生物由来の両方のT<sub>1</sub>AMに由来する両方のQ1およびQ3の質量スペクトルは同一であり(図5B、C)、T<sub>1</sub>AMが生体アミンであることのさらなる確認を提供した。ラット脳中のT<sub>1</sub>AMは、ラット脳あたりおよそ600fmol、すなわちラット脳1グラムあたりおよそ200fmolである。T<sub>1</sub>AMレベルは、ラット脳中のT<sub>4</sub>レベルのおよそ3~20%である。ラット脳に加えて、マウスおよびモルモット由来の脳抽出物におけるT<sub>1</sub>AMは、このプロトコルを使用して検出されなかった(データは示さず)。

30

40

【0491】

これらのデータは、T<sub>1</sub>AMが天然に存在する生体アミンであることを立証する。T<sub>1</sub>AMは、チロニンの炭素骨格の元素に付着するヨウ素原子を含み、甲状腺ホルモンは、脊

50

椎動物においてヨウ素の唯一の有機的な結合供給原であるので、 $T_1AM$ が甲状腺ホルモンの内因性の代謝産物であることはほとんど疑いがない。 $T_4$ に対するアミノ酸デカルボキシラーゼ (AAD) および脱ヨウ素酵素の二重の作用は、甲状腺ホルモンから $T_1AM$ を生成する代謝反応の最も単純な経路を表す。

#### 【0492】

ドーパミンと同様に、 $T_1AM$ はフェネチルアミン下部構造を含む生体アミンであり、非選択的アミン分解酵素であるモノアミンオキシダーゼ (MAO) についての基質であるべきである。ドーパミンの主要な代謝産物の1つは、DOPAC (図6A) であり、DOPACは、ドーパミンに対するMAOおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼの連続的な作用から生じる。甲状腺ホルモンの類似のアリール酢酸代謝産物 (化合物TETRA C、TR I A C、およびサイロ酢酸 (図6B) を含む) は、しばらくの間公知ではなく、これらの代謝産物を生じる酵素的プロセッシングの最終的な説明は報告されていないことに注目することは興味深い。 $T_1AM$ が天然に存在することの実証を基礎にして、異なるヨウ素含有量を有する他のチロナミン (例えば、 $T_4AM$ 、 $T_3AM$ 、および $T_0AM$ ) もまた、内因性に存在することを想定することは合理的である。このことは、甲状腺ホルモンのアリール酢酸代謝産物の形成のための簡単な代謝経路を提供する; 対応するチロナミンは、MAOおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼの非選択的な作用によって、ドーパミンと同じ方法でプロセッシングされる。

10

#### 【0493】

(実施例125: 腹腔内注射または脳内注射したマウスのコア体温に対する3-ヨードチロナミン ( $T_1AM$ ) の機能)

20

8週齢の雄性C57 Black 6J (C57Bl/6J) マウスに、60% DMSOおよび正常生理的食塩水 (pH 7.4) 中に溶解した指示された用量の3-ヨードチロナミン ( $T_1AM$ ) を腹腔内 (i.p.) に注射した。18.75 mg/kg体重、37.5 mg/kg体重、または75 mg/kg体重において、用量の $T_1AM$ をマウスに腹腔内注射した。注射後最初の2時間は30分毎、次いでさらに3、4、および24時間後に、コア体温を直腸温度として測定した。各用量に対するコア体温反応 (標準誤差を有する) は、24に維持した室内における7~8匹のマウスの反応を反映する。図7を参照のこと。

#### 【0494】

30

100 mg/kg  $T_1AM$ での $T_1AM$ の用量を腹腔内注射した成体雄性C57Bl/6Jマウスにおいて、コア体温反応を測定した。コア体温のより正確な測定のための遠隔放射温度センサープローブ (telemetry-emitting temperature sensing probe) を、このマウスに移植した。図8を参照のこと。

#### 【0495】

成体雄性C57Bl/6Jマウスにおいて、60% DMSO/40%正常生理的食塩水中に溶解した $T_1AM$ の、6.6 mg/kg体重の用量で片側の脳室内注射に対する熱反応を測定した。このマウスは、遠隔放射温度センサープローブを備えていた。図9を参照のこと。

40

#### 【0496】

2つの反復実験において、60% DMSO/40%正常生理的食塩水中の $T_1AM$ をおよそ75~80 mg/kg体重の用量で腹腔内注射した、成体雄性C57Bl/6Jマウスにおける心拍数および血圧反応を測定した。図10および図11を参照のこと。

#### 【0497】

およそ75 mg/kg体重の用量での $T_1AM$ の腹腔内注射を受けた2匹の薬物未処置の成体雄性C57Bl/6Jマウスにおいて、心拍数および血圧反応を測定した。図12および図13を参照のこと。

#### 【0498】

各実験において、 $T_1AM$ の腹腔内注射または脳内注射は、およそ6.5~8時間の期

50

間のおよそ38 からおよそ29 への、その動物のコア体温の低下をもたらした。この期間に続いて、およそ38 の安定なコア体温に完全に回復した。この動物の心拍数は、処置の期間を通じて一定に維持された。この動物の血圧は、体のコア体温の低下に伴って変動したが、体のコア体温の回復と同じ期間の間に正常なレベルまで回復した。

#### 【0499】

(実施例126：腹腔内注射したマウスの血中グルコースレベルに対する $T_0$ アミンまたは3-ヨードチロニン( $T_1$ AM)の効果)

実験は、本発明の組成物(例えば、 $T_1$ AMおよび $T_0$ AM)は、マウスに腹腔内(i.p.)投与した場合、用量依存の様式でコントロールを顕著に上回ってマウスの血中グルコースレベルを増加させることを実証した。

10

#### 【0500】

個々の雄性および雌性の近交系C57BL/6Jマウスに、 $T_0$ AMまたは $T_1$ AMのどちらかをi.p.注射した場合、糖尿病の糖計測機(glucometer)によって測定した場合、血糖レベルの顕著な上昇を検出した。図14は、室温(21~22)で飼育されたマウスの血中グルコースレベルに対する50mg/kg  $T_0$ AMの効果を示す。血糖の上昇は、マウスのコア体温の顕著な低下と同時に起こる。図15は、室温(RT;周囲温度21~22)においてか、または体温が37近く(BTC;周囲温度約31)で一定に維持される場合のマウスの血中グルコースレベルに対する50mg/kg  $T_1$ AMの効果を示す。加熱ランプおよびパッドを使用して体温を一定に維持する場合、 $T_1$ AMによって生成される高血糖症はさらに顕著であるが、しかしこの効果は重要度がより小さい。外部の加熱デバイスによってコア体温が37に維持される動物において、用量依存性に血中グルコースレベルを上昇させる $T_0$ AMの能力は、現在評価されている。

20

#### 【0501】

本発明の組成物、甲状腺ホルモンの誘導体であるチロニンおよびこれらのアナログ、代謝の主要なホメオスタシスレギュレーターは、迅速にだが一過性に血中グルコースレベルを上昇させ得る。このことは、血糖レベルが正常に調節される方法への洞察を提供する。血中グルコースに対するこれらの化合物の迅速で劇的な効果は、これらが血糖調節不全(blood sugar dysregulation)(例えば、糖尿病、高血糖症、または低血糖症)、および甲状腺の疾患(甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症)の状態に関連し得ることを示唆する。チロニンアンタゴニストを含有する薬学的組成物は、処置を必要とする糖尿病被験体における血糖のレベルを制御することによって、血糖調節不全(例えば、糖尿病、高血糖症、または低血糖症)に関連する状態を調節するために有用であり得る。チロニンアンタゴニストおよびチロニンアゴニストを含有する薬学的組成物は、甲状腺疾患(甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症)に関連する状態を調節するために有用であり得る。

30

#### 【0502】

インビボおよびインビトロの両方で、 $T_0$ AMならびに $T_1$ AMのレベルを操作する能力は(これらの分子を動物もしくは細胞培養物に投与することによって;トレースアミンレセプターアンタゴニストを開発し、動物もしくは細胞培養物に投与することによって;ならびに/またはこれらの分子の合成、貯蔵、および分解に関連する生合成経路の操作)、糖ホメオスタシスに関連する正常状態および病理学的状態における、これらの分子ならびに関連する分子の関与を評価するために設計される研究モデルの開発を可能にする。

40

#### 【0503】

(実施例127：放射性リガンド結合アッセイ)

完全な用量反応曲線および $ED_{50}$ を確立するため、ならびに本発明のより多くの量の組成物(特により低い用量)を考察するために、放射性リガンド結合アッセイは、これらのパラメータを正確に測定するために有用であり得る。この型の分析はまた、いくつかの種(例えば、マウス、ラット、モルモット、ヒツジ、および霊長類)において繰り返され得る。多くの正常ヒト組織および疾患ヒト組織(血液を含む)は、 $T_1$ AMおよび $T_0$ A

50

Mの存在ならびに存在量について評価され得る。ヒト血液において検出可能な場合、次いで存在量と疾患状態との間に何らかの相関があるかどうかを決定することが重要である。もちろん、 $T_1 / T_0$  AMが迅速かつ一過性に血中グルコースレベルを上昇させる、分子機構および細胞機構のよりよい理解を求めることが重要である。これらの型の研究について、放射性リガンド結合アッセイの確立は、本発明者らが現在使用する唯一の機能性アッセイへの貴重な追加である。放射性標識したチロニンまたはこれらのアナログは、<sup>3</sup>H標識（スキーム17）、<sup>2</sup>H標識（スキーム18）または<sup>125</sup>I標識（スキーム19）について示されるように、合成され得る。上記を参照のこと。これらの放射性標識した（<sup>3</sup>H、<sup>2</sup>H、または<sup>125</sup>I）チロニンリガンドは、インビボでの結合部位を同定し、続いて一旦動物に注射されたこれらの分子が行く場所、および細胞レベルにおいてこれらが行き交う場所を同定するために、貴重な試薬であり得る。

10

【0504】

物理的特性（例えば、分子量）、または化学的特性（例えば、化学式）について、本明細書中で範囲が使用される場合、本明細書中の範囲および特定の実施形態の全ての組み合わせならびに一部の組み合わせが含まれることが意図される。

【0505】

この文書において引用されるか、または記載される各特許、特許出願および刊行物の開示物は、本明細書中にその全体が本明細書によって参考として援用される。

【0506】

当業者は、多数の変更および改変が、本発明の実施形態になされ得ることを認識し、そしてこのような変更および改変は、本発明の精神から逸脱することなしになされ得ることを理解する。従って、添付される特許請求の範囲は、本発明の真の精神および範囲に含まれるこのような等価なパリエーションの全てを包含することが意図される。

20

【図1】

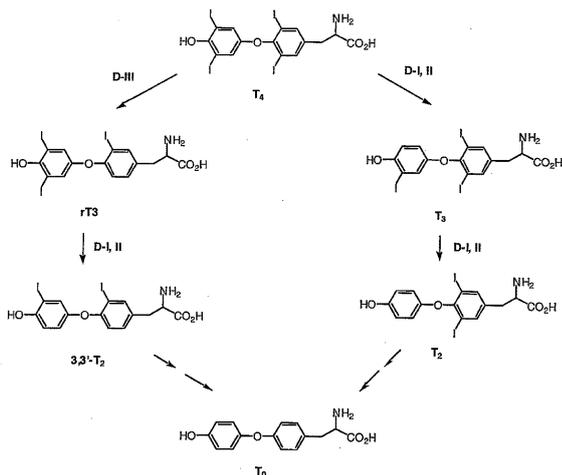


Figure 1

【図2】

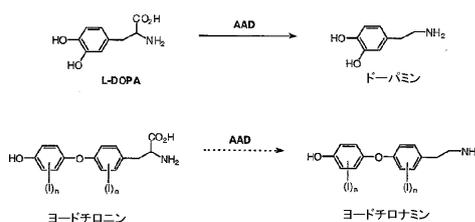


Figure 2

【図3】

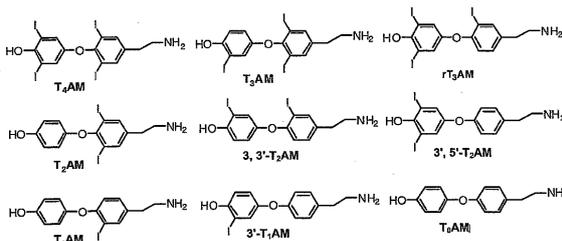


Figure 3



【 図 7 】

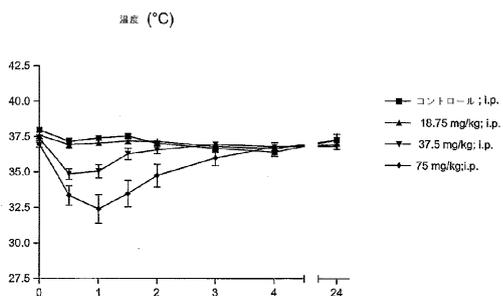


Figure 7

【 図 8 】

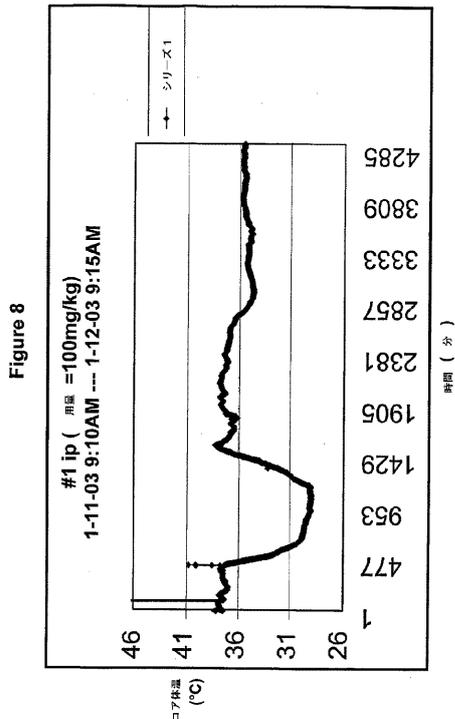


Figure 8

【 図 6 】

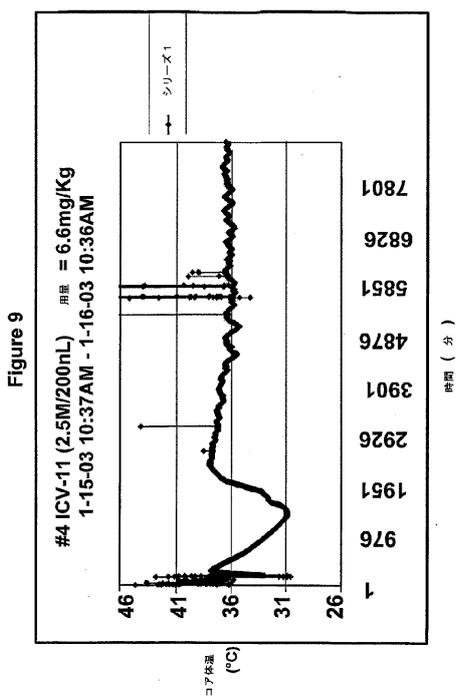


Figure 9

【 図 10 】

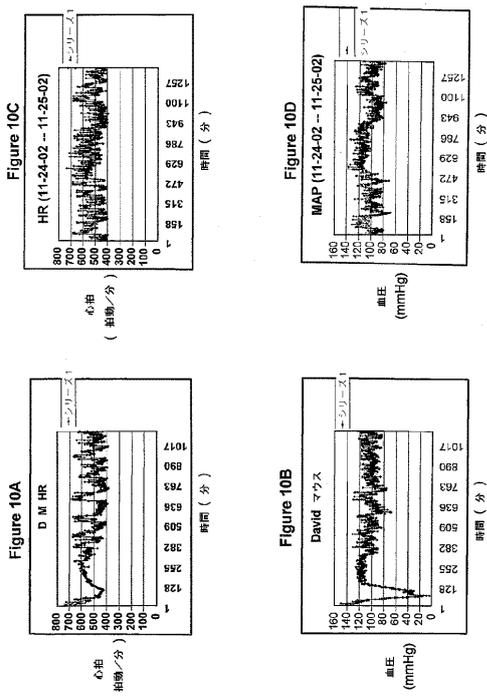


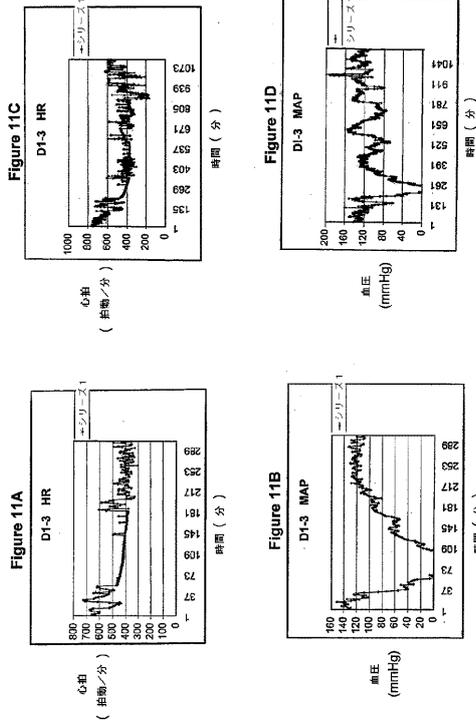
Figure 10A

Figure 10B

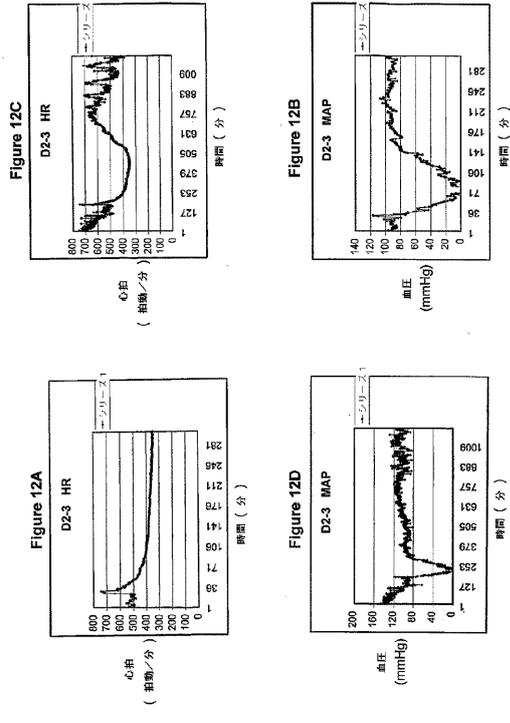
Figure 10C

Figure 10D

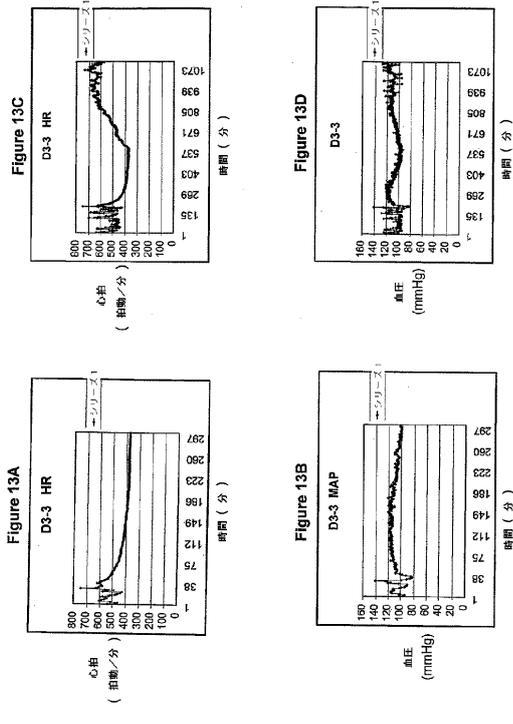
【 図 1 1 】



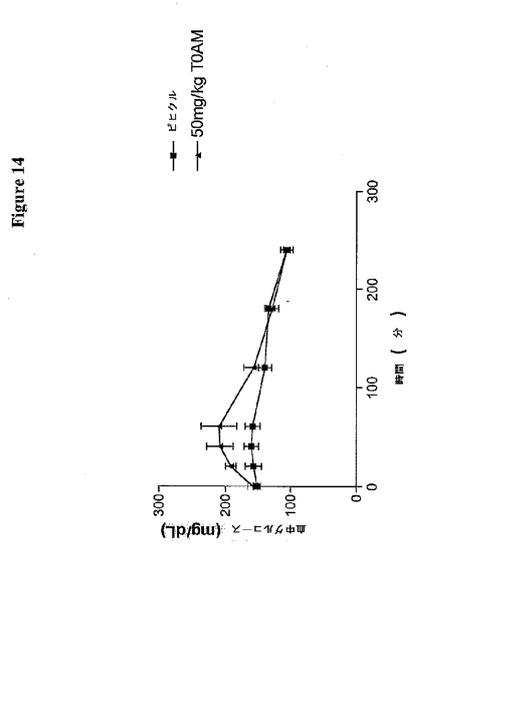
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】

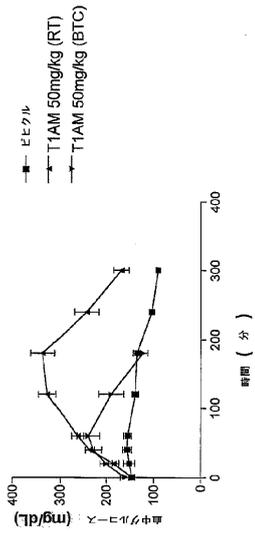


【 図 1 4 】



【 図 15 】

FIGURE 15



## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |                  | F I     | テーマコード(参考) |
|-------------|------------------|---------|------------|
| A 6 1 P     | 29/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/04       |
| A 6 1 P     | 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 29/02      |
| A 6 1 P     | 25/24 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/00      |
| A 6 1 P     | 25/18 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/24      |
| A 6 1 P     | 3/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/18      |
| A 6 1 P     | 25/22 (2006.01)  | A 6 1 P | 3/04       |
| A 6 1 P     | 25/08 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/22      |
| A 6 1 P     | 1/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/08      |
| A 6 1 P     | 1/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 1/04       |
| A 6 1 P     | 11/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 1/00       |
| A 6 1 P     | 3/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 11/06      |
| A 6 1 P     | 9/06 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/10       |
| A 6 1 P     | 19/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/06       |
| A 6 1 P     | 9/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 19/10      |
| A 6 1 P     | 9/12 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/10 1 0 1 |
| A 6 1 P     | 5/16 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/12       |
| A 6 1 P     | 5/14 (2006.01)   | A 6 1 P | 5/16       |
| A 6 1 K     | 31/137 (2006.01) | A 6 1 P | 5/14       |
| A 6 1 K     | 31/138 (2006.01) | A 6 1 K | 31/137     |
| A 6 1 K     | 31/166 (2006.01) | A 6 1 K | 31/138     |
|             |                  | A 6 1 K | 31/166     |

(71)出願人 503061809

オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ

アメリカ合衆国, オレゴン 9 7 2 3 9 - 3 0 9 8 ポートランド サウスウエスト サム ジャクソン パーク ロード 3 1 8 1

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 トーマス エス. スカンラン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 2, サン フランシスコ, モラガ ストリート 2 5 2 5

(72)発明者 マシュー イー. ハート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 2, サン フランシスコ, リンカーン ウェイ 8 2 5, スイート 1 0 5

(72)発明者 デービッド ケー. グランディー

アメリカ合衆国 オレゴン 9 7 2 2 1, ポートランド, サウスウエスト ローウェル コート 4 7 9 1

(72)発明者 ジェイムス アール. ブンゾウ

アメリカ合衆国 オレゴン 9 7 2 1 9, ポートランド, エス.ダブリュー. 5 6 ティーエ イチ アベニュー 9 9 0 4

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 FA25 GA07 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02  
 ZA05 ZA06 ZA12 ZA18 ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA66 ZA70  
 ZA97 ZC06 ZC35 ZC42

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM30 BM74 BN30 BP30 BP60 BV62