

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-536367

(P2007-536367A)

(43) 公表日 平成19年12月13日(2007.12.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 235/52</b> (2006.01)	C07C 235/52 C S P	4C037
<b>C07C 255/50</b> (2006.01)	C07C 255/50	4C055
<b>A61K 31/192</b> (2006.01)	A61K 31/192	4C056
<b>A61K 31/44</b> (2006.01)	A61K 31/44	4C062
<b>C07D 213/82</b> (2006.01)	C07D 213/82	4C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-512543 (P2007-512543)  
 (86) (22) 出願日 平成17年4月22日 (2005.4.22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年12月25日 (2006.12.25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2005/001135  
 (87) 国際公開番号 W02005/105733  
 (87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005.11.10)  
 (31) 優先権主張番号 60/567, 931  
 (32) 優先日 平成16年5月4日 (2004.5.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 000204343  
 ファイザー株式会社  
 東京都渋谷区代々木3丁目22番7号 新宿文化クイントビル  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (72) 発明者 小池 広紀  
 日本国 470-2393 愛知県知多郡  
 武豊町字五号地2 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント  
 内

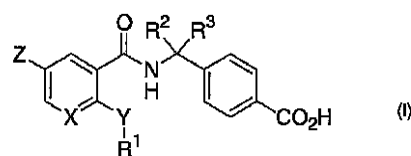
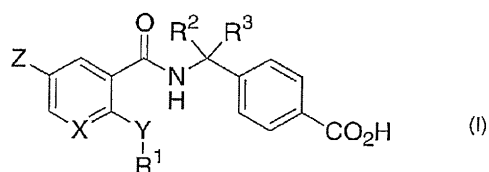
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オルト置換アリアルまたはヘテロアリアルアミド化合物

## (57) 【要約】

本発明は、Xが、炭素原子などを表し、Yが、イミノなどを表し、Zが、水素原子などを表し、R<sup>1</sup>が、1~6個の炭素原子を有するアルキル基などを表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、水素原子などを独立して表す式(I)の化合物を提供する。これらの化合物は、哺乳類における疼痛などのプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療に有用である。また、この発明は、上記化合物を含む医薬組成物を提供する。

## 【化1】

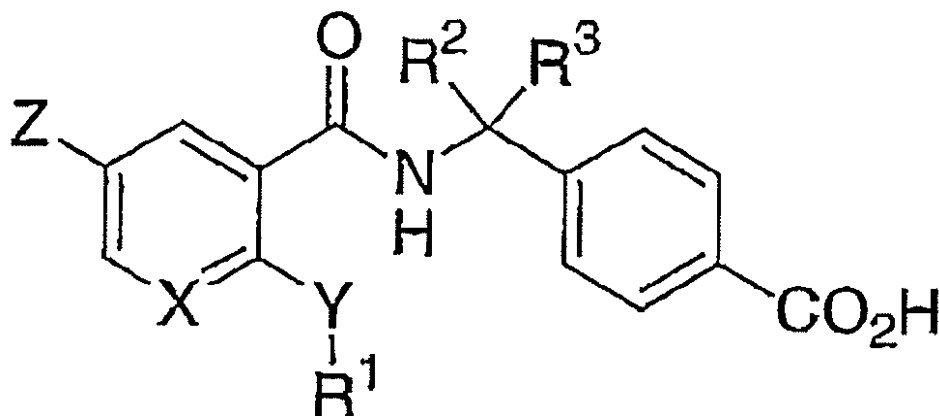


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



(I)

10

20

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩

[式中、Xは、-CH-または窒素原子を表し、

Yは、NR<sup>4</sup>、酸素原子またはイオウ原子を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

Zは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>1</sup>は、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、トリフルオロメチル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、複素環基およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換されていてよい1～6個の炭素原子を有するアルキル基；1～3個の炭素原子を有するアルキル基で置換されていてよい3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基；または複素環基を表し、

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を独立して表すか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>基は一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成し、

前記ヘテロアリアル基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員芳香族環系であり、

40

前記複素環基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員飽和環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基、フェノキシ基および前記ヘテロアリアル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、2～5個

50

の炭素原子を有するアルカノイル基、2～4個の炭素原子を有するアルケニル基、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基および1～6個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニル基からなる群から選択される]。

【請求項2】

Xが、窒素原子を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、-CH-を表す請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

Yが、NR<sup>4</sup>または酸素原子を表し、

R<sup>4</sup>が、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Yが、酸素原子を表す請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Zが、ハロゲン原子を表す請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>1</sup>が、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよい1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、

20

前記ヘテロアリアル基が、1～2個の環窒素ヘテロ原子または1もしくは2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基および前記ヘテロアリアル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

30

前記置換基が、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基および2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基からなる群から選択される請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup>が、4～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基およびフェノキシ基から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよい1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

40

前記フェニル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択される請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、ペンチル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、フェノキシエチル基またはシクロブチルメチル基を表し、

前記フェニル基が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基およびメチル基から独立して選択される1～2個の基によって置換されていてもよい請求項1から8のいずれか一項に記載

50

の化合物。

【請求項 10】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、水素原子または 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R<sup>2</sup> が水素原子を表し、R<sup>3</sup> がメチル基を表す請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

10

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

20

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

30

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - フェノキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

40

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

50

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ; および

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための方法であって、治療有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩を前記対象に投与することを含む方法。

20

【請求項 1 6】

薬剤としての請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

【請求項 1 7】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物と別の薬理学的活性剤の組合せ。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規オルト置換アリールまたはヘテロアリールアミド化合物に関する。これらの化合物は、プロスタグランジン E<sub>2</sub> 受容体の拮抗薬として有用であるため、疼痛ならびに炎症および他の炎症関連障害の治療または軽減に有用である。また、本発明は、上記化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

40

【0002】

プロスタグランジンは、炎症に伴う疼痛、発熱および他の症状のメディエーターである。プロスタグランジン E<sub>2</sub> ( P G E<sub>2</sub> ) は、炎症状態で認められる主要なエイコサノイドである。さらに、P G E<sub>2</sub> は、痛覚過敏、子宮収縮、消化器蠕動、覚醒、胃酸分泌の抑制、血圧、血小板機能、骨代謝、血管新生などの様々な生理学的および/または病理学的状態にも関与している。

【0003】

異なる薬理学的特性を示す 4 種の P G E<sub>2</sub> 受容体サブタイプ ( E P<sub>1</sub>、E P<sub>2</sub>、E P<sub>3</sub> および E P<sub>4</sub> ) がクローン化されている。G s 結合受容体である E P<sub>4</sub> サブタイプは、c A M P 産生を刺激し、多種多様な組織に分布しており、P G E<sub>2</sub> 媒介性の生物学的事象に

50

おける主要な役割を示唆している。

【0004】

WO03/016254およびWO00/20371は、プロスタグランジン受容体拮抗薬としてのカルボン酸化合物について記載している。

【0005】

オルト-アルコキシベンズアミド化合物は、DE2517229、DE2532420、DE2604560、DE2500157、DE2639935、EP23569に記載されているが、それらは、血糖降下または脂質低下の治療に関する。さらに、WO98/45268およびEP1229034は、置換ニコチンアミド化合物を開示しているが、それらは、ホスホジエステラーゼ4アイソザイムの阻害薬に関する。さらに、DE2706977は、糖尿病の治療に有用なベンジルオキシニコチンアミド化合物について記載している。さらに、Journal of the Institution of Chemists 69(2)、p.59~60、(1988)も、鎮痛薬として有用なオルト-アルコキシベンズアミド化合物について記載している。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

全身投与による強力な結合活性、ならびに強力なEP<sub>4</sub>受容体結合活性と代謝安定性のある新規EP<sub>4</sub>選択的拮抗薬が提供されれば望ましい。

【課題を解決するための手段】

20

【0007】

今回、特定のオルト置換アリールまたはヘテロアリールアミド化合物が、全身投与による鎮痛活性のあるEP<sub>4</sub>受容体選択的拮抗薬であることが判明した。

【0008】

本発明の化合物は、少ない毒性、良好な吸収、分布、良好な溶解性、低いタンパク結合親和性、少ない薬物-薬物相互作用、HERGチャンネルにおける阻害活性の低下および良好な代謝安定性を示すことがある。特に、本発明の化合物は、改善された半減期を示す。

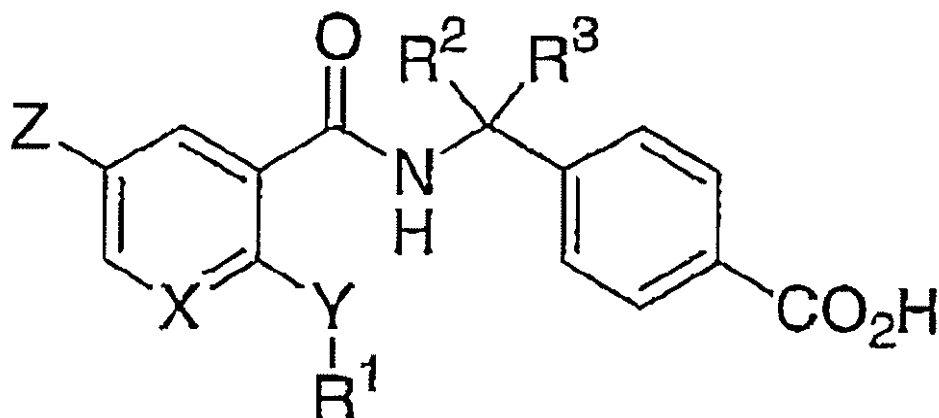
【0009】

本発明は、下記の式(I)の化合物、

【0010】

30

【化1】



(I)

10

20

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩を提供し、

式中、

Xは、-CH-または窒素原子を表し、

Yは、NR<sup>4</sup>、酸素原子またはイオウ原子を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

Zは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>1</sup>は、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、トリフルオロメチル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、複素環基およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換されていてよい1～6個の炭素原子を有するアルキル基；1～3個の炭素原子を有するアルキル基で置換されていてよい3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基；または複素環基を表し、

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を独立して表すか、あるいは

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>基は一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成し、

前記ヘテロアリアル基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員芳香族環系であり、

40

前記複素環基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員飽和環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基、フェノキシ基および前記ヘテロアリアル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、2～5個

50

の炭素原子を有するアルカノイル基、2～4個の炭素原子を有するアルケニル基、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基および1～6個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニル基からなる群から選択される。

【0011】

本発明のオルト置換アリールまたはヘテロアリールアミド化合物は、プロスタグランジンに対して拮抗作用を有するため、治療学において、特に、哺乳類、特にヒトにおける疼痛、神経障害性疼痛、リウマチ熱、インフルエンザもしくは他のウイルス感染症、風邪に伴う発熱もしくは炎症、腰痛および頸痛、骨格痛、産後の疼痛、月経困難症、頭痛、片頭痛、歯痛、捻挫および挫傷、筋炎、神経痛、線維筋痛、滑膜炎、関節リウマチ、変性関節疾患（変形性関節症）、痛風および強直性脊椎炎を含む関節炎、滑液包炎、放射線および腐食性化学損傷、日焼けを含む火傷、外科および歯科処置後の疼痛、骨折、免疫および自己免疫疾患；細胞の新生物性転化もしくは転移性腫瘍成長；糖尿病性網膜症、腫瘍血管新生；月経困難症に伴うプロスタノイド誘発性平滑筋収縮、早期分娩、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、喘息もしくは好酸球関連障害、高免疫グロブリン血症、キャスルマン病、骨髄腫；アルツハイマー病、睡眠障害、内分泌異常；緑内障；骨形成の促進；消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎または他の胃腸病変における細胞保護作用；GI出血および化学療法を受けている患者；低プロトロンビン血症、血友病、他の出血問題から選択される凝固障害；血栓症；閉塞性血管疾患；手術前；および抗凝固；交感神経依存性疼痛；切断術に起因する疼痛、皮膚状態（例えば、湿疹、乾癬）；緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎などの眼疾患および眼組織に対する急性損傷（例えば、結膜炎）；肺障害（例えば、気管支炎、肺気腫、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、ハト飼育者病、農夫肺、COPD）；胃腸管障害（例えば、アフタ性潰瘍、クローン病、アトピー性胃炎、変形性胃炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、限局性回腸炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、胃腸逆流疾患）；臓器移植；血管疾患、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、浮腫性硬化症、重症筋無力症、多発性硬化症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット病、多発性筋炎、歯肉炎、心筋虚血、発熱、全身性エリテマトーデス、腱炎、滑液包炎、およびシェーグレンなどの炎症性成分のある他の状態；異常な血小板機能（例えば、閉塞性血管疾患）；利尿作用；インポテンスまたは勃起不全；骨粗鬆症、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、パジェット骨病、骨溶解、骨転移を伴うもしくは伴わない悪性腫瘍の高カルシウム血症、関節リウマチ、歯周炎、変形性関節症、骨痛、骨減少症、癌悪液質、結石症（calculus）、結石症（lithiasis）（特に、尿路結石症）、固形癌、痛風および強直性脊椎炎、腱炎および滑液包炎などの異常な骨代謝または再吸収を特徴とする骨疾患；NSAIDおよびCOX-2阻害剤の血行力学的副作用、心血管疾患、高血圧症もしくは心筋虚血；機能的または器質的静脈不全；静脈瘤療法；痔核；および動脈圧の著しい低下に伴うショック状態（例えば、敗血症性ショック）；認知症、特に変性認知症（老年性認知症、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン（Huntington's）舞踏病、パーキンソン病およびクロイツフェルトヤコブ病、ALS、運動ニューロン疾患を含む）などの神経変性疾患および神経変性；血管性認知症（多発脳梗塞性認知症を含む）；ならびに頭蓋内占拠性病変に伴う認知症；外傷；感染症および関連状態（HIV感染を含む）；代謝；毒素；無酸素症およびビタミン欠乏症；および加齢に伴うマイル認知障害、特に加齢に伴う記憶障害；神経保護作用、脳卒中後の神経変性、心停止、肺バイパス、外傷性脳損傷、脊髄損傷；耳鳴、1型糖尿病の合併症（例えば、糖尿病性細小血管症、糖尿病性腎症、黄斑変性症、緑内障）、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、ブドウ膜炎、川崎病およびサルコイドーシス；腎臓機能障害（例えば、腎炎、特にメサンギウム増殖性糸球体腎炎、腎炎症候群）、肝臓機能障害（肝炎、肝硬変）、胃腸機能障害（下痢）、アルコール性肝硬

10

20

30

40

50



変、アミロイドーシス、アテローム性動脈硬化症、心疾患、硬化症、臓器移植反応、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、歯を失うこと、骨折、多発性骨髄腫、様々な浮腫、高血圧症、月経前緊張症、尿結石、乏尿症、高リン酸尿症、掻痒症、蕁麻疹、接触皮膚炎、ウルシ皮膚炎、頻尿症、学習不能症、歯肉炎、歯周炎、肺損傷、肝損傷、および便秘などからなる群から選択される障害または状態の治療に有用である。

【0012】

また、式(I)の化合物は、依存性誘発薬への依存を予防もしくは軽減するか、あるいは依存性誘発薬に対する耐性もしくは逆耐性を予防もしくは軽減するのに有用である。依存性誘発薬の例には、オピオイド(例えば、モルヒネ)、CNS抑制薬(例えば、エタノール)、精神刺激薬(例えば、コカイン)およびニコチンを含む。

10

【0013】

また、式(I)の化合物は、ナトリウム利尿効果に比べて低いカリウム利尿活性、大きなリン排泄などの様々な特徴のある利尿活性を有する。

【0014】

本発明のオルト置換アリアルまたはヘテロアリアルアミド化合物は、プロスタグランジンに対して拮抗作用を有するため、治療学において、特に、リウマチ熱、インフルエンザもしくは他のウイルス性感染症、風邪に伴う疼痛もしくは炎症、腰痛および頸痛、骨格痛、月経困難症、頭痛、片頭痛、歯痛、捻挫および挫傷、筋炎、神経痛、線維筋痛、滑膜炎、関節リウマチ、変性関節疾患(変形性関節症)、痛風および強直性脊椎炎を含む関節炎、滑液包炎、放射線および腐食性化学損傷、日焼けを含む火傷、外科および歯科処置後の疼痛、骨折、免疫および自己免疫疾患；細胞の新生物性転化または転移性腫瘍成長；糖尿病性網膜症、腫瘍血管新生；月経困難症に伴うプロスタノイド誘発性平滑筋収縮、早期分娩、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、喘息または好酸球関連障害；皮膚状態(例えば、湿疹、乾癬)；肺障害(例えば、気管支炎、肺気腫、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、ハト飼育者病、農夫肺、COPD)；胃腸管障害(例えば、アフタ性潰瘍、クローン病、アトピー性胃炎、変形性胃炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、限局性回腸炎、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、胃腸逆流疾患)；利尿作用；骨粗鬆症、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、パジェット骨病、骨溶解、骨転移を伴うもしくは伴わない悪性腫瘍の高カルシウム血症、関節リウマチ、歯周炎、変形性関節症、骨痛、骨減少症および癌悪液質などの異常な骨代謝または再吸収を特徴とする骨疾患からなる群から選択される障害または状態の治療に有用であることが好ましい。

20

30

【0015】

本発明の化合物は、疼痛、特に炎症性および神経障害性疼痛の一般的治療に有用である。生理的疼痛は、外部環境からの潜在的に有害な刺激による危険を警告するように設計された重要な防御機構である。このシステムは、特異的な一連の一次知覚ニューロンを通して作動し、末梢性伝達機構を介して侵害刺激によってもっぱら活性化される(統合的な総説についてはMillan 1999 Prog. Neurobiol. 57: 1~164)。これらの知覚線維は、侵害受容器として知られており、伝導速度の遅い小口径軸索が特徴である。侵害受容器は、侵害刺激の強度、持続時間および量、ならびに脊髄に対して組織分布的に組織された投射に基づき、刺激の位置をエンコードする。侵害受容器は、A線維(有髄)およびC線維(無髄)という2つの主要な型がある侵害受容性神経線維上に見いだされる。後角における複雑なプロセッシング後、侵害受容器入力によって生じた活性は、直接か、あるいは脳幹中継核を介して基底腹側(ventrobasal)視床に、次いで皮質に転送され、そこで痛覚が生じる。

40

【0016】

激しい急性疼痛および慢性疼痛は、病態生理学的プロセスによって動かされる同一経路を含むことがあり、防御機構を提供しないで、その代わりに様々な疾患状態に伴う消耗性症状の一因となる。疼痛は、多くの外傷および疾患状態の特徴である。体組織への、疾患または外傷を介する実質的損傷が起きる場合、侵害受容器活性化の特徴は変化する。末梢では、損傷の周囲では局所的に、侵害受容器が終わる場所では中枢的に、過敏化が存在す

50

る。これは、損傷部位および近くの正常組織における過敏性につながる。急性疼痛では、これらの機構が有用で、修復プロセスを起こさせることがあり、ひとたび損傷が治癒すれば過敏性は正常に戻る。しかしながら、多くの慢性疼痛状態において、過敏性は、治癒プロセスよりはるかに長く続き、通常は神経系損傷に起因する。この損傷は、求心性線維の不応性につながることが多い(WoolfおよびSalter 2000 Science 288:1765~1768)。臨床疼痛は、患者の症状の中でも不快かつ異常な感受性が特徴である場合に存在する。患者は、まったく異質である傾向があり、様々な疼痛症状を示すことがある。多くの典型的な疼痛サブタイプ、すなわち1)鈍痛、灼熱痛、または刺痛のような自発痛、2)侵害刺激に反応して悪化する疼痛(痛覚過敏)、3)通常は無害な刺激により生じる疼痛(異疼痛)がある(Meyer他、1994 Textbook of Pain 13~44)。背痛、関節痛、CNS外傷、または神経障害性疼痛のある患者は、同じような症状を有するが、根底にある機構は異なるため、異なる治療戦略を必要とすることがある。したがって、疼痛は、異なる病態生理学のために多くの異なる領域に分類することができ、これらには、侵害受容性、炎症性、神経障害性疼痛などを含む。注目すべきは、疼痛のいくつかのタイプは、複数の病因を有し、したがって、2つ以上の領域に分類することができ、例えば、背痛、癌疼痛は、侵害受容性成分と神経障害性成分を共に有する。

10

#### 【0017】

侵害受容性疼痛は、組織損傷または損傷を引き起こす可能性のある激しい刺激によって誘発される。痛覚求心性神経線維は、損傷部位における侵害受容器による刺激の伝達によって活性化され、それらの終了位置で脊髄を過敏化する。次いで、疼痛が認知される脳まで脊髄路を上へ中継される(Meyer他、1994 Textbook of Pain 13~44)。侵害受容器の活性化は、2つのタイプの求心性神経線維を活性化する。有髄のA線維は、迅速に伝達し、鋭く刺すような痛覚を担い、一方、無髄のC線維は、より遅い速度で伝達し、鈍いかうずくような疼痛を伝える。中等度から重度の急性侵害受容性疼痛は、挫傷/捻挫による疼痛、術後疼痛(任意のタイプの外科手術後の疼痛)、外傷後疼痛、火傷、心筋梗塞、急性膵炎、および腎疝痛の際立った特徴であるが、これらに限定されるものではない。一般的に、癌関連急性疼痛症候群も、化学療法毒性、免疫療法、ホルモン療法および放射線療法などの治療上の相互作用に起因している。中等度から重度の急性侵害受容性疼痛は、腫瘍関連疼痛(例えば、骨痛、頭痛および顔面痛、内臓痛)または癌療法に伴う(例えば、化学療法後症候群、慢性術後疼痛症候群、照射後症候群)疼痛、脱出性もしくは断裂性椎間板または腰部椎間関節、仙腸関節、傍脊柱筋もしくは後縦靭帯の異常に起因することがある背痛の際立った特徴であるが、これらに限定されるものではない。

20

30

#### 【0018】

神経障害性疼痛は、神経系における一次病巣または機能障害によって開始または引き起こされる疼痛と定義される(IASP定義)。神経損傷は、外傷および疾患によって引き起こされることがあるため、用語「神経障害性疼痛」は、様々な病因の多くの障害を包含する。これらには、糖尿病性神経障害、ヘルペス後神経痛、背痛、癌性神経障害、HIV神経障害、幻肢痛、手根管症候群、慢性アルコール依存症、甲状腺機能低下症、三叉神経痛、尿毒症、またはビタミン欠乏症を含むが、これらに限定されるものではない。神経障害性疼痛は、防御的役割をもたないため、病的である。神経障害性疼痛は、元の原因が消えた後も存在することが多く、一般に数年間持続し、患者の生活の質を著しく低下させる(WoolfおよびMannion 1999 Lancet 353:1959~1964)。神経障害性疼痛の症状は、同じ疾患のある患者間でさえ異質であることが多いため、治療するのが困難である(WoolfおよびDecosterd 1999 Pain Supp. 6:S141~S147; WoolfおよびMannion 1999 Lancet 353:1959~1964)。それらには、持続性のことがある自発痛、または痛覚過敏(有害刺激に対する感受性の増加)および異疼痛(通常は無害な刺激に対する感受性)などの発作性および異常誘発痛を含む。

40

50

## 【0019】

炎症プロセスは、組織損傷または異物の存在に反応して活性化される複雑な一連の生化学的および細胞事象であり、腫脹および疼痛をもたらす（LevineおよびTaiwo 1994: Textbook of Pain 45~56）。関節痛は、炎症性疼痛集団の大多数を占める。リウマチ様疾患は、先進国における最も一般的な慢性炎症状態の一つであり、関節リウマチは、身体障害のよくある原因である。RAの正確な病因は不明であるが、現在の仮説は、遺伝要因と微生物学的要因が共に重要である可能性を示唆している（GrennanおよびJayson 1994 Textbook of Pain 397~407）。ほぼ1,600万人のアメリカ人が症候性の変形性関節症（OA）または変性関節疾患を有していると推定されており、その大部分は60歳以上であり、この数は、集団の年齢が増加するにつれて4,000万人まで増加すると予想され、大変な公衆衛生問題にしている（HougeおよびMersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679~686; McCarthy他、1994 Textbook of Pain 387~395）。大部分のOA患者は、疼痛のために医学的配慮を求める。関節炎は、心理社会的および身体的機能に対して大きな影響を与え、晩年における身体障害の主要原因であることが知られている。他のタイプの炎症性疼痛には、炎症性腸疾患（IBD）を含むが、これに限定されるものではない。

10

## 【0020】

他のタイプの疼痛には、以下の疼痛を含むが、それらに限定されるものではない。

- 筋肉痛、線維筋痛、脊椎炎、血清陰性の（非リウマチ性）関節症、非関節性リウマチ、ジストロフィン異常症、グリコーゲン分解、多発性筋炎、化膿性筋炎を含むがこれらに限定されない筋骨格障害。

20

- 中枢性脳卒中後疼痛、多発性硬化症、脊髄損傷、パーキンソン病およびてんかんを含むがこれらに限定されない神経系の病変または機能障害によって引き起こされる疼痛と定義される中枢性疼痛または「視床痛」。

- アンギナ、心筋梗塞、僧帽弁狭窄症、心外膜炎、レイノー現象、浮腫性硬化症、浮腫性硬化症、骨格筋虚血を含むがこれらに限定されない、心臓および血管痛。

- 内臓痛、および胃腸障害。内臓は、腹腔の器官を包含する。これらの器官には、生殖器官、脾臓および消化器系の一部を含む。内臓に関係する疼痛は、消化器系内臓痛および非消化器系内臓痛に分類することができる。一般的に遭遇する胃腸（GI）障害には、機能性腸障害（IBS）および炎症性腸疾患（IBD）を含む。これらのGI障害には、IBSについては、胃食道逆流、消化不良、過敏性腸症候群（IBS）および機能性腹痛症候群（FAPS）を、IBDについては、クローン病、回腸炎、および潰瘍性大腸炎を含む現在のところ中程度に管理されるに過ぎない様々な疾患状態が含まれ、これらはすべて、内臓痛を一様に生じる。他のタイプの内臓痛には、月経困難症、骨盤痛、膀胱炎および膵炎に伴う疼痛を含む。

30

- 片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、群発性頭痛、緊張型頭痛を含むがこれらに限定されない頭部痛。

- 歯痛、顎関節顔面筋疼痛を含むがこれらに限定されない口腔顔面疼痛。

## 【0021】

本発明は、哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための医薬組成物であって、治療有効量の式（I）の化合物を前記対象に投与することを含む医薬組成物を提供する。

40

## 【0022】

さらに、本発明は、薬学的に許容できる担体と一緒に、治療有効量の式（I）のオルト置換アリアルもしくはヘテロアリアルアミド化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物も提供する。中でも、この組成物は上記定義の疾患の治療に好ましい。

## 【0023】

また、本発明は、式（I）の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩の薬剤としての使用を提供する。

50

## 【0024】

また、本発明は、上記で定義した疾患状態の治療のための方法であって、治療有効量の式(I)の化合物を前記対象に投与することを含む方法を提供する。

## 【0025】

さらに、本発明は、哺乳類、好ましくはヒトにおける上記で定義した疾患状態の治療のための方法であって、治療有効量の式(I)の化合物を前記対象に投与することを含む方法を提供する。

## 【0026】

さらに、本発明は、上記で定義した疾患状態の治療のための薬剤の製造における治療有効量の式(I)の化合物の使用を提供する。

10

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0027】

本明細書で使用する用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード、好ましくはフルオロまたはクロロを意味する。

## 【0028】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、iso-ブチル、第二級ブチル、第三級ブチルを含むがこれらに限定されない、直鎖または分岐鎖飽和基を意味する。

## 【0029】

本明細書で使用する用語「アルキレン」は、メチレン、エチレン、メチルエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどの、末端炭素の各々から水素原子が除かれている飽和炭化水素(直鎖または分岐鎖)を意味する。

20

## 【0030】

本明細書で使用する用語「アルケニル」は、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含むがこれらに限定されない、少なくとも1個の二重結合を有する炭化水素基を意味する。

## 【0031】

本明細書で使用する用語「アルキニル」は、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどを含むがこれらに限定されない、少なくとも1個の三重結合を有する炭化水素基を意味する。

30

## 【0032】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、第二級ブトキシ、第三級ブトキシを含むがこれらに限定されない、アルキル-O-を意味する。

## 【0033】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを含むがこれらに限定されない、3~7個の炭素原子の飽和炭素環式基環を意味する。

## 【0034】

本明細書で使用する用語「アルカノイル」は、ホルミル、アセチル、エチル-C(O)-、n-プロピル-C(O)-、イソプロピル-C(O)-、n-ブチル-C(O)-、iso-ブチル-C(O)-、第二級ブチル-C(O)-、第三級ブチル-C(O)-、シクロプロピル-C(O)-、シクロブチル-C(O)-などを含むがこれらに限定されないR'-C(O)- (R'は、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-<sub>4</sub>シクロアルキルである)などの、カルボニルを有する基を意味する。

40

## 【0035】

本明細書で使用する用語「ハロアルキル」は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル、クロロメチル、トリクロロメチル、ヨードメチルおよびプロモメチル基などを含

50

むがこれらに限定されない、上記で定義したハロゲン原子によって置換されているアルキル基を意味する。

【0036】

本明細書で使用する用語「ハロアルコキシ」は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ、3 - フルオロプロポキシ、4 - フルオロブトキシ、クロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ヨードメトキシおよびブロモメトキシ基などを含むがこれらに限定されない、ハロアルキル - O - を意味する。

【0037】

本明細書で使用する用語「複素環」は、1 ~ 4 個の環窒素ヘテロ原子または0 ~ 2 個の窒素環ヘテロ原子および1 個の酸素もしくは1 個のイオウ環ヘテロ原子を含む4 ~ 7 員飽和ヘテロ単環式環を意味する。そのような複素環の例には、ピペリジル、ピペリジノ、ピロリジニル、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノまたはテトラヒドロピラニルを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0038】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリアル」は、1 ~ 4 個の環窒素ヘテロ原子または0 ~ 2 個の窒素環ヘテロ原子および1 個の酸素もしくは1 個のイオウ環ヘテロ原子を含む4 ~ 7 員芳香族ヘテロ単環式環を意味する。そのようなヘテロアリアル例には、ピラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チオフェニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリルまたはフラザニルを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0039】

式 ( I ) の化合物がヒドロキシ基を含む場合、それらは、エステルを形成することができる。そのようなエステルの例には、ヒドロキシ基とのエステルおよびカルボキシ基とのエステルを含む。エステル残基は、通常の保護基であるか、あるいは、加水分解などの生物学的的方法によって *in vivo* で切断することができる保護基であってよい。

【0040】

用語「エステル」は、加水分解などの生物学的的方法によって *in vivo* において切断することができる、その遊離酸または塩を形成する保護基を意味する。ある化合物がそのような誘導体であるか否かは、ラットまたはマウスなどの実験動物に静脈内注射によってその化合物を投与し、次いで、動物の体液を調べ、化合物または薬学的に許容できるその塩を検出できるか否かを判定することによって判断することができる。

30

【0041】

カルボキシル基またはヒドロキシ基のエステルにとって好ましい基の例には、( 1 ) 脂肪族アルカノイル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3 - メチルノナノイル、8 - メチルノナノイル、3 - エチルオクタノイル、3, 7 - ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1 - メチルペンタデカノイル、14 - メチルペンタデカノイル、13, 13 - ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15 - メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1 - メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルおよびヘンイコサノイル基などのアルカノイル基；クロロアセチル、ジクロロセチル、トリクロロアセチル、およびトリフルオロアセチル基などのハロゲン化アルキルカルボニル基；メトキシアセチル基などのアルコキシアリル基；およびアクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルおよび ( E ) - 2 - メチル - 2 - ブテノイル基などの不飽和アルカノイル基；( 2 ) 芳香族アルカノイル基、例えば、ベンゾイル、 $\alpha$  - ナフトイルおよび  $\beta$  - ナフトイル基などのアリアルカルボニル基；2 - ブロモベンゾイルおよび4 - クロロベンゾイル基など

40

50

のハロゲン化アリールカルボニル基；2，4，6 - トリメチルベンゾイルおよび4 - トル  
 オイル基などのアルキル化アリールカルボニル基；4 - アニソイル基などのアルコキシ化  
 アリールカルボニル基；4 - ニトロベンゾイルおよび2 - ニトロベンゾイル基などのニト  
 ロ化アリールカルボニル基；2 - (メトキシカルボニル)ベンゾイル基などのアルコキシ  
 カルボニル化アリールカルボニル基；および4 - フェニルベンゾイル基などのアリール化  
 アリールカルボニル基；(3)アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、  
 エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、sec - ブトキシカ  
 ルボニル、t - ブトキシカルボニルおよびイソブトキシカルボニル基などのアルコキシカ  
 ルボニル基；および2，2，2 - トリクロロエトキシカルボニルおよび2 - トリメチルシ  
 リルエトキシカルボニル基などのハロゲンまたはトリ(アルキル)シリル置換アルコキシ  
 カルボニル基；テトラヒドロピラン - 2 - イル、3 - プロモテトラヒドロピラン - 2 - イ  
 ル、4 - メトキシテトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、  
 および4 - メトキシテトラヒドロチオピラン - 4 - イル基などのテトラヒドロピラニルま  
 たはテトラヒドロチオピラニル基；テトラヒドロフラン - 2 - イルおよびテトラヒドロチ  
 オフラン - 2 - イル基などのテトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロチオフラニル基；  
 (5)シリル基、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチル  
 シリル、t - ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ - t - ブチ  
 ルシリルおよびトリイソプロピルシリル基などのトリ(アルキル)シリル基；およびジフ  
 ェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリルおよびフ  
 ェニルジイソプロピルシリル基などの1個または複数のアリールおよびアルキル基によっ  
 て置換されているシリル基；(6)アルコキシメチル基、例えば、メトキシメチル、1，  
 1 - ジメチル - 1 - メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキ  
 シメチル、ブトキシメチルおよびt - ブトキシメチル基などのアルコキシメチル基；2 -  
 メトキシエトキシメチル基などのアルコキシ化アルコキシメチル基；および2，2，2 -  
 トリクロロエトキシメチルおよびビス(2 - クロロエトキシ)メチル基などのハロ(アル  
 コキシ)メチル基；(7)置換エチル基、例えば、1 - エトキシエチルおよび1 - (イソ  
 プロポキシ)エチル基などのアルコキシ化エチル基；ならびに2，2，2 - トリクロロエ  
 チル基などのハロゲン化エチル基；(8)アラルキル基、例えば、ベンジル、  
 - ナフチルメチル、  
 - ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、  
 - ナフチル  
 ジフェニルメチルおよび9 - アントリルメチル基などの1 ~ 3個のアリール基によって置  
 換されているアルキル基；4 - メチルベンジル、2，4，6 - トリメチルベンジル、3，  
 4，5 - トリメチルベンジル、4 - メトキシベンジル、4 - メトキシフェニルジフェニル  
 メチル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、4 - プロモベ  
 ンジルおよび4 - シアノベンジル基などの、1 ~ 3個の置換アリール基によって置換され  
 、アリール基のうちの1個または複数が、1個または複数のアルキル、アルコキシ、ニト  
 ロ、ハロゲンまたはシアノ置換基によって置換されているアルキル基；ビニルオキシカル  
 ボニルなどのアルケニルオキシカルボニル基；フェノキシカルボニルなどのアリールオキ  
 シカルボニル基；およびベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボ  
 ニル、3，4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロベンジルオキシカルボ  
 ニルおよび4 - ニトロベンジルオキシカルボニル基などの、アリール環が1または2個の  
 アルコキシまたはニトロ基によって置換されているよいアラルキルオキシカルボニル基を  
 含む。

#### 【0042】

本明細書で使用する用語「治療すること」は、そのような用語があてはまる障害もしくは  
 は状態、またはそのような障害もしくは状態の1つまたは複数の症状の進行を逆転、軽減  
 、阻害すること、またはそれらを予防することを指す。本明細書で使用する用語「治療」  
 は、「治療すること」が直ぐ前で定義されているように、治療する行為を指す。

#### 【0043】

本発明の式(I)の好ましい化合物は、Yが、NR<sup>4</sup>または酸素原子を表し、R<sup>4</sup>が、  
 1 ~ 3個の炭素原子を有するアルキル基を表すことである。Yは、NCH<sub>3</sub>または酸素原

10

20

30

40

50

子を表すことがより好ましい。Yは、酸素原子を表すことが最も好ましい。

【0044】

本発明の式(I)の好ましい化合物は、Zが、ハロゲン原子を表すことである。Zは、塩素原子を表すことがより好ましい。

【0045】

本発明の式(I)の好ましい化合物は、R<sup>1</sup>が、1~6個の炭素原子を有するアルコキシ基、3~7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、およびヘテロアリアル基から独立して選択される1~2個の基で置換されているもよい1~6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、前記ヘテロアリアル基は、1~2個の環窒素ヘテロ原子または1もしくは2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する5~6員芳香族環系であり、R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基および前記ヘテロアリアル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、前記置換基が、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1~4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1~4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基および2~5個の炭素原子を有するアルカノイル基からなる群から選択されることである。R<sup>1</sup>は、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基、4~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、オキサゾール基、イソオキサゾール基およびフェノキシ基から独立して選択される1~2個の基で置換されているもよい1~6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、前記フェニル基、オキサゾール基、イソオキサゾール基およびフェノキシ基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、前記置換基は、ハロゲン原子、1~2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択されることより好ましい。R<sup>1</sup>は、4~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基およびフェノキシ基から独立して選択される1~2個の基で置換されているもよい1~6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、前記フェニル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、前記置換基は、ハロゲン原子、1~2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択されることより好ましい。R<sup>1</sup>は、4~5個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基およびフェノキシ基から独立して選択される1~2個の基で置換されているもよい1~6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、前記フェニル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される1~2個の置換基によって置換されており、前記置換基は、フッ素原子および塩素原子などのハロゲン原子、1~2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択されることより好ましい。R<sup>1</sup>は、ペンチル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、フェノキシエチル基またはシクロブチルメチル基を表し、前記フェニルは、フッ素原子、塩素原子、シアノ基およびメチル基から独立して選択される1~2個の基によって置換されているもよいことがより好ましい。

10

20

30

40

【0046】

本発明の式(I)の好ましい化合物は、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、水素原子または1~3個の炭素原子を有するアルキル基を表すことである。R<sup>2</sup>は、水素原子を表し、R<sup>3</sup>は、メチル基を表すことがより好ましい。

【0047】

本発明の特に好ましい化合物には、式(I)における各変数が、各変数にとって好ましい群から選択される化合物を含む。本発明のより好ましい化合物には、式(I)における各変数が、各変数にとってより好ましい群から選択される化合物を含む。

【0048】

本発明の好ましい個々の化合物は、

50

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - フェノキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ; および

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩から選択される。

10

20

30

40

50



【0049】

一般合成

本発明の式 I の化合物は、知られている調製方法、または下記の反応スキームにおいて図示される一般手順もしくは調製方法に従って調製することができる。他に指示がない限り、続く反応スキームおよび考察における  $R^1 \sim R^3$  ならびに X、Y および Z は、上記で定義されている通りである。以下に使用する用語「保護基」は、T. W. Greene 他によって編集された *Protecting Groups in Organic Synthesis* (John Wiley & Sons, 1999) に記載の典型的なヒドロキシまたはアミノ保護基から選択されるヒドロキシまたはアミノ保護基を意味する。

【0050】

下記の反応スキームは、式 (I) の化合物の調製を図示している。

【0051】

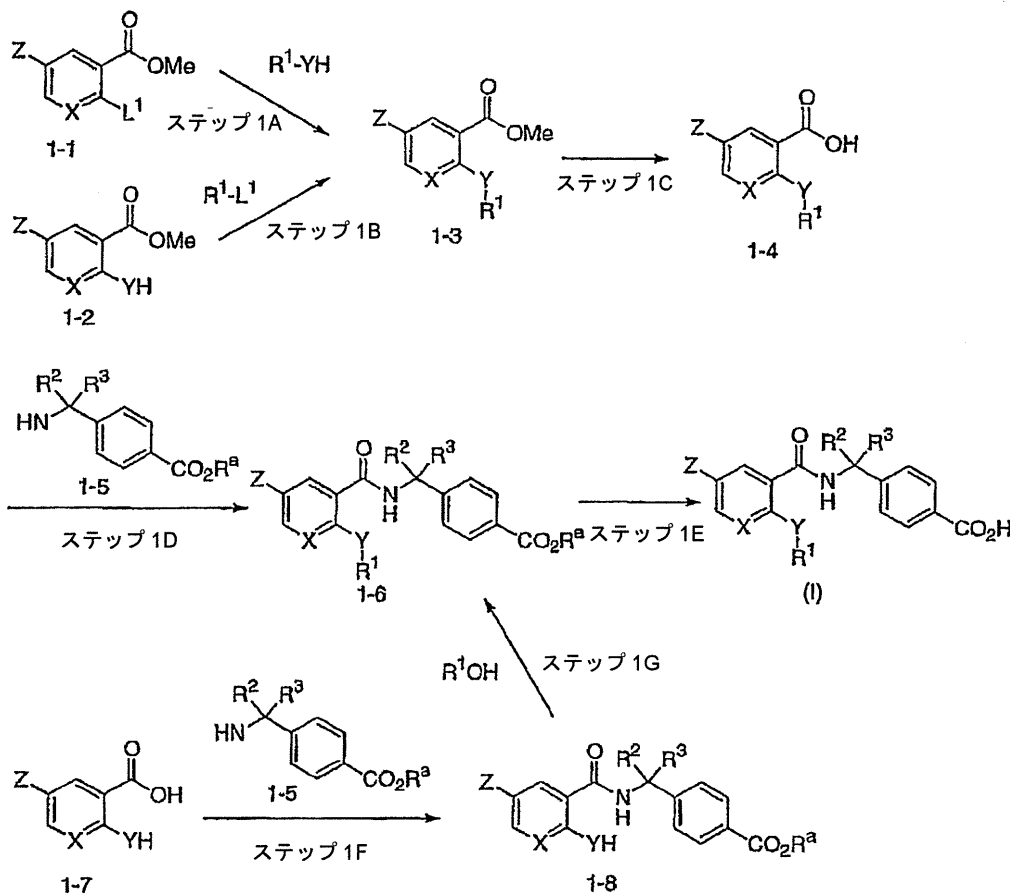
スキーム 1 :

これは、式 (I) の化合物の調製を図示している。

【0052】

【化 2】

スキーム 1



10

20

30

40

【0053】

上式において、 $R^a$  は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。  $L^1$  は、脱離基を表す。 適当な脱離基の例には、塩素、臭素およびヨウ素などのハロゲン原子； T f O (トリフレート)、 M s O (メシレート)、 T s O (トシレート) などのスルホン酸エステル；またはボロン酸基を含む。

【0054】

ステップ 1 A

このステップにおいて、式 1 - 3 の化合物は、不活性溶媒中での式 1 - 1 のエステル化

50

合物の式  $R^1 - YH$  の化合物とのカップリング反応によって調製することができる。

【0055】

カップリング反応は、反応不活性溶媒中または溶媒なしに、塩基の存在下または非存在下で行うことができる。好ましい塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムもしくは炭酸カリウム、2-*tert*-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン (BEMP)、*tert*-ブチルイミノ-トリ(ピロリジノ)ホスホラン (BTPP)、フッ化セシウム (CsF)、フッ化カリウム、水素化ナトリウムもしくは水素化カリウムなどのアルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、または水素化物、またはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、2,6-ルチジン、ピリジンもしくはジメチルアミノピリジンなどのアミンから選択される。好ましい反応不活性溶媒には、例えば、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、*o*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、ニトロメタン、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジオキサソ、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、スルホラン、*N*-メチルピロリジノン (NMP)、メチルエチルケトン (2-ブタノン)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン (DME) またはそれらの混合物を含む。通常、反応温度は、0~200 の範囲であり、好ましくは室温~150 の範囲である。通常、反応時間は、1分~1日、好ましくは1時間~10時間である。望ましい場合、反応は、銅 (例えば、銅の青銅またはヨウ化第一銅) およびニッケルなどの金属触媒の存在下で行うことができる。

10

20

【0056】

$L^1$  が、ボロン酸基を表す場合、反応は、当業者に知られている構造が関連する化合物に適用可能な任意の合成手順により、適当な触媒の存在下で行い、式 1-3 の化合物を作成することができる (例えば、Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941~2944; Kiyomori, A.; Marcoux, J.; Buchwald, S. L.; *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2657~2660; Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Averill, K. M.; Li, R.; He, M. Y.; DeShong, P.; Clark, C. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 7600~7601, Collman, J. P.; Zhong, M., *Org. Lett.*, 2000, 2, 1233~1236.)。好ましい反応触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド、銅 (0)、酢酸銅 (I)、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、ヨウ化銅 (I)、酸化銅 (I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (II)、酢酸銅 (II)、臭化銅 (II)、塩化銅 (II)、ヨウ化銅 (II)、酸化銅 (II)、またはトリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) から選択される。

30

40

【0057】

ステップ 1 B

このステップにおいて、式 1-3 のエステル化合物は、式 1-2 のエステル化合物の式  $R^1 - L^1$  の化合物とのカップリング反応によっても調製することができる。この反応は、スキーム 1 におけるステップ 1 A と本質的に同一であり、スキーム 1 におけるステップ 1 A と同じように、スキーム 1 におけるステップ 1 A と同一の試薬および反応条件を用いて行うことができる。

【0058】

ステップ 1 C

このステップにおいて、式 1-4 の酸化合物は、溶媒中での式 1-3 のエステル化合物の加水分解によって調製することができる。

50

## 【 0 0 5 9 】

加水分解は、従来の手順によって行うことができる。典型的な手順において、加水分解は、塩基性条件下、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムの存在下で行うことができる。適当な溶媒には、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、およびエチレングリコールなどのアルコール；テトラヒドロフラン（THF）、1,2-ジメトキシエタン（DME）、および1,4-ジオキサンなどのエーテル；N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）およびヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；ならびにジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシドを含む。この反応は、30分～48時間、通常は60分～30時間の間、-20～100、通常は20～75の範囲の温度にて行うことができる。

10

## 【 0 0 6 0 】

また、加水分解は、酸性条件下、例えば、塩化水素および臭化水素などのハロゲン化水素；p-トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸などのスルホン酸；p-トルエンスルホン酸ピリジウム；ならびに酢酸およびトリフルオロ酢酸などのカルボン酸の存在下で行うことができる。適当な溶媒には、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、およびエチレングリコールなどのアルコール；テトラヒドロフラン（THF）、1,2-ジメトキシエタン（DME）、および1,4-ジオキサンなどのエーテル；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）およびヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド；ならびにジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシドを含む。この反応は、30分～24時間、通常は60分～10時間の間、-20～100、通常は0～65の範囲の温度にて行うことができる。

20

## 【 0 0 6 1 】

## ステップ1D

このステップにおいて、式1-6のアミド化合物は、不活性溶媒中、カップリング剤の存在下または非存在下での式1-5のアミン化合物の式1-4の酸化合物とのカップリング反応によって調製することができる。望ましい場合、この反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）または1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾールなどの添加剤の存在下または非存在下で行うことができる。適当な溶媒の例には、アセトン、ニトロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、スルホラン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、1-メチル-2-ピロリジノン（NMP）、2-ブタノン、アセトニトリル；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素；ならびにテトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサンなどのエーテルを含む。この反応は、5分～1週、より好ましくは30分～24時間の間、-20～100、より好ましくは0～60の範囲の温度にて行うことができ、通常十分なはずである。適当なカップリング試薬は、ペプチド合成で通常使用される試薬であり、例えば、ジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、水溶性カルボジイミド（WSC））、ヘキサフルオロリン酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム（HBTU）、2-エトキシ-N-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、テトラフルオロホウ酸2-プロモ-1-エチルピリジニウム（BEP）、塩化2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウム、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム（BOP）、アゾジカルボン酸ジエチル-トリフェニルホスフィン、シアノリン酸ジエチル、ジエチルホスホリルアジド、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルジエチルホスフェート、クロロギ酸エチルまたはクロロギ酸イソブチルを含む。望ましい場合、反応は、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-（ジメチルアミノ）ピリジンおよびトリエチルアミンなどの塩基の存在下で行うことができる。式（I）のアミド化合物は、塩化オキサリル、オキシ塩化リンおよび塩化チオニルなどのハロゲン化剤との反応によって得ることができるハロゲン化アシルを介して作成することができる。得られるハロゲン化アシルは、こ

30

40

50

のステップに記載の類似条件下、式 1 - 13 のアミン化合物で処理することにより、対応するアミド化合物に変換することができる。

【0062】

ステップ 1 E

このステップにおいて、式 ( I ) の化合物は、式 1 - 6 のエステル化合物の加水分解によって調製することができる。この反応は、スキーム 1 におけるステップ 1 C と本質的に同一であり、スキーム 1 におけるステップ 1 C と同じように、スキーム 1 におけるステップ 1 C と同一の試薬および反応条件を用いて行うことができる。

【0063】

ステップ 1 F

このステップにおいて、式 1 - 8 のアミド化合物は、不活性溶媒中での式 1 - 7 の酸化合物の式 1 - 5 のアミン化合物とのカップリング反応によって調製することができる。

【0064】

この反応は、スキーム 1 におけるステップ 1 D と本質的に同一であり、スキーム 1 におけるステップ 1 D と同じように、スキーム 1 におけるステップ 1 D と同一の試薬および反応条件を用いて行うことができる。

【0065】

ステップ 1 G

あるいは、このステップにおいて、式 1 - 6 の化合物は、反応不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジアルキルの存在下での式 1 - 8 の化合物の式  $R^1 - OH$  の化合物との光延反応によっても調製することができる。式 1 - 6 の化合物は、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) などのアゾジカルボン酸ジアルキルおよびトリフェニルホスフィンなどのホスフィン試薬の存在下、式  $R^1 - OH$  の化合物で処理することができる。この反応は、反応不活性溶媒中で行うことが好ましい。好ましい反応不活性溶媒には、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ベンゼン、トルエン、キシレン、*o*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジメトキシエタン (DME) またはそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。この反応は、5分~72時間、通常は30分~24時間の間、-50~200、通常は0~80の範囲の温度にて行うことができる。

【0066】

1からの上記スキームにおいて、適当な溶媒の例には、各ステップに記載の溶媒のうちのいずれか2種またはそれ以上の混合物を含む。

【0067】

上述の一般合成における出発材料は、市販されているか、あるいは当業者に知られている従来の方法によって入手することができる。

【0068】

式 ( I ) の化合物、および上述の調製方法における中間体は、再結晶またはクロマトグラフ精製などの従来の手順により単離および精製することができる。

【0069】

上述の様々な一般法は、必要な化合物の段階的形成における任意の段階において望ましい基を導入するのに有用なことがあり、当然のことながら、これらの一般法は、そのような多段階プロセスにおいて様々な方法で組み合わせることができる。多段階プロセスにおける反応の順序は、使用される反応条件が、最終生成物において望まれる分子内の基に影響を及ぼさないように選択されなければならないことは言うまでもない。

【0070】

( a ) 生物活性を評価するための方法

*i n v i t r o* アッセイ

ヒトEP受容体細胞膜結合アッセイ:

ヒト胎児腎臓 (HEK293) 細胞系におけるヒトEP1、2、3および4受容体の安定な発現

10

20

30

40

50

ヒトEP1、2、3および4受容体のcDNAクローンは、ラットの腎臓または心臓cDNAライブラリー(Clontech)から、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって得られる。

#### 【0071】

ヒト胎児腎臓細胞(HEK293)は、論文: the journal of biological chemistry vol. 271, No. 39, pp 23642 ~ 23645に記載の方法に従い、ヒトEP1、2、3および4受容体用の発現ベクターを安定に形質導入される。

#### 【0072】

膜分画の調製:

EP1、2、3および4形質導入体を、空気中5%CO<sub>2</sub>の可湿雰囲気中37℃にて、10%ウシ胎児血清、50U/mlペニシリン、50μg/mlストレプトマイシンおよび500μg/ml G418を含有するダルベッコ変法イーグル培地(選択培地)中で培養する。膜調製のため、細胞を、リン酸緩衝食塩水(PBS)で収集し、400×gにて5分間遠心分離する。ペレットを、プロテアーゼ阻害剤カクテル(1mMフッ化(4-(2-アミノエチル)-ベンゼンスルホニル(AEBSF))、0.8 Mアプロチニン、22μMロイペプチン、40μMベスタチン、15μMペプスタチンAおよび14μM E-64)1/100容積を含有する冷却した(4℃)PBSに懸濁する。細胞を、60秒の超音波処理のため超音波細胞破壊器で溶解する。次いで、細胞混合物を、1,000×gにて10分間遠心分離する。上清を、4℃にて30分間、160,000×gで遠心分離する。ペレットを、アッセイ緩衝液(10mM 2-モルホリノエタンスルホン酸(MES)-KOH、1mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、10mM MgCl<sub>2</sub>、pH6.0)に再懸濁し、タンパク質濃度を、Bradford法(Bio-Radアッセイ)により決定する。この膜調製物を、結合アッセイに使用するまで-80℃のフリーザーにて保存する。

10

20

#### 【0073】

結合アッセイ:

膜結合アッセイ

[<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub>膜結合アッセイは、10mM MES/KOH(pH6.0)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA、1nM [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub>(Amersham TRK431、164Ci/mmol)、膜分画由来のタンパク質(ヒトEP1、2、3および4/HEK293形質導入体)2~10μgと試験化合物の反応混合物(総容積は、96ウェルのポリプロピレンプレート中の0.1mlである)中で行う。インキュベーションは、ガラス繊維フィルター(Printed Filtermat B、1205-404、ガラス繊維、2倍の厚さ、サイズ102×258mm、Wallac inc.、0.2%ポリエチレンイミンに予浸)に通す迅速な濾過による結合および遊離放射性リガンドの調製に先立って、室温にて60分間行った。フィルターを、アッセイ緩衝液で洗浄し、フィルターに結合している残留[<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub>を、液体シンチレーションカウンター(1205 Betaplate(商標))により決定する。特異的結合は、全結合と10μM PGE<sub>2</sub>の存在下で決定される非特異的結合の差として定義される。

30

40

#### 【0074】

ヒトEP<sub>4</sub>形質導入体におけるcAMPアッセイ

ヒトEP<sub>4</sub>受容体を発現するHEK293細胞(hEP<sub>4</sub>細胞)を、10%FBSおよび500μg/ml ジェネティシンを含有するDMEM中に維持する。hEP<sub>4</sub>細胞を収集するため、培養培地を吸引し、75cm<sup>2</sup>フラスコ中の細胞を、リン酸緩衝食塩水(PBS)10mlで洗浄する。さらにPBS10mlを細胞に加え、室温にて20分間インキュベートする。ヒトEP<sub>4</sub>細胞を、ピペティングにより収集し、300×gにて4分間遠心分離する。細胞を、7×10<sup>5</sup>細胞/mlの密度で、PCRチューブ中の0.2mM IBMX(PDE阻害剤)、1nM PGE<sub>2</sub>および試験化合物を含有するDMEM

50

にニュートラルレッドなしで再懸濁し、37 にて10分間インキュベートする。反応を、サーマルサイクラーで100 にて10分間加熱することにより停止させた。反応混合物中のcAMPの濃度は、製造者の使用説明書に従い、SPA cAMP Kit (Amersham) またはcAMP Screen (商標) (Applied Biosystems) で決定する。

参考文献: Eur. J. Pharmacol. 340 (1997) 227~241

【0075】

in vivoアッセイ

ラットにおけるカラゲナン誘発性機械的痛覚過敏:

雄性4週齢SDラットを、一夜絶食させた。痛覚過敏は、カラゲニン(食塩水中10% w/v 懸濁液0.1ml、Zushikagaku)の足底内注射により誘発させた。カラゲニン注射から5.5時間後に、試験化合物(0.1%メチルセルロース1ml/体重100g)を経口により与えた。カラゲニン注射から4、5、6.5および7.5時間後に、機械的疼痛閾値を、痛覚計(Ugo Basile)により測定し、疼痛閾値の変化を計算した。

参考文献: Randall L.O. および Selitto I.J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409~419, 1957

【0076】

ラットにおけるプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 誘発性熱性痛覚過敏:

雄性4週齢SDラットを、一夜絶食させた。痛覚過敏は、ラットの右後足への0.05% エタノール/食塩水(100μl)中のPGE<sub>2</sub> 100ngの足底内注射により誘発させた。PGE<sub>2</sub> 注射に先立って、ビヒクル(po: 0.1%メチルセルロース、iv: 10% DMSO/食塩水)または試験化合物を、それぞれ経口的または経静脈的に与えた。ラットを、足底試験装置(Ugo Basile)のプラスチックケージに入れ、移動式の放射熱源を、ラットの右後足に集中させた。熱的足逃避待ち時間(秒)を、PGE<sub>2</sub> 注射から15分後に測定した。

参考文献: Hargreaves K. 他、Pain 32, 77~88, 1988

【0077】

ラットにおけるCFA誘発性重量負荷不足:

雄性7週齢SDラットを、一夜絶食させた。CFA(流動パラフィン(Wako)100μL中の結核菌(Mycobacterium Tuberculosis)H37RA(Difco Laboratories)300μg)を、ラットの右後足蹠に注射した。CFAの投与から2日後に、左(同側)肢と右(対側)肢間で後足の重量分布の変化を、Linton Incapacitanceテスター(Linton Instrumentation, UK)を用いることにより、疼痛の指標として測定した。0.1% MC(Wako)に懸濁した試験化合物を、体重100g当たり1mLの容積で経口的に投与した。各動物を装置内に入れ、薬物投与前、薬物投与から1、2および4時間後に、後足により加えられる重量負荷を測定した。

【0078】

ラットにおけるホルマリン誘発性リッキング/バイティング行動:

雄性4週齢SDラットを、一夜絶食させた。動物を、試験に先立って、少なくとも15分間、観察チャンパーに慣らした。リッキング/バイティング行動は、ホルマリン(食塩水中の2% w/v 溶液0.05ml、37%ホルマリン溶液、Wako Chemicals)の足底内注射によって誘発させた。試験化合物(0.1%メチルセルロース1ml/体重100g)を、ホルマリン注射の1時間前に経口により与えた。ホルマリン注射後の動物の行動を、ビデオカメラを用いて45分間記録した。注射された足のリッキングまたはバイティングに費やす時間を、ストップウォッチによりカウントし、45分間、5分分割で合計した。結果は、初期(0~10分)および後期(10~45分)のリッキング/バイティング時間として表される。

【0079】

マウスにおけるホルマリン誘発性リッキング/バイティング行動：

雄性4週齢 dd Y マウスを使用した。動物を、試験に先立って、少なくとも30分間、観察チャンバーに慣らした。リッキング/バイティング行動は、ホルマリン(食塩水中の2% w/v 溶液 0.02 ml、37%ホルマリン溶液、Wako Chemicals)の足底内注射によって誘発させた。試験化合物(0.1%メチルセルロース 0.05 ml/体重10g)を、ホルマリン注射の1時間前に経口により与えた。ホルマリン注射後の動物の行動を、ビデオカメラを用いて45分間記録した。注射された足のリッキングまたはバイティングに費やす時間を、ストップウォッチによりカウントし、45分間、5分割で合計した。結果は、初期(0~10分)および後期(10~45分)のリッキング/バイティング時間として表される。

10

【0080】

以下に現れる実施例において調製される大部分の化合物は、EP1、2および3受容体に対するよりも、EP4受容体に対して高い親和性を示す。

【0081】

Caco-2透過性

Caco-2透過性は、Shiyin Yee、Pharmaceutical Research、763(1997)に記載の方法に従って測定した。

【0082】

Caco-2細胞を、フィルターサポート(Falcon HTSマルチウェルインサートシステム)上で14日間培養した。培養培地を、アピカルコンパートメントとバソラテラルコンパートメントの双方から除去し、単層を、50サイクル/分の振盪機水浴中37にて0.75時間、予熱したアピカル緩衝液0.3mlおよびバソラテラル緩衝液1.0mlと共にプレインキュベートした。アピカル緩衝液は、ハックス平衡塩溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM MES生物学的緩衝液、1.25mM CaCl<sub>2</sub> および0.5mM MgCl<sub>2</sub> (pH6.5)からなっていた。バソラテラル緩衝液は、ハックス平衡塩溶液、25mM D-グルコース-水和物、20mM HEPES生物学的緩衝液、1.25mM CaCl<sub>2</sub> および0.5mM MgCl<sub>2</sub> (pH7.4)からなっていた。プレインキュベーションが終わったら、培地を除去し、緩衝液中の試験化合物溶液(10μM)を、アピカルコンパートメントに添加した。インサートを、新鮮なバソラテラル緩衝液の入ったウェルに移動し、1時間インキュベートした。緩衝液中の薬物濃度は、LC/MS分析により測定した。

20

30

【0083】

流出速度(F、質量/時間)は、レシーバー側への基質の累積的出現の傾きから計算され、見掛けの透過係数(P<sub>app</sub>)は、下式から計算され、

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

ここで、SAは、透過のための表面積であり(0.3cm<sup>2</sup>)、VDは、ドナー容積であり(0.3ml)、MDは、t=0におけるドナー側の薬物の総量である。すべてのデータは、2つのインサートの平均を表す。単層の完全性は、ルシファーイエロー透過により判定した。

【0084】

ヒトドフェチリド結合

HERG産物を発現するHEK293細胞の細胞ペーストは、1mM MgCl<sub>2</sub>、10mM KClを含有する2M HClで25にてpH7.5に調整された10倍容積の50mM Tris緩衝液に懸濁することができる。細胞を、Polytronホモジナイザーを用いてホモジナイズし(最大出力で20秒間)、4にて20分間、48,000gで遠心分離した。ペレットを再懸濁し、ホモジナイズし、同じようにもう一度遠心分離した。得られた上清を捨て、最終ペレットを再懸濁し(10倍容積の50mM Tris緩衝液)、最大出力で20秒間ホモジナイズした。膜ホモジネートを等分し、使用するまで-80で保存した。Protein Assay Rapid KitおよびARVO SXプレートリーダー(Wallac)を用いるタンパク質濃度決定にはアリ

40

50

コートを使用した。すべての操作、保存溶液および機器は、常に氷上に置いた。飽和アッセイの場合、実験は、200  $\mu$ l の総容積で実施した。飽和は、全結合または非特異的結合について、それぞれ最終濃度の10  $\mu$ M ドフェチリド (20  $\mu$ l) の存在下または非存在下で室温にて60分間、 $[^3\text{H}]$ ドフェチリド20  $\mu$ l と膜ホモジネート160  $\mu$ l (ウェル当たり20~30  $\mu$ g タンパク質) をインキュベートすることにより決定した。すべてのインキュベーションは、Skatronセルハーベスターを用いるPEI浸漬グラスファイバー濾紙上の迅速な真空濾過と、続く50 mM Tris緩衝液 (25 にてpH 7.5) による2回の洗浄により終了させた。受容体結合放射活性は、Packard LSカウンターを用い、液体シンチレーションカウンティングにより定量化した。

#### 【0085】

競合アッセイの場合、化合物は、セミログフォーマットの4点希釈として96ウェルのポリプロピレンプレート中で希釈した。すべての希釈は、まずDMSOで行い、次いで、最終DMSO濃度が1%に等しくなるように、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、10 mM  $\text{KCl}$  を含有する50 mM Tris緩衝液 (25 にてpH 7.5) に移した。化合物は、アッセイプレート (4  $\mu$ l) へ三重に分配した。総結合および非特異的結合ウェルは、それぞれビヒクルおよび最終濃度10  $\mu$ M のドフェチリドとして6個のウェルにセットした。放射性リガンドを5.6 x 最終濃度にて調製し、この溶液を各ウェルに添加した (36  $\mu$ l)。アッセイは、Y Si ポリ-L-リジンSPAビーズ (50  $\mu$ l、1 mg / ウェル) および膜 (110  $\mu$ l、20  $\mu$ g / ウェル) の添加により開始させた。インキュベーションを室温にて60分間続けた。室温にてさらに3時間、プレートをインキュベートし、ビーズを沈めた。受容体結合放射活性は、Wallac MicroBetaプレートカウンターでカウントすることにより定量化した。

#### 【0086】

##### I<sub>H</sub>ERG アッセイ

電気生理学的試験には、HERGカリウムチャンネルを安定に発現するHEK293細胞を使用した。HEK細胞におけるこのチャンネルの安定な形質導入のための方法は、他の場所で見いだすことができる (Z. Zhou 他、1998、Biophysical journal、74、230~241ページ)。実験の前日、細胞を培養フラスコから収集し、10% FCSを含む標準MEM培地中のガラスカバースリップ上にプレートした。プレートした細胞は、95%  $\text{O}_2$  / 5%  $\text{CO}_2$  の雰囲気中に維持されたインキュベーター中に37 にて保存した。収集の15~28時間後に細胞を検討した。

#### 【0087】

ホールセルモードで標準パッチクランプ技法を用い、HERG電流を検討した。実験中は、細胞を、下記の組成 (mM) ;  $\text{NaCl}$ 、130 ;  $\text{KCl}$ 、4 ;  $\text{CaCl}_2$ 、2 ;  $\text{MgCl}_2$ 、1 ; グルコース、10 ; HEPES、5 ;  $\text{NaOH}$  で pH 7.4 の標準的な外液で灌流した。パッチクランプ増幅器および下記の組成 (mM) ;  $\text{KCl}$ 、130 ;  $\text{MgATP}$ 、5 ;  $\text{MgCl}_2$ 、1.0 ; HEPES、10 ; EGTA 5、 $\text{NaOH}$  で pH 7.2 の標準的な内液で満たした場合に1~3 M オームの抵抗を有するパッチピペットを用い、ホールセル記録を行った。アクセス抵抗が15 M 以下でかつシール抵抗が1 G 超である細胞のみをその先の実験に受け入れた。直列抵抗補償は、最高80%まで適用した。リーク減算は行わなかった。しかしながら、許容できるアクセス抵抗は、記録された電流のサイズおよび安全に使用することができる直列抵抗補償のレベルに左右された。ピペット溶液による細胞透析に十分なホールセル記録を得た後 (> 5分)、標準的な電圧プロトコルを細胞に適用し、膜電流を起こした。電圧プロトコルは以下の通りである。膜を、1000 ms 間、-80 mV ~ +40 mV の保持電圧から脱分極させた。その後、保持電位に戻る下降電圧ランプ (速度0.5 mV  $\text{ms}^{-1}$ ) を行った。実験を通じて4秒毎に、電圧プロトコルを連続的に細胞に適用した (0.25 Hz)。ランプ中に-40 mV 近辺で誘発されるピーク電流の振幅を測定した。いったん外液中で安定な誘発電流応答が得られたら、蠕動ポンプにより10~20分間、ビヒクル (標準的な外液に溶かした0.5% DMSO) を適用した。ビヒクル対照条件における誘発電流応答の振幅の変化がわ

10

20

30

40

50



ずかであるという条件で、0.3、1、3、10  $\mu$ Mの試験化合物を10分間適用した。10分間には、供給溶液が管を通過して溶液リザーバからポンプを介して記録チャンバーに至る時間が含まれていた。化合物溶液への細胞の暴露時間は、チャンバー内の薬物濃度が試験濃度に十分到達してから5分後を超えていた。続いて、可逆性を評価するために10～20分間洗浄した。最後に、高用量の特異的IKr遮断薬ドフェチリド(5  $\mu$ M)に細胞を暴露させ、非感受性の内因性電流を評価した。

## 【0088】

すべての実験は、室温(23 ± 1)にて行った。誘発膜電流は、コンピュータでオンライン記録し、500～1kHz(Bessel-3dB)にてフィルターにかけ、パッチクランプ増幅器および特異的データ解析ソフトウェアを用いて1～2kHzにてサンプリングした。-40mV近辺にて発生するピーク電流振幅は、コンピュータでオフライン測定した。

10

## 【0089】

振幅の10個の値の算術平均を、対照条件下および薬物の存在下で算出した。各実験における $I_N$ の減少率は、次式、すなわち $I_N = (I - I_D / I_C) \times 100$ (式中、 $I_D$ は、薬物存在下の平均電流値であり、 $I_C$ は、対照条件下の平均電流値である)を用いる正規化電流値によって得た。各薬物濃度または時間整合対照について別々の実験を行った。各実験における算術平均は、試験の結果と定義される。

## 【0090】

## 薬物-薬物相互作用アッセイ

基本的に、この方法は、各化合物3  $\mu$ Mにおける蛍光プローブからの生成物形成の阻害率を決定するものである。

20

## 【0091】

より具体的に、このアッセイは、以下の通り行われる。化合物を、5分間、組換えCYP、100mMリン酸カリウム緩衝液および基質としての蛍光プローブと共にプレインキュベートした。反応は、0.5mM(2D6の0.03mMを除く)NADP、10mM  $MgCl_2$ 、6.2mM DL-イソクエン酸および0.5U/mlイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(ICD)からなる温めたNADPH生成系を加えることにより開始させた。アッセイプレート(37(1A2および3A4の30を除く)にてインキュベートし、20～30分にわたり1分毎に蛍光を読み取った。

30

## 【0092】

データ計算は、以下の通り先行した；

1. 傾き(時間対蛍光単位)は、線形領域において計算した。

2. 化合物における阻害率は、式 $\{(v_0 - v_i) / v_0\} \times 100 = \%$ 阻害により計算した。

ここで、

$v_0$  = 対照反応の速度(阻害剤なし)

$v_i$  = 化合物存在下の反応の速度。

## 【0093】

【表 1】

表 1. 薬物-薬物相互作用アッセイの条件

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
基質	ビビッド ブルー (Aurora)	MFC (Gentest)	ビビッド ブルー (Aurora)	AMMC (Gentest)	ビビッド レッド (Aurora)
基質 (μM)	10	30	10	1	2
酵素 (pmol)	50	50	5	50	5
EX./Em(λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

10

## 【0094】

ヒト肝ミクロソーム (HLM) における半減期

試験化合物 (1 μM) を、96穴ディープレート上、37 °Cにて100 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 中の3.3 mM MgCl<sub>2</sub> および0.78 mg/mL HLM (HL101) と共にインキュベートした。反応混合物を、非P450およびP450群の2つの群に分けた。P450群の反応混合物にだけNADPHを加えた。P450群の試料のアリコートを、0、10、30、および60分の時点 (0分時点は、P450群の反応混合物にNADPHを加えた時間を示す) で集めた。非P-450群の試料のアリコートは、-10および65分時点で集めた。集めたアリコートを、内部標準を含有するアセトニトリル溶液で抽出した。沈殿したタンパク質を、遠心分離機中でスピンドウンした (2000 rpm、15分)。上清中の化合物濃度は、LC/MS/MSシステムにより測定した。

20

## 【0095】

半減期の値は、時間に対して化合物/内部標準のピーク面積比の自然対数をプロットすることにより得られた。ポイントを通じての最良適合のラインの傾きは、代謝速度 (k) をもたらす。これを、下式を用いて半減期の値に変換した。

$$\text{半減期} = \ln 2 / k$$

30

## 【0096】

式 (I) の化合物の薬学的に許容できる塩には、それらの酸付加および塩基塩を含む。

## 【0097】

適当な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素塩/臭化物、ヨウ化水素塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩を含む。

40

## 【0098】

適当な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩を含む。

## 【0099】

適当な塩に関する総説については、StahlおよびWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties、

50

Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

【0100】

式(I)の化合物の薬学的に許容できる塩は、式(I)の化合物およびそれに見合った望ましい酸または塩基の溶液を混ぜ合わせることによって容易に調製することができる。塩は、溶液から沈殿させて濾過によって集めるか、あるいは溶媒の蒸発によって回収することができる。塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで変わることがある。

【0101】

本発明の化合物は、非溶媒和と溶媒和の両形態で存在することができる。本明細書において、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物および1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールを含む分子錯体について記載するために使用される。用語「水和物」は、前記溶媒が水である場合に用いられる。

10

【0102】

前述の溶媒和物と対照的に、薬物およびホストが化学量論的または非化学量論的な量で存在するクラスレート、薬物-ホスト包接錯体などの錯体は、本発明の範囲内に含まれる。化学量論的または非化学量論的な量であってよい2種以上の有機および/または無機成分を含有する薬物の錯体も含まれる。得られる錯体は、イオン化、部分的イオン化、または非イオン化であってよい。そのような錯体の総説については、HaleblanによるJ Pharm Sci、64(8)、1269~1288(1975年8月)を参照されたい。

20

【0103】

以下、式(I)の化合物へのすべての言及には、それらの塩、溶媒和物および錯体ならびにそれらの塩の溶媒和物および錯体への言及を含む。

【0104】

本発明の化合物には、本明細書において前に定義されている式(I)の化合物、多形体、プロドラッグ、ならびに本明細書において後で定義されるそれらの異性体(光学異性体、幾何異性体および互変異性体を含む)ならびに式(I)の同位体標識化合物を含む。

【0105】

上述のように、本発明には、以上に定義されている式(I)の化合物のすべての多形体を含む。

30

【0106】

式(I)の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内にある。すなわち、それら自体が薬理的活性をほとんど、またはまったく有さない式(I)の化合物の特定の誘導体は、体内または体表に投与された場合、例えば加水分解により、望ましい活性を有する式(I)の化合物に変換されることがある。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用に関するそれ以上の情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) および「Bioresversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 編, American Pharmaceutical Association) 中に見いだすことができる。

40

【0107】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式(I)の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H Bundgaard による「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)に記載の「プロモイエティ(pro-moieties)」として当業者に知られている特定の部分で置き換えることによって製造することができる。

【0108】

本発明によるプロドラッグのいくつかの例には、

50

( i ) 式 ( I ) の化合物がカルボン酸官能基 ( - C O O H ) を含む場合はそのエステル、例えば、水素の ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>8</sub> ) アルキルによる置換、

( i i ) 式 ( I ) の化合物がアルコール官能基 ( - O H ) を含む場合はそのエーテル、例えば、水素の ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> ) アルカノイルオキシメチルによる置換、および

( i i i ) 式 ( I ) の化合物が一級または二級アミノ官能基 ( - N H <sub>2</sub> または - N H R ( R は H ではない ) ) を含む場合はそのアミド、例えば、一方または両方の水素の ( C <sub>1</sub> ~ C <sub>10</sub> ) アルカノイルによる置換を含む。

【 0 1 0 9 】

上記の例および他のプロドラッグタイプの例による置換基の他の例は、上述の参考文献中に見いだすことができる。

10

【 0 1 1 0 】

最後に、式 ( I ) の特定の化合物は、それら自体で式 ( I ) の他の化合物のプロドラッグとしての役割を果たすことができる。

【 0 1 1 1 】

1 個または複数の不斉炭素原子を含む式 ( I ) の化合物は、2 種以上の立体異性体として存在することがある。式 ( I ) の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合、幾何学的なシス/トランス ( すなわち Z / E ) 異性体が可能である。化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含む場合、互変異性の異性化 ( 「互変異性」 ) が存在することがある。その結果、単一の化合物が 2 種以上のタイプの異性を示すことがある。

20

【 0 1 1 2 】

2 種以上のタイプの異性を示す化合物、およびそれらの 1 個または複数の混合物を含む式 ( I ) の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性である、例えば、D - 乳酸塩または L - リジンであるか、あるいはラセミである、例えば、DL - 酒石酸塩または DL - アルギニンである酸付加塩または塩基塩も含まれる。

【 0 1 1 3 】

シス/トランス異性体は、当業者によく知られている従来技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶によって分離することができる。

【 0 1 1 4 】

個々の鏡像異性体を調製/分離するための従来技法には、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー ( H P L C ) を用いるラセミ化合物 ( または塩もしくは誘導体のラセミ化合物 ) の分割を含む。

30

【 0 1 1 5 】

あるいは、ラセミ化合物 ( またはラセミ前駆体 ) を、適当な光学活性化合物、例えばアルコール、または、式 ( I ) の化合物が酸性または塩基性部分を含む場合には、酒石酸または 1 - フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶によって分離することができる。ジアステレオ異性体の一方または双方は、当業者によく知られている手段によって対応する純粋な 1 個または複数の鏡像異性体に変換することができる。

40

【 0 1 1 6 】

本発明のキラル化合物 ( およびそのキラル前駆体 ) は、0 ~ 5 0 % のイソプロパノール、通常は 2 ~ 2 0 % 、および 0 ~ 5 % のアルキルアミン、通常は 0 . 1 % のジエチルアミンを含有する炭化水素、通常はヘプタンまたはヘキサンからなる移動層による不斉樹脂上のクロマトグラフィー、通常は H P L C を用い、鏡像異性的に富化された形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が得られる。

【 0 1 1 7 】

立体異性の集合体は、当業者に知られている従来技法によって分離することができる。例えば、E L E l i e l による「 S t e r e o c h e m i s t r y o f O r g a n i c C o m p o u n d s 」 ( W i l e y , N e w Y o r k , 1 9 9 4 ) を参照され

50

たい。

【0118】

本発明には、1個または複数の原子が、同じ原子番号であるが、自然に通常見いだされる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる式(I)の同位体標識化合物がすべて含まれる。

【0119】

本発明の化合物中に含めるのに適当な同位体の例には、<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>Hなどの水素、<sup>1</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cなどの炭素、<sup>35</sup>Clなどの塩素、<sup>18</sup>Fなどのフッ素、<sup>125</sup>Iおよび<sup>125</sup>Iなどのヨウ素、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nなどの窒素、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>Oなどの酸素、<sup>32</sup>Pなどのリン、および<sup>35</sup>Sなどのイオウの同位体を含む。

10

【0120】

式(I)の特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み入れた同位体標識化合物は、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち<sup>3</sup>H、および炭素-14、すなわち<sup>14</sup>Cは、組み入れの容易さおよび敏速な検出手段に鑑みてこの目的に特に有用である。

【0121】

重水素、すなわち<sup>2</sup>Hなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増加または用量要件の軽減を提供することがあるため、ある環境において好ましいことがある。

【0122】

<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>Oおよび<sup>13</sup>Nなどのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影(PET)研究において有用なことがある。

20

【0123】

通常、式(I)の同位体標識化合物は、当業者に知られている従来技法により、または前に用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用い、添付の実施例および調製に記載の方法に類似した方法により調製することができる。

【0124】

本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されている、例えばD<sub>2</sub>O、d<sub>6</sub>-アセトン、d<sub>6</sub>-DMSOであってよい溶媒和物を含む。

30

【0125】

医薬使用を目的とする本発明の化合物は、結晶性製品または無定形製品として投与することができる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、または噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法により、例えば、固体プラグ(solid plug)、粉末、またはフィルムとして得ることができる。この目的には、マイクロ波または高周波乾燥を使用することができる。

【0126】

それらは、単独で、あるいは1種または複数の本発明の他の薬物との組合せで、あるいは1種または複数の他の薬物との組合せで(または、それらの任意の組合せとして)投与することができる。通常、それらは、1種または複数の薬学的に許容できる添加剤と共同した製剤として投与されるはずである。本明細書において、用語「添加剤」は、本発明の1種または複数の化合物以外の任意の成分について記載するのに使用される。添加剤の選択は、大方の場合、特定の投与方法、溶解度および安定性に対する添加剤の効果、ならびに剤形の性質などの要素によって左右される。

40

【0127】

本発明の化合物は、1種または複数の他の薬理学的に活性な薬剤と組み合わせて、個別に、同時にまたは順次に投与することができる。適当な薬剤には、特に疼痛の治療の場合、

(i) オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、レボルファンール、レパロルファン、メサドン、メペリジン、フェンタニル、

50

コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファンール、ナルブフィンおよびペンタゾシン、

( i i ) 非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D )、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナル ( d i f l u s i n a l )、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、およびそれらの薬学的に許容できる塩、

( i i i ) バルビツール系鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、テアミラール ( t h e a m y l a l )、チオペンタールおよびそれらの薬学的に許容できる塩、

( i v ) 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン系薬、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼブ酸塩、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、トリアゾラムおよびそれらの薬学的に許容できる塩、

( v ) 鎮静作用を有する H<sub>1</sub> 拮抗薬、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、クロルシクリジンおよびそれらの薬学的に許容できる塩、

( v i ) グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、ジクロルアルフェナゾン ( d i c h l o r a l p h e n a z o n e ) およびそれらの薬学的に許容できる塩などの多種多様な鎮静薬、

( v i i ) 骨格筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、オルフレナジン ( o r p h r e n a d i n e ) およびそれらの薬学的に許容できる塩、

( v i i i ) - 2 - リガンド、例えば、ガバペンチンおよびプレガバリン、

( i x ) - アドレナリン作動性活性化化合物、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジンおよび 4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - メタンスルホンアミド - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノール - 2 - イル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) キナゾリン、

( x ) 三環系抗うつ薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンおよびノルトリプチリン、

( x i ) 抗痙攣薬、例えば、カルバマゼピンおよびバルプロ酸塩、

( x i i ) セロトニン再取り込み阻害薬、例えば、フルオキセチン、パロキセチン、シタロプラムおよびセルトラリン、

( x i i i ) 混合型セロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、例えば、ミルナシبران、ベンラファキシンおよびデュロキセチン、

( x i v ) ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、例えば、レボキセチン、

( x v ) タキキニン ( N K ) 拮抗薬、特に N K - 3、N K - 2 および N K - 1 拮抗薬、例えば、( R , 9 R ) - 7 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 8 - 9 , 1 0 , 1 1 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 7 H - [ 1 , 4 ] ジアゾシノ [ 2 , 1 - g ] [ 1 , 7 ] ナフチリジン - 6 , 1 3 - ジオン ( T A K - 6 3 7 )、5 - [ [ ( 2 R , 3 S ) - 2 - [ ( 1 R ) - 1 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エトキシ - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - モルホリニル ] メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( M K - 8 6 9 )、ラネピタント、ダピタントおよび 3 - [ [ 2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] メチルアミノ ] - 2 - フェニル - ピペリジン ( 2 S , 3 S )、

( x v i ) ムスカリン性拮抗薬、例えば、オキシブチン ( o x y b u t i n )、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロプシウム ( t r o p s i u m ) およびダリフェナシン、

10

20

30

40

50

(xvii) COX-2 阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブおよびバルデコキシブ、

(xviii) 非選択的 COX 阻害剤 (好ましくは GI 保護で)、例えば、ニトロフルビプロフェン (nitroflurbiprofen) (HCT-1026)、

(xix) コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール、

(xx) ドロペリドールなどの神経遮断薬、

(xxi) バニロイド受容体作動薬、例えば、レジンフェラトキシン (resiniferatoxin)、

(xxii) プロプラノロールなどの アドレナリン作動性化合物、

(xxiii) メキシレチンなどの局所麻酔薬、

(xxiv) デキサメタゾンなどのコルチコステロイド、

(xxv) セロトニン受容体作動薬および拮抗薬、

(xxvi) コリン作動性 (ニコチン性) 鎮痛薬、および

(xxvii) ترامドール (登録商標) などの多種多様な鎮痛薬、

(xxviii) NMDA 受容体拮抗薬、例えば、デキストロメトルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン) およびその代謝物デキストロルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロロキノリンキノンおよびシス - 4 - (ホスホノメチル) - 2 - ピペリジンカルボン酸ならびにそれらの薬学的に許容できる塩、

(xxix) シルデナフィル、バルデナフィルまたはタラダフィル (taladafil) などの PDEV 阻害剤を含む。 20

#### 【0128】

したがって、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および上記の群 (i) ~ (xxix) から選択される化合物または化合物のクラスを含む組合せをさらに提供する。また、薬学的に許容できる添加剤、希釈剤または担体と一緒にそのような組合せを含む、特に、EP4 拮抗薬が関与する疾患を治療するための医薬組成物を提供する。

#### 【0129】

本発明の化合物を送達するのに適している医薬組成物およびそれらを調製するための方法は、当業者には容易に明らかであろう。そのような組成物およびそれらを調製するための方法は、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第19版 (Mack Publishing Company、1995) 中に見いだすことができる。 30

#### 【0130】

経口投与

本発明の化合物は、経口的に投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように嚥下することを含み、口腔内または舌下投与を用いると、化合物は口から直接血流に入る。

#### 【0131】

経口投与に適している製剤には、錠剤、微粒子を含有するカプセル剤、液剤、または散剤、トローチ剤 (液体入りを含む)、咀嚼剤 (chews)、多粒子およびナノ粒子、ゲル剤、固溶体、リポソーム、フィルム剤 (粘膜附着剤を含む)、膺坐剤、噴霧剤などの固形製剤ならびに液状製剤を含む。 40

#### 【0132】

液状製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。このような製剤は、軟質または硬質カプセル剤における充填剤として用いることができ、通常、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適当な油、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。また、液状製剤は、固体の、例えば、分包からの再構成によって調製することができる。

## 【0133】

本発明の化合物は、LiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981~986(2001)に記載の剤形などの速溶、速崩壊剤形においても使用することができる。

## 【0134】

錠剤剤形の場合、投与量に応じて、薬物は、剤形の1重量%~80重量%、より典型的には剤形の5重量%~60重量%を占めることができる。通常、錠剤は、薬物の他に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例には、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムを含む。通常、崩壊剤は、剤形の1重量%~25重量%、好ましくは5重量%~20重量%を占めるはずである。

10

## 【0135】

通常、錠剤製剤に凝集性を付与するために結合剤が使用される。適当な結合剤には、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。また、錠剤は、ラクトース(一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水など)、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよび第二リン酸カルシウム二水和物を含有することができる。

20

## 【0136】

また、錠剤は、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでいてもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を占め、流動促進剤は、錠剤の0.2重量%~1重量%を占めることができる。

## 【0137】

また、錠剤は、通常、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリル fumarate ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムのラウリル硫酸ナトリウムとの混合物などの滑沢剤を含有する。通常、滑沢剤は、錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%を占める。

30

## 【0138】

他の可能な成分には、抗酸化剤、着色剤、矯味剤、保存剤および味覚マスキング剤を含む。

## 【0139】

例示的錠剤は、薬物約80%まで、結合剤約10重量%~約90重量%、希釈剤約0重量%~約85重量%、崩壊剤約2重量%~約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%~約10重量%を含有する。

## 【0140】

錠剤ブレンドを直接、またはローラーにより圧縮し、錠剤を作製することができる。あるいは、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を、打錠前に湿式、乾式、または融解式造粒するか、あるいは融解式凝結させるか、あるいは押し出すことができる。最終製剤は、1つまたは複数の層を含み、コーティングされていてもされていなくてもよく、カプセル化されてもよい。

40

## 【0141】

錠剤の製剤化については、H. LiebermanおよびL. Lachmanによる「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1」、Marcel Dekker、N.Y.、N.Y.、1980(ISBN 0-8247-6918-X)中で論じられている。

## 【0142】

50



経口投与のための固形製剤は、即時放出および/または改良制御放出であるように製剤化することができる。改良放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

#### 【0143】

本発明の目的に適している改良放出製剤については、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散および浸透圧およびコーティングした粒子などの他の適当な放出技術の詳細は、Verma他、Pharmaceutical Technology On-line、25(2)、1~14(2001)に見いだすことができる。制御放出を実現するためのチューインガムの使用については、WO00/35298に記載されている。

10

#### 【0144】

##### 非経口投与

本発明の化合物は、血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与することもできる。非経口投与に適している手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下を含む。非経口投与に適している装置には、針(極微針を含む)注射器、無針注射器および注入技法を含む。

#### 【0145】

通常、非経口製剤は、塩、炭水化物および緩衝剤(3~9のpHが好ましい)などの添加剤を含有してもよい水溶液であるが、一部の応用例については、滅菌非水溶液として、または乾燥形態の粉末として製剤化し、滅菌した発熱物質を含まない水などの適当なビヒクルと併せて使用することがより適当である。

20

#### 【0146】

無菌条件下、例えば、凍結乾燥による非経口製剤の調製は、当業者によく知られている標準的製薬技法を用いて容易に行うことができる。

#### 【0147】

非経口液剤の調製において使用される式(I)の化合物の溶解性は、溶解性促進剤の組み入れなどの適切な製剤技法の使用によって高めることができる。無針注射投与で使用する製剤は、滅菌した発熱物質を含まない水などの適当なビヒクルと併せ、粉末形態の本発明の化合物を含む。

#### 【0148】

非経口投与のための製剤は、即時放出および/または改良制御放出であるように製剤化することができる。改良放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。すなわち、本発明の化合物は、活性化合物の改良放出を提供する埋込型デポー剤として投与するための固体、半固体、またはチクソトロピックな液体として製剤化することができる。そのような製剤の例には、薬物をコーティングしたステントおよびPGLAマイクロスフェアを含む。

30

#### 【0149】

##### 局所投与

本発明の化合物は、皮膚または粘膜へ、すなわち経皮的(dermally)あるいは経皮的(transdermally)に、局所的に投与することもできる。この目的に典型的な製剤には、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散布剤、包帯剤、フォーム剤、フィルム剤、皮膚用パッチ剤、ウエハー剤、埋込剤、スポンジ剤、ファイバー剤、絆創膏剤およびマイクロエマルジョン剤を含む。リポソームも使用することができる。典型的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含む。透過促進剤を組み入れることができる。例えば、FinninおよびMorganによるJ Pharm Sci、88(10)、955~958(1999年10月)を参照されたい。

40

#### 【0150】

局所投与の他の手段には、エレクトロポレーション、イオントフォレーシス、フォノフ

50

ォレーシス、ソノフォレーシスおよび極微針または無針（例えば、Powderject（商標）、Bioject（商標）など）注射による送達を含む。

【0151】

局所投与のための製剤は、即時放出および/または改良制御放出であるように製剤化することができる。改良放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御二重放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【0152】

吸入/鼻腔内投与

また、本発明の化合物は、鼻腔内または吸入により、通常、乾燥粉末吸入器から乾燥粉末（単独で、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンドにおける混合物として、または、例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された混合成分粒子として）の形態で、または1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンなどの適当な噴射剤の使用の有無にかかわらず加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは細かい霧を発生するための電気流体力学を用いるアトマイザー）、もしくはネブライザーからのエアゾールスプレーとして投与することができる。鼻腔内使用の場合、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含むことができる。

10

【0153】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、例えば、エタノール、水性エタノール、または活性物質の分散、可溶化、または延長放出のための適当な代替試剤、溶媒としての1種または複数の噴射剤およびソルビタントリオレート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む本発明の1種または複数の化合物の溶液または懸濁液を含む。

20

【0154】

乾燥粉末または懸濁液製剤における使用に先立って、薬物製品は、吸入による送達に適しているサイズ（通常5ミクロン未満）まで微粉化される。これは、スパイラルジェットミリング、流動床ジェットミリング、ナノ粒子を形成するための超臨界流体プロセス、高圧均質化、または噴霧乾燥などの任意の適切な粉碎方法によって行うことができる。

【0155】

インハイラーまたはインサフレーターにおいて使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはHPMC製）、プリスターおよびカートリッジは、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤およびL-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの動作調整剤の粉末混合物を含有するように製剤化することができる。ラクトースは、無水または一水和物の形態であってよく、後者であることが好ましい。他の適当な添加剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースを含む。

30

【0156】

細かい霧を発生するための電気流体力学を用いるアトマイザーにおいて使用するのに適している溶液製剤は、1動作につき本発明の化合物1 $\mu$ g~20mgを含有し、動作容積は、1 $\mu$ lから100 $\mu$ lまで変化することができる。典型的な製剤は、式(I)の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含むことができる。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒には、グリセロールおよびポリエチレングリコールを含む。

40

【0157】

吸入/鼻腔内投与を目的とする本発明の製剤には、メントールおよびレボメントールなどの適当な香料、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味料を添加することができる。

【0158】

吸入/鼻腔内投与のための製剤は、即時放出および/または、例えば、DL-乳酸/グリコール酸共重合体（poly(DL-lactic-co-glycolic acid

50

) ( P G L A ) を用いる改良制御放出であるように製剤化することができる。改良放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【 0 1 5 9 】

乾燥粉末吸入器およびエアゾールの場合、用量単位は、一定量を送達するバルブによって決定される。通常、本発明による単位は、式 ( I ) の化合物  $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg}$  を含有する一定量すなわち「パフ」を投与するように配置される。通常、全 1 日量は、 $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{mg}$  の範囲であり、単回投与が、あるいはより一般的には 1 日を通して分割量として投与することができる。

【 0 1 6 0 】

直腸 / 腔内投与

本発明の化合物は、例えば、坐剤、腔坐薬、または浣腸の形態で経直腸的または経腔的に投与することができる。カカオ脂は、伝統的な坐剤基剤であるが、必要に応じて様々な代替物を使用することができる。

【 0 1 6 1 】

直腸 / 腔内投与のための製剤は、即時放出および / または改良制御放出であるように製剤化することができる。改良放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御二重放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【 0 1 6 2 】

眼 / 耳投与

本発明の化合物は、通常、等張性の pH 調整した滅菌食塩水中の微粉末化された懸濁液または溶液の点滴剤の形態で、眼または耳に直接投与することもできる。眼および耳投与に適した他の製剤には、軟膏剤、生分解性 (例えば、吸収ゲルスポンジ、コラーゲン) および非生分解性 (例えば、シリコーン) 埋込錠、ウエハー剤、レンズ剤およびニオソームまたはリポソームなどの微粒子または小胞系を含む。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、例えば、ゲランガムなどのポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と一緒に組み入れることができる。このような製剤は、イオントフォーシスによっても送達することができる。

【 0 1 6 3 】

眼 / 耳投与のための製剤は、即時放出および / または改良制御放出であるように製剤化することができる。改良放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御二重放出、標的放出およびプログラム放出を含む。

【 0 1 6 4 】

その他の技術

本発明の化合物は、シクロデキストリンおよび適当なその誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性高分子と混ぜ合わせ、前述の投与方法のいずれかにおいて使用するために、それらの溶解性、溶出速度、味覚マスキング、生物学的利用能および / または安定性を改善することができる。

【 0 1 6 5 】

例えば、薬物 - シクロデキストリン錯体は、大部分の剤形および投与経路にとって一般的に有用であることが判明している。包接錯体と非包接錯体の双方を使用することができる。薬物との直接錯体化の代替法として、シクロデキストリンを補助的な添加剤、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用することができる。これらの目的のために、  
-、  
- および  
- シクロデキストリンが最も一般的に使用され、その例は、国際特許出願 WO 9 1 / 1 1 1 7 2、WO 9 4 / 0 2 5 1 8 および WO 9 8 / 5 5 1 4 8 に見いだすことができる。

【 0 1 6 6 】

複数の構成部材からなるキット

10

20

30

40

50

活性化合物の組合せを、例えば、特定の疾患または状態を治療する目的で投与することが望ましいため、少なくとも1つは本発明による化合物を含有する2つ以上の医薬組成物を、組成物の同時投与に適しているキットの形態で都合良く組み合わせることは、本発明の範囲内にある。

【0167】

すなわち、本発明によるキットは、少なくとも1つは本発明による式(I)の化合物を含有する2つ以上の別々の医薬組成物および容器、分かれたボトル、または分かれたホイールパケットなどの前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に使用されるよく知られているブリスターパックである。

10

【0168】

本発明のキットは、様々な剤形を、例えば、経口および非経口で投与するのに、様々な投与間隔で別々の組成物を投与するのに、またはお互いに対して別々の組成物を増量するのに特に適している。コンプライアンスを補助するため、通常、キットは、投与説明書を含み、いわゆる記憶補助が提供される。

【0169】

用量

ヒト患者への投与の場合、本発明の化合物の1日当たりの総投与量は、通常、0.1 mg ~ 3000 mg、好ましくは1 mg ~ 500 mgの範囲であり、投与方法に左右されることは言うまでもない。例えば、経口投与は、0.1 mg ~ 3000 mg、好ましくは1 mg ~ 500 mgの1日当たりの総投与量を必要とするが、静脈内投与は、0.1 mg ~ 1000 mg、好ましくは0.1 mg ~ 300 mgを必要とするに過ぎない。1日当たりの総投与量は、単一投与量または分割投与量で投与することができる。

20

【0170】

これらの用量は、約65 ~ 70 kgの体重を有する平均的なヒト対象に基づいている。医師は、乳児および高齢者などの、体重がこの範囲から外れている対象に対する投与量を容易に決定することができるはずである。

【0171】

誤解を避けるため、本明細書における「治療」へのすべての言及には、治癒的、対症のおよび予防的治療を含む。

30

【実施例】

【0172】

本発明を下記の非限定的実施例で説明するが、特に明記しない限り、すべての操作は、室温または周囲温度、すなわち18 ~ 25 の範囲で行い、溶媒の蒸発は、60 までの浴温で減圧下、ロータリーエバポレーターを用いて行い、反応は、薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターし、示される融点(mp)は、未補正であり、すべての単離化合物の構造および純度は、下記の技法、すなわち、TLC(Merckシリカゲル60 F<sub>254</sub>プレコートTLCプレートまたはMerck NH<sub>2</sub>ゲル(アミンをコーティングしたシリカゲル)F<sub>254S</sub>プレコートTLCプレート)、質量分析法、核磁気共鳴スペクトル(NMR)、赤外吸収スペクトル(IR)または微量分析のうちの少なくとも1つによって保証した。収率は、例示的目的のためにのみ示す。陽イオン交換カラムによる後処理は、メタノールで予めコンディショニングしたSCXカートリッジ(Variation Bond Elute)を用いて行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60(63 ~ 200 μm)、Wakoシリカゲル300HG(40 ~ 60 μm)、Fuji Silysia NHゲル(アミンをコーティングしたシリカゲル)(30 ~ 50 μm)、Biotage KP-SIL(32 ~ 63 μm)またはBiotage AMINOSILICA(アミンをコーティングしたシリカゲル)(40 ~ 75 μm)を用いて行った。調製用TLCは、Merckシリカゲル60 F<sub>254</sub>プレコートTLCプレート(厚さ0.5または1.0 mm)を用いて行った。低分解能マスマスペクトルデータ(EI)は、Integrity(Waters)質量分析計で得た。低

40

50

分解能マスペクトルデータ (ESI) は、ZMD (Micro mass) 質量分析計で得た。NMRデータは、特に明示しない限り、溶媒として重水素化クロロホルム (99.8% D) またはジメチルスルホキシド (99.9% D) を用いて 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 分光計)、300 MHz (JEOL JNM-LA 300 分光計) または 600 MHz (Bruker AVANCE 600 分光計) で測定し、データは、内部標準としてのテトラメチルシラン (TMS) からの ppm (parts per million) で示した。使用する慣用略語は、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、quint = 五重線、m = 多重線、br. = 幅広などである。IRスペクトルは、Shimadzu 赤外分光計 (IR-470) により測定した。化学記号は、通常の意味、すなわち、bp (沸点)、mp (融点)、L (リットル)、mL (ミリリットル)、g (グラム)、mg (ミリグラム)、mol (モル)、mmol (ミリモル)、eq. (当量)、quant. (定量的収率) を有する。

10

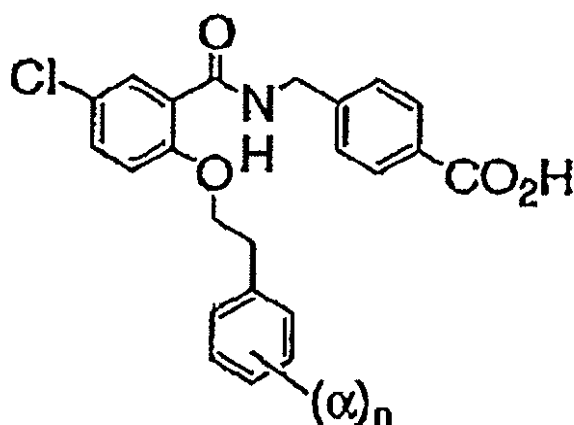
## 【0173】

実施例 1 ~ 4 の合成手順

以下に開示される化合物は、下記の手順に従って調製した。

## 【0174】

## 【化3】



20

30

上記構造において、n は、0、1、2、3、4 または 5 を表す。

## 【0175】

ステップ 1.4 - { [(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]メチル } 安息香酸 tert-ブチル

攪拌した 5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (0.57 g, 3.3 mmol) および 4-(アミノエチル)安息香酸 tert-ブチル (0.72 g, 3.5 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (0.95 g, 5.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) (0.76 g, 5.0 mmol)、およびトリエチルアミン (0.46 mL, 3.3 mmol) を順次加えた。一夜攪拌した後、反応混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) に注加した。有機層を分離し、水層を、ジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (10/1) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として表題化合物 0.57 g (48%) が得られた：

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 12.12 (1H, s)、7.99 (2H, d, J = 7.9 Hz)、7.47 ~ 7.30 (4H, m)、6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz)

50

、 6 . 6 7 ~ 6 . 5 2 ( 1 H , m ) 、 4 . 6 8 ( 2 H , d , J = 5 . 7 H z ) 、 1 . 5 9 ( 9 H , s ) 。

【 0 1 7 6 】

ステップ 2 . 4 - [ ( { [ 5 - クロロ - 2 - ( 置換 - フェノキシ ) ピリジン - 3 - イル ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸

置換アルコール ( 0 . 1 0 m m o l ) に、 4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] メチル } 安息香酸 tert - ブチル ( ステップ 1 、 0 . 0 5 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 0 . 5 m L ) 溶液、ポリスチレン上のトリフェニルホスフィン ( P S - P P h <sub>3</sub> 、 0 . 1 5 m m o l ) 、 およびテトラヒドロフラン ( 0 . 2 m L ) 中のアゾジカルボン酸ジ - tert - ブチル ( 0 . 1 0 m m o l ) を加えた。次いで、混合物を、室温にて一夜かき混ぜ、P S - P P h <sub>3</sub> を濾過した。溶媒を、真空中で濃縮し、残渣を、酢酸エチル ( 0 . 6 5 m L ) に溶かし、次いで、水 ( 0 . 4 5 m L ) により洗浄した。有機層を、真空中で濃縮した。粗生成物を、水 / メタノール / 1 % 水性ギ酸 ( 9 0 / 5 / 5 ~ 0 / 9 5 / 5 ) で溶出する調製用液体クロマトグラフィー質量分析法 ( L C M S ) ( X T e r r a ( 登録商標 ) C 1 8 、 2 0 × 5 0 m m ) により精製した。精製した材料にトリフルオロ酢酸とジクロロメタンの 1 : 1 混合物 ( 0 . 6 m L ) を添加した後、混合物を、室温にて 1 時間放置した。次いで、混合物を、真空中で濃縮すると、望ましい生成物が得られた。

10

【 0 1 7 7 】

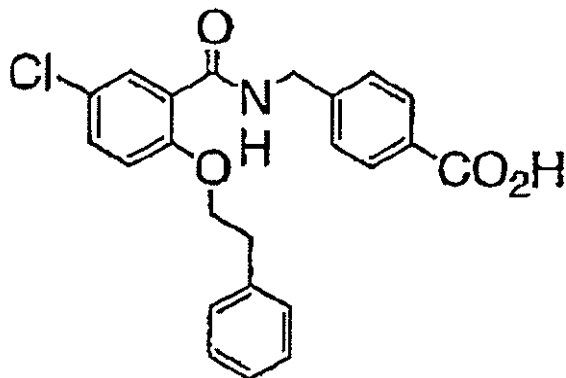
( 実施例 1 )

4 - ( { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - フェニルエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } メチル ) 安息香酸

20

【 0 1 7 8 】

【 化 4 】



30

観察された M S ( E S I ) m / z 4 0 9 . 9 9 ( M + H ) <sup>+</sup>

C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> C l N O <sub>4</sub> として計算される正確な質量 : m / z 4 0 9 . 1 1

40

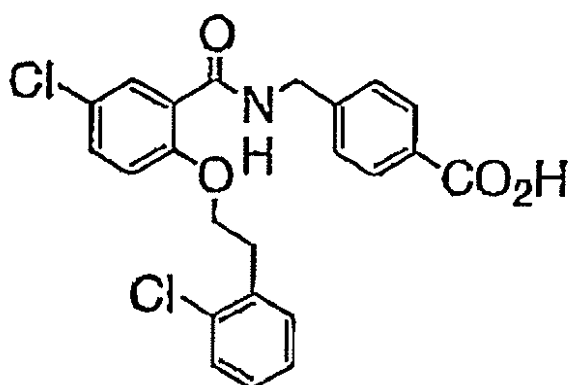
【 0 1 7 9 】

( 実施例 2 )

4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸

【 0 1 8 0 】

## 【化5】



10

観察されたMS (ESI)  $m/z$  443.92 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$C_{23}H_{19}Cl_2NO_4$  として計算される正確な質量:  $m/z$  443.07

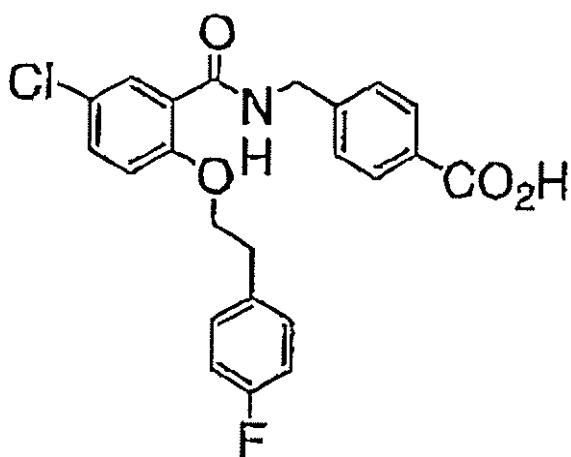
【0181】

(実施例3)

4-[(5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル]安息香酸 20

【0182】

【化6】



30

観察されたMS (ESI)  $m/z$  427.96 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$C_{23}H_{19}ClFNO_4$  として計算される正確な質量:  $m/z$  427.10

40

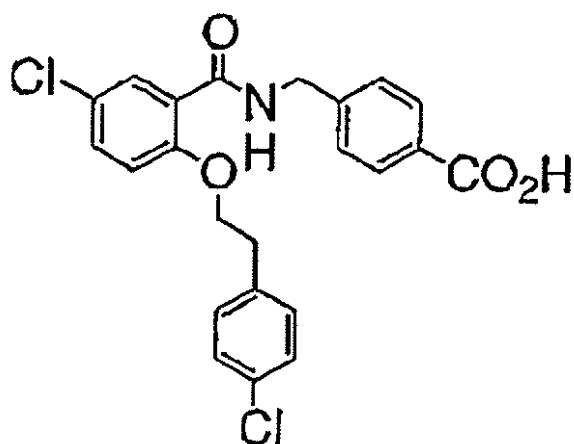
【0183】

(実施例4)

4-[(5-クロロ-2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル]安息香酸

【0184】

【化7】



10

観察されたMS (ESI)  $m/z$  443.93 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$C_{23}H_{19}Cl_2NO_4$  として計算される正確な質量:  $m/z$  443.07

【0185】

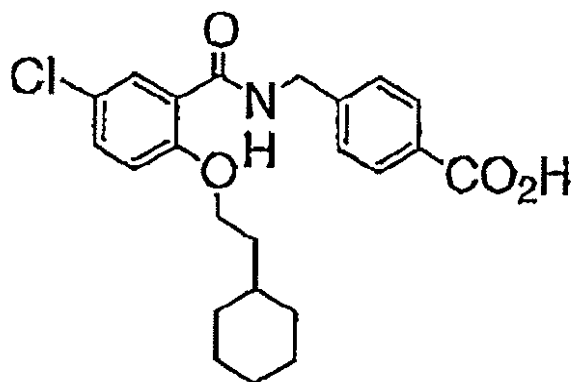
(実施例5)

20

4-[(5-クロロ-2-(シクロヘキシルエトキシ)ベンゾイル)アミノ]メチル安息香酸

【0186】

【化8】



30

表題化合物は、4-[(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]メチル安息香酸 tert-ブチル(実施例1~4のステップ1)および2-シクロヘキシルエタノールから、実施例1~4の合成手順のステップ2に記載の手順に従って調製した。

40

観察されたMS (ESI)  $m/z$  387.98 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$C_{21}H_{22}ClNO_4$  として計算される正確な質量:  $m/z$  387.12

【0187】

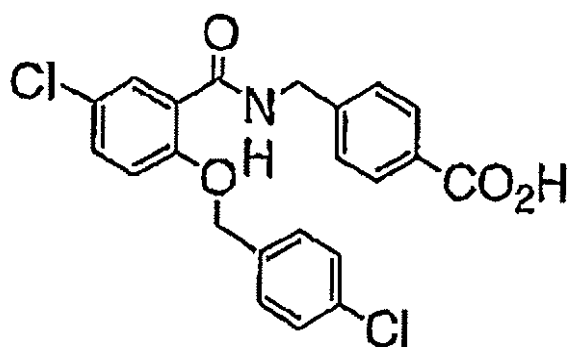
(実施例6)

4-[(5-クロロ-2-[(4-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル)アミノ]メチル安息香酸

【0188】



## 【化9】



10

表題化合物は、4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] メチル } 安息香酸 tert - ブチル ( 実施例 1 ~ 4 のステップ 1 ) および 4 - クロロフェニルメタノールから、実施例 1 ~ 4 の合成手順のステップ 2 に記載の手順に従って調製した。

観察された MS ( ESI ) m / z 429 . 91 ( M + H ) <sup>+</sup>

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> として計算される正確な質量 : m / z 429 . 05

20

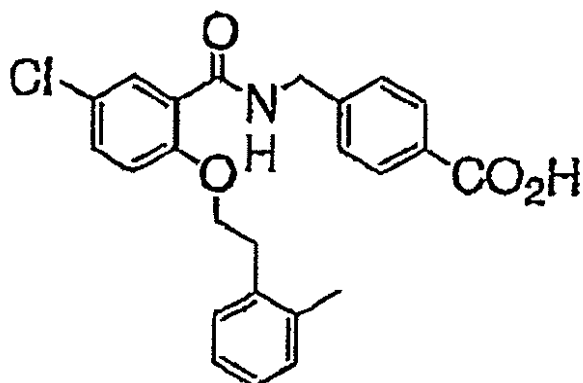
## 【0189】

( 実施例 7 )

4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸

## 【0190】

## 【化10】



30

ステップ 1 . 4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸 tert - ブチル

40

攪拌した 4 - { [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] メチル } 安息香酸 tert - ブチル ( 実施例 1 ~ 4 の合成手順のステップ 1、0 . 21 g、0 . 58 mmol )、2 - ( 2 - メチルフェニル ) エタノール ( 0 . 16 g、1 . 2 mmol ) およびトリフェニルホスフィン ( 0 . 30 g、1 . 2 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 5 mL ) 溶液に、アゾジカルボン酸ジ - tert - ブチル ( 0 . 27 g、1 . 2 mmol ) を室温にて加えた。一夜攪拌した後、反応を、重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。水層を、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム )、蒸発させた。残った残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 5 / 1 ) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、無色の油とし

50

て表題化合物 0.21 g (76%) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.20 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 7.16 ~ 7.03 (4H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 1.59 (9H, s);

$\text{MS (ESI)} m/z$  480 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

【0191】

ステップ 2.4 - [(5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル]安息香酸 10

攪拌した 4-[ (5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル]安息香酸 tert-ブチル (ステップ 1, 0.21 g, 0.45 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温にて加えた。反応混合物を、室温にて 1 時間攪拌し、次いで、蒸発させた。残留固体を、エーテルで洗浄し、濾過により集めると、白色の固体として表題化合物 0.18 g (95%) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 12.86 (1H, br. s), 8.60 (1H, t,  $J = 6.1\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ ), 7.22 ~ 7.04 (4H, m), 4.50 (2H, d,  $J = 6.1\text{ Hz}$ ), 4.32 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 3.06 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ), 2.26 (3H, s); 20

$\text{MS (ESI)} m/z$  424 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 422 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

【0192】

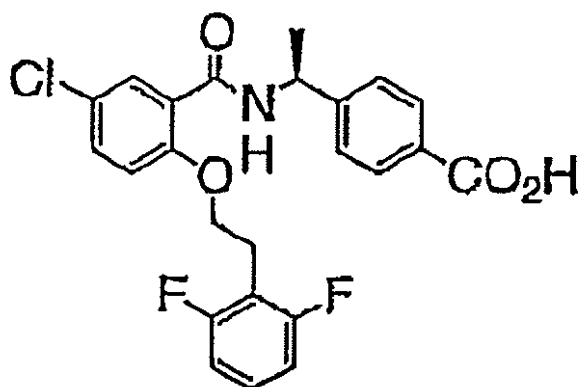
(実施例 8)

4-[ (1S) - 1 - (5-クロロ-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸

【0193】

【化 11】

30



40

ステップ 1. [(1S) - 1 - (4-ブロモフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

ジクロロメタン (200 mL) 中の [(1S) - 1 - (4-ブロモフェニル)エチル]アミン (10.00 g, 50.0 mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (11.45 g, 52.5 mmol)、トリエチルアミン (7.66 mL, 55.0 mmol) の混合物を、室温にて 1 時間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン (500 mL) で希釈し、1 M 塩化水素酸 (300 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水性 (300 mL)、および食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで洗浄し、減圧下で濃縮 50

した。残渣を、冷たいヘキサンで洗浄すると、白色の固体として表題化合物 14.73 g (98%) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.47~7.42 (2H, m)、7.18 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )、5.30 (2H, br. s)、1.41 (12H, br. s)

【0194】

ステップ 2.4 - { (1S) - 1 - [ (tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

[ (1S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル (ステップ 1、14.73 g、49.1 mmol)、1,3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (2.03 g、4.91 mmol)、酢酸パラジウム (II) (1.10 g、4.91 mmol)、トリエチルアミン (20.5 mL、147 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (120 mL) とメタノール (180 mL) の混合物を、一酸化炭素雰囲気中、80 °C にて 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を、エーテル (800 mL) で希釈し、水 (500 mL x 3) で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥して蒸発させた。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル (5 / 1) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として表題化合物 12.83 g (94%) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.02~7.99 (2H, m)、7.37 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )、4.83 (2H, br. s)、3.91 (3H, s)、1.46~1.42 (12H, m)

【0195】

ステップ 3.4 - [ (1S) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩

4 - { (1S) - 1 - [ (tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (ステップ 2、12.83 g、45.9 mmol) を、室温にて 16 時間、トリフルオロ酢酸 (100 mL) およびジクロロメタン (100 mL) で処理した。溶媒の除去後、残渣を、塩化水素の 10% メタノール溶液 (100 mL) で希釈した。混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチルで洗浄すると、白色の固体として表題化合物 9.40 g (95%) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.67 (2H, br. s)、8.01 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )、7.68 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )、4.49 (1H, q,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ )、3.87 (3H, s)、1.53 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ )

【0196】

ステップ 4.4 - { (1S) - 1 - [ (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

攪拌した 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (1.2 g、7.0 mmol) および 4 - [ (1S) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩 (ステップ 3、1.5 g、7.0 mmol) のジクロロメタン (18 mL) 溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (2.0 g、10 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) (1.6 g、10 mmol)、およびトリエチルアミン (1.0 mL、7.3 mmol) を順次加えた。5 時間攪拌した後、反応混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) に注加した。有機層を分離し、水層を、ジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル (5 / 1) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として表題化合物 1.8 g (76%) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 12.08 (1H, s)、8.03 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )、7.47~7.30 (4H, m)、6.93 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ )、6.59 (1H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ )、5.12 (1H, dq,  $J = 7.3, 6.9 \text{ Hz}$ )、3.92 (3H, s)、1.63 (3H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ );

MS (ESI)  $m/z$  334 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、332 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0197】

ステップ5.4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

攪拌した4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ4、0.12 g、0.36 mmol )、2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エタノール ( 0.12 g、0.78 mmol ) およびトリフェニルホスフィン ( 0.19 g、0.72 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 2 mL ) 溶液に、アゾジカルボン酸ジ - tert - ブチル ( 0.17 g、0.72 mmol ) を室温にて加えた。一夜攪拌した後、反応混合物を濃縮した。トリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) およびジクロロメタン ( 2 mL ) を残渣に加え、溶液を1時間攪拌し、蒸発させた。残った残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 5 / 1 ) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として表題化合物0.16 g ( 84% ) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.17 ( 1 H, d,  $J = 7.3$  Hz )、8.15 ( 1 H, d,  $J = 2.8$  Hz )、8.01 ( 2 H, d,  $J = 8.4$  Hz )、7.41 ( 2 H, d,  $J = 8.4$  Hz )、7.37 ( 1 H, dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz )、7.28 ~ 7.15 ( 1 H, m )、6.92 ( 1 H, d,  $J = 8.7$  Hz )、6.91 ~ 6.80 ( 2 H, m )、5.36 ( 1 H, dq,  $J = 7.3, 6.9$  Hz )、4.34 ( 2 H, t,  $J = 7.1$  Hz )、3.91 ( 3 H, s )、3.19 ( 2 H, t,  $J = 7.1$  Hz )、1.57 ( 3 H, d,  $J = 6.9$  Hz );

MS (ESI)  $m/z$  474 (  $M + H$  )<sup>+</sup>。

## 【0198】

ステップ6.4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

攪拌した4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ5、0.16 g、0.34 mmol ) のメタノール ( 2 mL ) およびテトラヒドロフラン ( 3 mL ) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 mL ) を加えた。反応混合物を、室温にて3時間攪拌し、次いで蒸発させた。残渣を、酢酸エチル ( 30 mL ) と10%クエン酸水溶液 ( 30 mL ) の間で分配した。有機相を分離し、水相を、酢酸エチル ( 30 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出液を、食塩水 ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム )、濃縮した。残留固体を、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥すると、白色の固体として表題化合物0.10 g ( 65% ) が得られた:

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 8.53 ( 1 H, d,  $J = 7.6$  Hz )、7.90 ( 2 H, d,  $J = 8.2$  Hz )、7.54 ( 1 H, d,  $J = 2.8$  Hz )、7.51 ~ 7.43 ( 3 H, m )、7.42 ~ 7.30 ( 1 H, m )、7.22 ( 1 H, d,  $J = 8.9$  Hz )、7.14 ~ 7.01 ( 2 H, m )、5.13 ( 1 H, dq,  $J = 7.6, 7.1$  Hz )、4.30 ( 2 H, t,  $J = 6.9$  Hz )、3.13 ( 2 H, t,  $J = 6.9$  Hz )、1.41 ( 3 H, d,  $J = 7.1$  Hz );

MS (ESI)  $m/z$  460 (  $M + H$  )<sup>+</sup>、458 (  $M - H$  )<sup>-</sup>。

## 【0199】

( 実施例9 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

## 【0200】

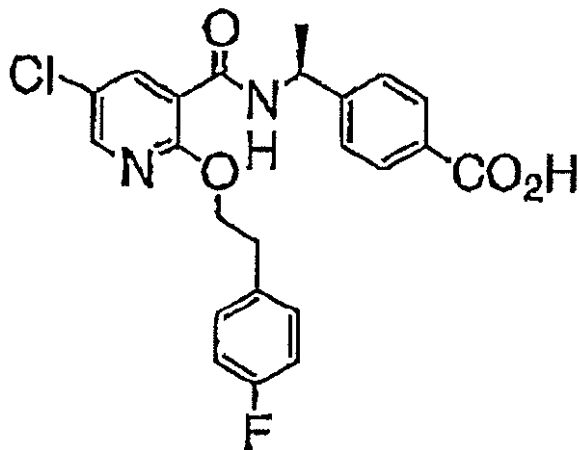
10

20

30

40

## 【化 1 2】



10

ステップ 1 . 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ニコチン酸 N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 中の 2 , 5 - ジクロロニコチン酸 ( 0 . 3 0 g 、 1 . 6 mmol ) 、 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ( 0 . 2 3 mL 、 1 . 9 mmol ) 、 および油性水素化ナトリウム ( 0 . 1 5 g 、 3 . 7 mmol ) の混合物を、油浴中、90 ° にて 3 時間加熱した。反応混合物を、10%クエン酸水溶液 ( 50 mL ) に注加し、酢酸エチル ( 50 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機層を、水 ( 50 mL × 2 ) および食塩水 ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム ) 、蒸発させた。粗製の固体を、ヘキサン / エーテル ( 10 / 1 ) で洗浄し、真空中で乾燥すると、白色の固体として表題化合物 0 . 3 1 g ( 6 8 % ) が得られた :

20

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 4 1 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz ) 、 8 . 3 1 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz ) 、 7 . 2 7 ~ 7 . 2 0 ( 2 H , m ) 、 7 . 0 8 ~ 6 . 9 8 ( 2 H , m ) 、 4 . 7 8 ( 2 H , t , J = 6 . 8 Hz ) 、 3 . 1 5 ( 2 H , t , J = 6 . 8 Hz ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 294 ( M - H )<sup>-</sup> .

## 【 0 2 0 1 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル  
表題化合物は、5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ニコチン酸 ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 4 5 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz ) 、 8 . 2 0 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz ) 、 8 . 0 3 ~ 7 . 9 4 ( 3 H , m ) 、 7 . 2 7 ( 2 H , d , J = 8 . 3 Hz ) 、 7 . 1 8 ~ 7 . 0 8 ( 2 H , m ) 、 7 . 0 0 ~ 6 . 9 2 ( 2 H , m ) 、 5 . 2 5 ( 2 H , t , J = 7 . 2 Hz ) 、 4 . 7 6 ( 1 H , dq , J = 6 . 8 , 2 . 8 Hz ) 、 3 . 9 2 ( 3 H , s ) 、 3 . 1 0 ( 2 H , t , J = 7 . 2 Hz ) 、 1 . 3 9 ( 3 H , d , J = 6 . 8 Hz ) ;

40

MS ( ESI ) m / z 457 ( M + H )<sup>+</sup> .

## 【 0 2 0 2 】

ステップ 3 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸  
表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 2 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 5 4 ( 1 H , d , J = 7 . 7 Hz ) 、 8 . 3

50

6 (1 H, d, J = 2.8 Hz)、8.04 (1 H, d, J = 2.8 Hz)、7.89 (2 H, d, J = 8.3 Hz)、7.43 (2 H, d, J = 8.3 Hz)、7.33 ~ 7.24 (2 H, m)、7.12 ~ 7.02 (2 H, m)、5.12 (1 H, dq, J = 7.7, 6.8 Hz)、4.60 (2 H, t, J = 6.6 Hz)、3.07 (2 H, t, J = 6.6 Hz)、1.37 (3 H, d, J = 6.8 Hz) ;

MS (ESI) m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>、441 (M-H)<sup>-</sup>。

【0203】

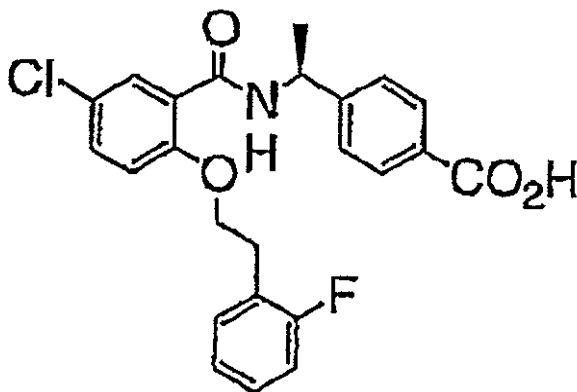
(実施例10)

4 - [(1S) - 1 - ({5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} アミノ) エチル] 安息香酸

10

【0204】

【化13】



20

ステップ1. 4 - [(1S) - 1 - ({5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} アミノ) エチル] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - {(1S) - 1 - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] エチル} 安息香酸メチル (実施例8のステップ4) および2 - (2 - フルオロフェニル) エタノールから、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した：

30

MS (ESI) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>。

【0205】

ステップ2. 4 - [(1S) - 1 - ({5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} アミノ) エチル] 安息香酸

表題化合物は、4 - [(1S) - 1 - ({5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] ベンゾイル} アミノ) エチル] 安息香酸メチル (ステップ1) から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.49 (1 H, d, J = 7.5 Hz)、7.82 (2 H, d, J = 8.3 Hz)、7.57 (1 H, d, J = 2.8 Hz)、7.49 (1 H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz)、7.43 (2 H, d, J = 8.3 Hz)、7.39 ~ 7.22 (3 H, m)、7.21 ~ 7.08 (2 H, m)、5.12 (1 H, dq, J = 7.5, 7.0 Hz)、4.36 (2 H, t, J = 6.8 Hz)、3.12 (2 H, t, J = 6.8 Hz)、1.36 (3 H, d, J = 7.0 Hz) ;

40

MS (ESI) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>、440 (M-H)<sup>-</sup>。

【0206】

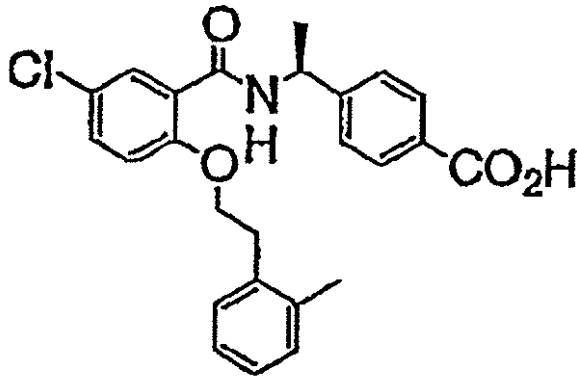
(実施例11)

4 - [(1S) - 1 - ({5 - クロロ - 2 - [2 - (2 - メチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル} アミノ) エチル] 安息香酸

50

【0207】

【化14】



10

ステップ1.4 - [(1S)-1-({5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸メチル

表題化合物は、4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]エチル]安息香酸メチル(実施例8のステップ4)および2-(2-メチルフェニル)エタノールから、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した：

MS(ESI)m/z 452(M+H)<sup>+</sup>。

【0208】

ステップ2.4 - [(1S)-1-({5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸

表題化合物は、4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸メチル(ステップ1)から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50(1H, d, J=7.6 Hz)、7.88(2H, d, J=8.2 Hz)、7.58(1H, d, J=2.8 Hz)、7.49(1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz)、7.42(2H, d, J=8.2 Hz)、7.25(1H, d, J=8.9 Hz)、7.24~7.06(4H, m)、5.11(1H, dq, J=7.6, 7.1 Hz)、4.34(2H, t, J=6.9 Hz)、3.06(2H, t, J=6.9 Hz)、2.28(3H, s)、1.33(3H, d, J=7.1 Hz)；

MS(ESI)m/z 438(M+H)<sup>+</sup>、436(M-H)<sup>-</sup>。

【0209】

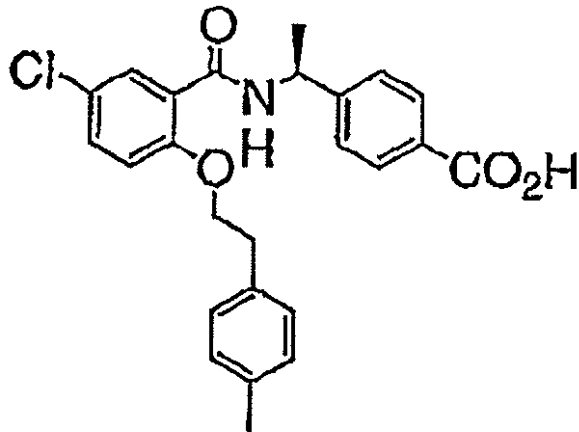
(実施例12)

4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[2-(4-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸

【0210】

40

## 【化 15】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 452 ( M + H ) <sup>+</sup> .

## 【 0 2 1 1 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 4 4 ( 1 H , d , J = 7 . 6 Hz ) , 7 . 8 8 ( 2 H , d , J = 8 . 2 Hz ) , 7 . 6 0 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz ) , 7 . 5 0 ( 1 H , dd , J = 8 . 9 , 2 . 8 Hz ) , 7 . 4 0 ( 2 H , d , J = 8 . 2 Hz ) , 7 . 2 3 ( 1 H , d , J = 8 . 9 Hz ) , 7 . 1 4 ( 2 H , d , J = 8 . 1 Hz ) , 7 . 0 7 ( 2 H , d , J = 8 . 1 Hz ) , 5 . 1 2 ( 1 H , dq , J = 7 . 6 , 6 . 9 Hz ) , 4 . 3 4 ( 2 H , t , J = 6 . 6 Hz ) , 3 . 0 4 ( 2 H , t , J = 6 . 6 Hz ) , 2 . 2 4 ( 3 H , s ) , 1 . 3 6 ( 3 H , d , J = 6 . 9 Hz ) ;

MS ( ESI ) m / z 438 ( M + H ) <sup>+</sup> , 436 ( M - H ) <sup>-</sup> .

## 【 0 2 1 2 】

( 実施例 1 3 )

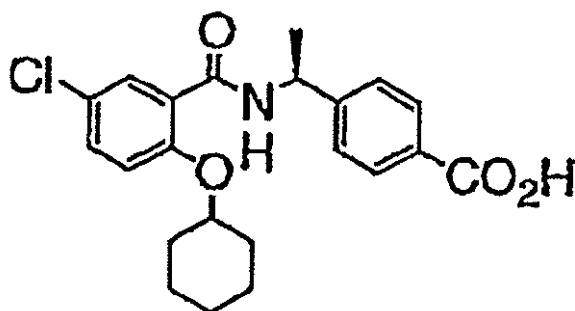
4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

## 【 0 2 1 3 】

40



## 【化 1 6】



10

ステップ 1 . 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) およびシクロヘキサノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 416 ( M + H ) <sup>+</sup>、414 ( M - H ) <sup>-</sup>。

## 【 0 2 1 4 】

20

ステップ 2 . 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

表題化合物は、4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 6 0 ( 1 H , d , J = 7 . 6 Hz )、7 . 9 1 ( 2 H , d , J = 8 . 2 Hz )、7 . 6 0 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz )、7 . 5 1 ( 2 H , d , J = 8 . 2 Hz )、7 . 4 7 ( 1 H , dd , J = 8 . 9 , 2 . 8 Hz )、7 . 2 3 ( 1 H , d , J = 8 . 9 Hz )、5 . 1 7 ( 1 H , dq , J = 7 . 6 , 7 . 1 Hz )、4 . 5 9 ~ 4 . 4 4 ( 1 H , m )、2 . 0 5 ~ 1 . 8 5 ( 2 H , m )、1 . 7 0 ~ 1 . 1 0 ( 8 H , m )、1 . 4 8 ( 3 H , d , J = 7 . 1 Hz ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 402 ( M + H ) <sup>+</sup>、400 ( M - H ) <sup>-</sup>。

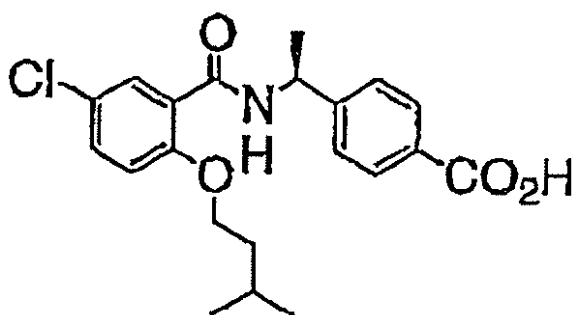
## 【 0 2 1 5 】

( 実施例 1 4 )

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

## 【 0 2 1 6 】

## 【化 17】



10

ステップ 1 . 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 3 - メチルブタン - 1 - オールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 404 ( M + H ) <sup>+</sup> .

20

## 【 0 2 1 7 】

ステップ 2 . 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

表題化合物は、4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 57 ( 1 H , d , J = 7 . 6 Hz ) , 7 . 92 ( 2 H , d , J = 8 . 1 Hz ) , 7 . 58 ( 1 H , d , J = 2 . 6 Hz ) , 7 . 55 ~ 7 . 46 ( 3 H , m ) , 7 . 20 ( 1 H , d , J = 8 . 9 Hz ) , 5 . 16 ( 1 H , dq , J = 7 . 6 , 6 . 9 Hz ) , 4 . 09 ( 2 H , t , J = 6 . 3 Hz ) , 1 . 76 ~ 1 . 54 ( 3 H , m ) , 1 . 46 ( 3 H , d , J = 6 . 9 Hz ) , 0 . 87 ( 3 H , d , J = 6 . 1 Hz ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 390 ( M + H ) <sup>+</sup> , 388 ( M - H ) <sup>-</sup> .

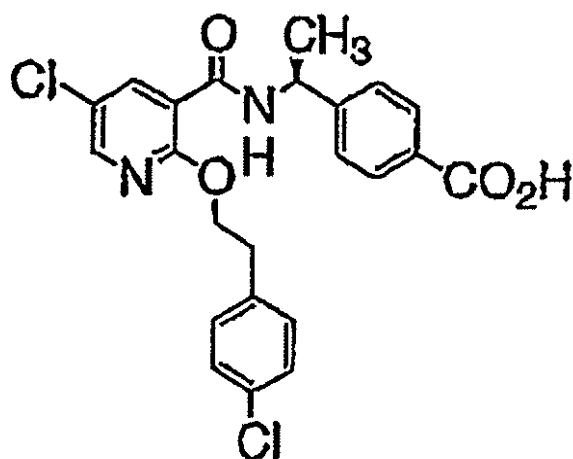
## 【 0 2 1 8 】

( 実施例 15 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

## 【 0 2 1 9 】

## 【化 18】



10

ステップ 1 . 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ニコチン酸  
表題化合物は、2, 5 - ジクロロニコチン酸および 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エタノールから、実施例 9 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.38 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.29 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、7.35 ~ 7.12 ( 4H, m )、4.75 ( 2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$  )、3.13 ( 2H, t,  $J = 6.8\text{ Hz}$  )

20

## 【0220】

ステップ 2 . 4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

表題化合物は、5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ニコチン酸 ( ステップ 1 ) および 4 - [ ( 1S ) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩 ( 実施例 8 のステップ 3 ) から、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.44 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.19 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.01 ~ 7.95 ( 2H, m )、7.95 ~ 7.88 ( 1H, m )、7.30 ~ 7.18 ( 4H, m )、7.12 ~ 7.04 ( 2H, m )、5.30 ~ 5.15 ( 1H, m )、4.84 ~ 4.67 ( 2H, m )、3.90 ( 3H, s )、3.08 ( 2H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$  )、1.37 ( 3H, d,  $J = 7.0\text{ Hz}$  )

30

## 【0221】

ステップ 3 . 4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

表題化合物は、4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 2 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8.51 ( 1H, d,  $J = 7.7\text{ Hz}$  )、8.34 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.02 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、7.88 ( 2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$  )、7.40 ( 2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$  )、7.30 ~ 7.20 ( 4H, m )、5.09 ( 1H, dq,  $J = 7.7, 7.0\text{ Hz}$  )、4.59 ( 2H, t,  $J = 6.4\text{ Hz}$  )、3.05 ( 2H, t,  $J = 6.4\text{ Hz}$  )、1.35 ( 3H, d,  $J = 7.0\text{ Hz}$  ) ;

40

$\text{MS (ESI)} m/z$  459 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、457 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【0222】

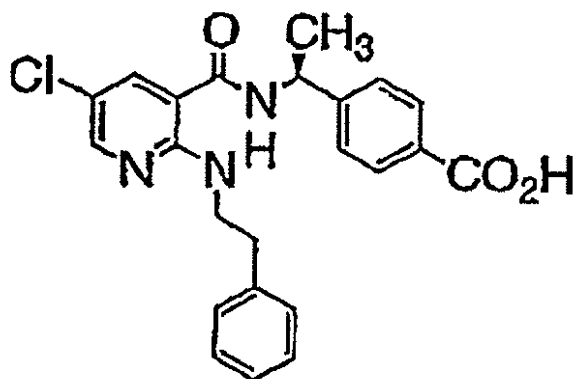
( 実施例 16 )

4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ メチル ( 2 - フェニルエチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

50

【0223】

【化19】



10

ステップ1.4 - ((1S)-1-{{[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)安息香酸メチル

攪拌した2,5-ジクロロニコチン酸 (Syn. Commun. 1989, 19, 553~9, 2.0g, 10.4mmol) および4-[(1S)-1-アミノエチル]安息香酸メチル塩酸塩 (実施例8のステップ3, 2.35g, 10.9mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (1.77g, 10.9mmol) を少量ずつ加えた。一夜攪拌した後、反応混合物を、水 (80mL) に注加した。沈殿した固体を、濾過により集め、乾燥した。粗生成物を、ジクロロメタン/酢酸エチル (20/1) で溶出するシリカゲル (100g) 上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として表題化合物 3.4g (93%) が得られた:

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.42 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 8.04 (2H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 5.40~5.30 (1H, m), 3.92 (3H, s), 1.64 (3H, d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ );

30

MS (ESI)  $m/z$  353 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, 351 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>.

【0224】

ステップ2.4 - {{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ピリジン-3-イル]カルボニル]アミノ}エチル}安息香酸メチル

N,N-ジメチルホルムアミド (1.5mL) 中の4-((1S)-1-{{[(2,5-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)安息香酸メチル (ステップ1, 150mg, 0.43mmol), [2-(4-クロロフェニル)エチル]アミン (64mg, 0.47mmol) および炭酸カリウム (88mg, 0.64mmol) の混合物を、100 にて18時間加熱した。冷却後、混合物を、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (3/1) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 140mg (72%) が得られた:

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.40~8.22 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.30~7.00 (7H, m), 5.35~5.15 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.63~3.38 (2H, m), 2.80 (2H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 2.62 (3H, s), 1.33 (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ).

【0225】

ステップ3.4 - {{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[[メチル(2-フェニルエ

50

チル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸

表題化合物は、4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸メチル(ステップ2)から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した:

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 9.06 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.88 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.30~7.10 (5H, m), 5.06 (1H, dq,  $J = 8.1, 7.3\text{ Hz}$ ), 3.64~3.44 (2H, m), 2.80~2.70 (5H, m), 1.40 (3H, d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ );

MS (ESI)  $m/z$  438 ( $M+H$ ) $^+$ , 436 ( $M-H$ ) $^-$ .

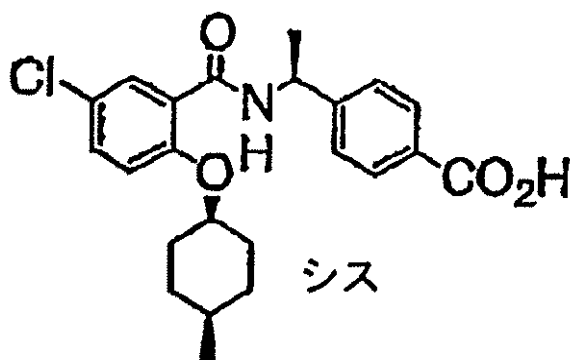
【0226】

(実施例17)

4-[(1S)-1-(5-クロロ-2-[(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ)エチル]安息香酸

【0227】

【化20】



10

20

30

ステップ1. 4-[(1S)-1-(5-クロロ-2-[(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ)エチル]安息香酸メチルおよび4-[(1S)-1-(5-クロロ-2-[(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル)アミノ)エチル]安息香酸メチル

表題化合物は、4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]エチル}安息香酸メチル(実施例8のステップ4)および4-メチルシクロヘキサノールから、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した:

シス異性体;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) 8.43 (1H, d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.8\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ ), 5.40 (1H, dq,  $J = 7.4, 7.0\text{ Hz}$ ), 4.75~4.63 (1H, m), 3.89 (3H, s), 2.10~1.02 (9H, m), 1.61 (3H, d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 0.82 (3H, d,  $J = 6.2\text{ Hz}$ );

MS (ESI)  $m/z$  430 ( $M+H$ ) $^+$ , 428 ( $M-H$ ) $^-$ ;

トランス異性体;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) 8.46 (1H, d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 8.02 (2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.9\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ ), 5.33 (1H, dq,  $J = 7.4, 6.8\text{ Hz}$ ), 4.

40

50

3.9 ~ 4.22 (1H, m)、3.91 (3H, s)、2.25 ~ 2.08 (2H, m)、1.87 ~ 1.72 (2H, m)、1.58 (3H, d, J = 6.8 Hz)、1.50 ~ 1.26 (3H, m)、1.15 ~ 0.96 (2H, m)、0.93 (3H, d, J = 6.4 Hz) ;

MS (ESI) m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>、428 (M-H)<sup>-</sup>。

【0228】

ステップ2.4 - [(1S) - 1 - ({5-クロロ-2-[(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸

表題化合物は、4-[(1S) - 1 - ({5-クロロ-2-[(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸メチル(ステップ1)から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した： 10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (1H, d, J = 7.4 Hz)、7.91 (2H, d, J = 8.0 Hz)、7.62 (1H, d, J = 2.6 Hz)、7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz)、7.49 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz)、7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz)、5.20 (1H, dq, J = 7.4, 6.9 Hz)、4.83 ~ 4.68 (1H, m)、1.98 ~ 1.82 (2H, m)、1.68 ~ 0.96 (7H, m)、1.49 (3H, d, J = 6.9 Hz)、0.77 (3H, d, J = 6.1 Hz) ;

MS (ESI) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>、414 (M-H)<sup>-</sup>。

【0229】

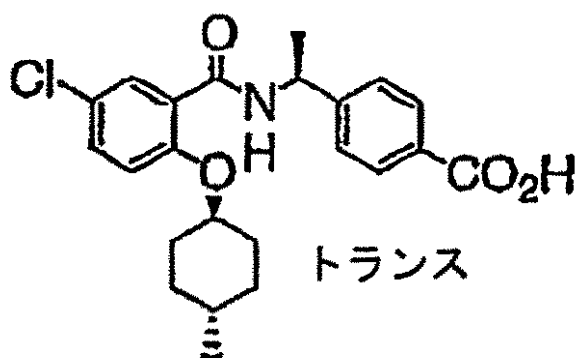
20

(実施例18)

4-[(1S) - 1 - ({5-クロロ-2-[(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸

【0230】

【化21】



30

ステップ1.4 - [(1S) - 1 - ({5-クロロ-2-[(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸 40

表題化合物は、4-[(1S) - 1 - ({5-クロロ-2-[(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸メチル(実施例17のステップ1)から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.91 (2H, d, J = 8.3 Hz)、7.60 (1H, d, J = 2.8 Hz)、7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz)、7.46 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz)、7.25 (1H, d, J = 9.1 Hz)、5.15 (1H, dq, J = 7.6, 6.9 Hz)、4.48 ~ 4.30 (1H, m)、2.18 ~ 1.98 (2H, m)、1.77 ~ 1.62 (2H, m)、1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz)、1.42 ~ 1.20 (3H, m)、1.15 ~ 0.95 (2H, m)、0.88 (3H, d, J = 6.4 Hz) ; 50

MS (ESI)  $m/z$  416 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、414 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

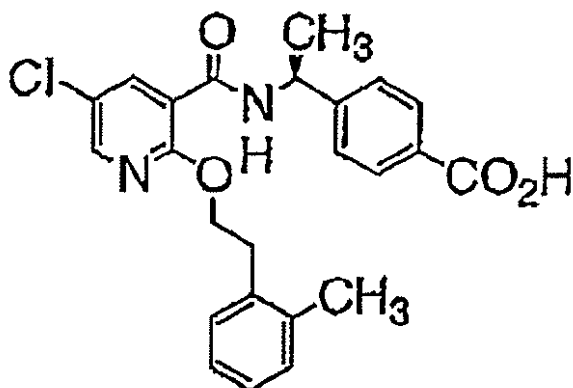
【0231】

(実施例19)

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

【0232】

【化22】



10

20

ステップ1 . 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ニコチン酸  
表題化合物は、2 , 5 - ジクロロニコチン酸および2 - ( 2 - メチルフェニル ) エタノールから、実施例9のステップ1に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 . 42 ( 1H , d , J = 2 . 8 Hz )、8 . 31 ( 1H , d , J = 2 . 8 Hz )、7 . 25 ~ 7 . 15 ( 4H , m )、4 . 78 ( 2H , t , J = 7 . 2 Hz )、3 . 19 ( 2H , t , J = 7 . 2 Hz )、2 . 39 ( 3H , s )；

MS (ESI)  $m/z$  292 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、290 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0233】

ステップ2 . 4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

表題化合物は、5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ニコチン酸 (ステップ1) および4 - [ ( 1S ) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩 (実施例8のステップ3) から、実施例8のステップ4に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8 . 44 ( 1H , d , J = 2 . 8 Hz )、8 . 20 ( 1H , d , J = 2 . 8 Hz )、8 . 10 ~ 8 . 00 ( 1H , m )、7 . 96 ( 2H , d , J = 8 . 4 Hz )、7 . 30 ~ 7 . 10 ( 6H , m )、5 . 30 ~ 5 . 10 ( 1H , m )、4 . 87 ~ 4 . 65 ( 2H , m )、3 . 96 ( 3H , s )、3 . 10 ( 2H , t , J = 6 . 6 Hz )、2 . 30 ( 3H , s )、1 . 34 ( 3H , d , J = 6 . 9 Hz )。

40

【0234】

ステップ3 . 4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

表題化合物は、4 - { ( 1S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (ステップ2) から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 8 . 57 ( 1H , d , J = 7 . 7 Hz )、8 . 33 ( 1H , d , J = 2 . 8 Hz )、8 . 01 ( 1H , d , J = 2 . 8 Hz )、7 . 87 ( 2H , d , J = 8 . 3 Hz )、7 . 41 ( 2H , d , J = 8 . 3 Hz )、7 . 20 ~ 7 . 05 ( 4H , m )、5 . 15 ~ 5 . 01 ( 1H , m )、4 . 57 ( 2H , t , J = 6 . 8 Hz )

50

z)、3.03 (2H, t, J = 6.8 Hz)、2.25 (3H, s)、1.33 (3H, d, J = 7.0 Hz);

MS (ESI) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>、437 (M-H)<sup>-</sup>。

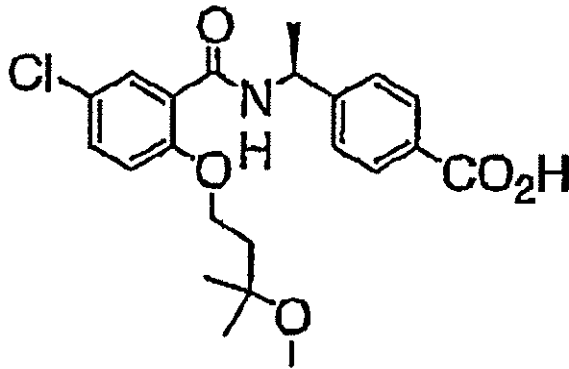
【0235】

(実施例20)

4 - ((1S) - 1 - {[5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシ - 3 - メチルブトキシ) ベンゾイル] アミノ} エチル) 安息香酸

【0236】

【化23】



10

20

ステップ1. 4 - ((1S) - 1 - {[5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシ - 3 - メチルブトキシ) ベンゾイル] アミノ} エチル) 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - {(1S) - 1 - [(5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] エチル} 安息香酸メチル (実施例8のステップ4) および3 - メトキシ - 3 - メチルブタン - 1 - オールから、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した:

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.32 (1H, d, J = 6.8 Hz)、8.14 (1H, d, J = 2.8 Hz)、8.02 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.37 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz)、6.93 (1H, d, J = 8.9 Hz)、5.35 (1H, dq, J = 6.9, 6.8 Hz)、4.25 ~ 4.10 (2H, m)、3.91 (3H, s)、3.15 (3H, s)、1.98 ~ 1.83 (2H, m)、1.59 (3H, d, J = 6.9 Hz)、1.19 (3H, s)、1.18 (3H, s);

30

MS (ESI) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>、432 (M-H)<sup>-</sup>。

【0237】

ステップ2. 4 - ((1S) - 1 - {[5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシ - 3 - メチルブトキシ) ベンゾイル] アミノ} エチル) 安息香酸

表題化合物は、4 - ((1S) - 1 - {[5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシ - 3 - メチルブトキシ) ベンゾイル] アミノ} エチル) 安息香酸メチル (ステップ1) から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した:

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 12.87 (1H, br. s)、8.60 (1H, d, J = 7.5 Hz)、7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.56 (1H, d, J = 2.8 Hz)、7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz)、7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz)、5.16 (1H, dq, J = 7.5, 7.0 Hz)、4.18 ~ 4.06 (2H, m)、3.06 (3H, s)、1.97 ~ 1.78 (2H, m)、1.46 (3H, d, J = 7.0 Hz)、1.11 (3H, s)、1.10 (3H, s);

40

MS (ESI) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>、418 (M-H)<sup>-</sup>。

【0238】

50

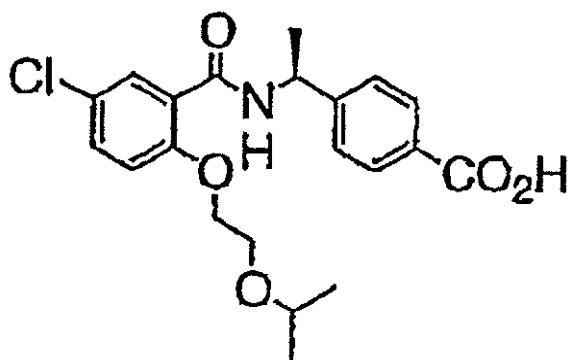


(実施例 21)

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - イソプロポキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

【 0 2 3 9 】

【 化 2 4 】



10

ステップ 1 . 4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - イソプロポキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル 20

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 2 - イソプロポキシエタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 4 4 ( 1 H , d , J = 7 . 7 H z ) 、 8 . 1 5 ( 1 H , d , J = 2 . 8 H z ) 、 8 . 0 1 ( 2 H , d , J = 8 . 2 H z ) 、 7 . 4 7 ( 2 H , d , J = 8 . 2 H z ) 、 7 . 3 7 ( 1 H , d d , J = 8 . 9 , 2 . 8 H z ) 、 6 . 9 0 ( 1 H , d , J = 8 . 9 H z ) 、 5 . 3 8 ( 1 H , d q , J = 7 . 7 , 7 . 1 H z ) 、 4 . 2 8 ~ 4 . 2 0 ( 2 H , m ) 、 3 . 9 0 ( 3 H , s ) 、 3 . 8 2 ~ 3 . 7 5 ( 2 H , m ) 、 3 . 5 8 ( 1 H , s e p , J = 6 . 1 H z ) 、 1 . 5 8 ( 3 H , d , J = 7 . 1 H z ) 30  
、 1 . 1 3 ( 3 H , d , J = 6 . 1 H z ) 、 1 . 1 1 ( 3 H , d , J = 6 . 1 H z ) ;

MS ( ESI ) m / z 4 2 0 ( M + H )<sup>+</sup> 、 4 1 8 ( M - H )<sup>-</sup> .

【 0 2 4 0 】

ステップ 2 . 4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - イソプロポキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

表題化合物は、4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - イソプロポキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸エチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 8 8 ( 1 H , b r . s ) 、 8 . 6 0 ( 1 H , d , J = 7 . 7 H z ) 、 7 . 9 1 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 6 9 ( 1 H , d , J = 2 . 8 H z ) 、 7 . 5 3 ( 1 H , d d , J = 9 . 0 , 2 . 8 H z ) 、 7 . 5 0 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 2 2 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) 、 5 . 1 9 ( 1 H , d q , J = 7 . 7 , 7 . 1 H z ) 、 4 . 2 9 ~ 4 . 2 0 ( 2 H , m ) 、 3 . 7 8 ~ 3 . 7 0 ( 2 H , m ) 、 3 . 5 8 ( 1 H , s e p , J = 6 . 1 H z ) 、 1 . 4 7 ( 3 H , d , J = 7 . 1 H z ) 、 1 . 0 4 ( 6 H , d , J = 6 . 1 H z ) ; 40

MS ( ESI ) m / z 4 0 6 ( M + H )<sup>+</sup> 、 4 0 4 ( M - H )<sup>-</sup> .

【 0 2 4 1 】

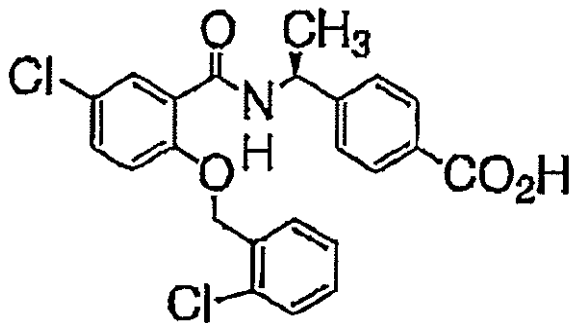
(実施例 22)

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

50

【 0 2 4 2 】

【 化 2 5 】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 2 - クロロフェニル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

20

MS ( ESI ) m / z 458 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 456 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

【 0 2 4 3 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 5 1 ( 1 H , d , J = 8 . 6 Hz ) 、 7 . 7 8 ( 2 H , d , J = 8 . 3 Hz ) 、 7 . 7 3 ~ 7 . 5 1 ( 4 H , m ) 、 7 . 5 0 ~ 7 . 3 0 ( 3 H , m ) 、 7 . 2 8 ( 2 H , d , J = 8 . 3 Hz ) 、 5 . 2 9 ( 2 H , s ) 、 5 . 0 8 ( 1 H , dq , J = 8 . 6 , 7 . 0 Hz ) 、 1 . 2 6 ( 3 H , d , J = 7 . 0 Hz ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 444 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 442 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

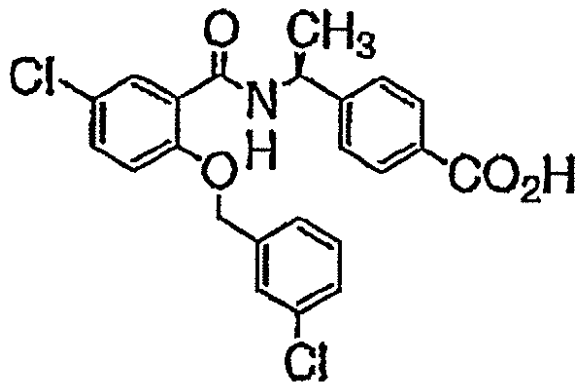
【 0 2 4 4 】

( 実施例 2 3 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

【 0 2 4 5 】

## 【化 2 6】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 3 - クロロフェニル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 458 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 456 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

20

## 【 0 2 4 6 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 63 ( 1 H , d , J = 7 . 5 Hz ) 、 7 . 80 ( 2 H , d , J = 8 . 4 Hz ) 、 7 . 60 ~ 7 . 39 ( 5 H , m ) 、 7 . 34 ( 2 H , d , J = 8 . 4 Hz ) 、 7 . 29 ( 2 H , d , J = 8 . 4 Hz ) 、 5 . 22 ( 2 H , s ) 、 5 . 09 ( 1 H , dq , J = 7 . 5 , 6 . 8 Hz ) 、 1 . 33 ( 3 H , d , J = 6 . 8 Hz ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 444 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 442 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

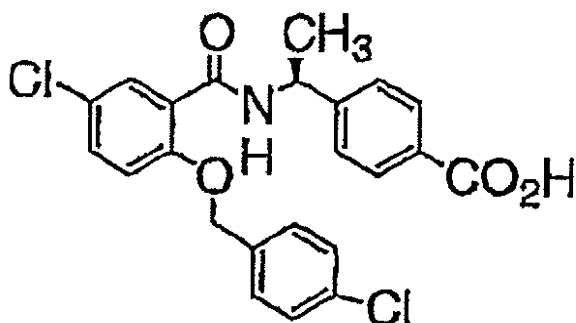
## 【 0 2 4 7 】

( 実施例 2 4 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 2 4 8 】

## 【化 2 7】



40

50

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 4 - クロロフェニル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 458 ( M + H ) <sup>+</sup>、456 ( M - H ) <sup>-</sup>。

【 0 2 4 9 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 6 1 ( 1 H , d , J = 7 . 8 H z )、7 . 8 1 ( 2 H , d , J = 8 . 4 H z )、7 . 6 2 ~ 7 . 4 8 ( 4 H , m )、7 . 4 4 ( 2 H , d , J = 8 . 4 H z )、7 . 3 4 ( 2 H , d , J = 8 . 2 H z )、7 . 2 9 ( 1 H , d , J = 8 . 9 H z )、5 . 2 0 ( 2 H , s )、5 . 0 9 ( 1 H , d q , J = 7 . 8 , 6 . 8 H z )、1 . 3 2 ( 3 H , d , J = 6 . 8 H z ) ;

MS ( ESI ) m / z 444 ( M + H ) <sup>+</sup>、442 ( M - H ) <sup>-</sup>。

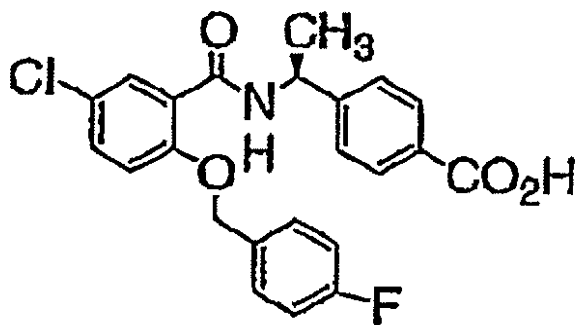
【 0 2 5 0 】

( 実施例 25 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

【 0 2 5 1 】

【 化 2 8 】



ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 4 - フルオロフェニル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 442 ( M + H ) <sup>+</sup>、440 ( M - H ) <sup>-</sup>。

【 0 2 5 2 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 5 8 ( 1 H , d , J = 7 . 5 H z )、7 . 7 8 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z )、7 . 6 0 ~ 7 . 5 0 ( 4 H , m )、7 . 3 0 ( 3 H ,

10

20

30

40

50

d, J = 8.3 Hz)、7.20 (2H, t, J = 8.8 Hz)、5.17 (2H, s)、5.07 (1H, dq, J = 7.5, 7.0 Hz)、1.28 (3H, d, J = 7.0 Hz) ;

MS (ESI) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>、426 (M-H)<sup>-</sup>。

【0253】

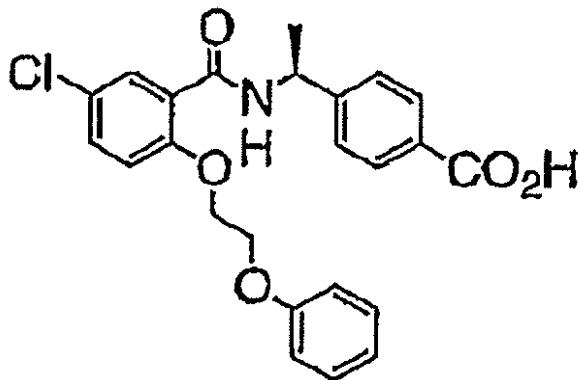
(実施例26)

4 - ((1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - フェノキシエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸

【0254】

【化29】

10



20

ステップ1. 4 - ((1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - フェノキシエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (実施例8のステップ4) および2 - フェノキシエタノールから、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.32 (1H, d, J = 7.6 Hz)、8.18 (1H, d, J = 2.8 Hz)、7.85 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.40 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz)、7.35 ~ 7.26 (4H, m)、7.04 ~ 6.95 (1H, m)、6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz)、6.89 ~ 6.81 (2H, m)、5.31 (1H, dq, J = 7.6, 6.9 Hz)、4.50 ~ 4.40 (2H, m)、4.37 ~ 4.26 (2H, m)、3.89 (3H, s)、1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz) ;

30

MS (ESI) m/z 454 (M+H)<sup>+</sup>、452 (M-H)<sup>-</sup>。

【0255】

ステップ2. 4 - ((1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - フェノキシエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸

40

表題化合物は、4 - ((1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - フェノキシエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸メチル (ステップ1) から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 12.84 (1H, br. s)、8.59 (1H, d, J = 7.5 Hz)、7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz)、7.69 (1H, d, J = 2.8 Hz)、7.56 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz)、7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz)、7.33 ~ 7.23 (3H, m)、6.99 ~ 6.90 (3H, m)、5.12 (1H, dq, J = 7.5, 7.0 Hz)、4.54 ~ 4.45 (2H, m)、4.43 ~ 4.24 (2H, m)、1.30 (3H, d, J = 7.0 Hz) ;

MS (ESI) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>、438 (M-H)<sup>-</sup>。

50

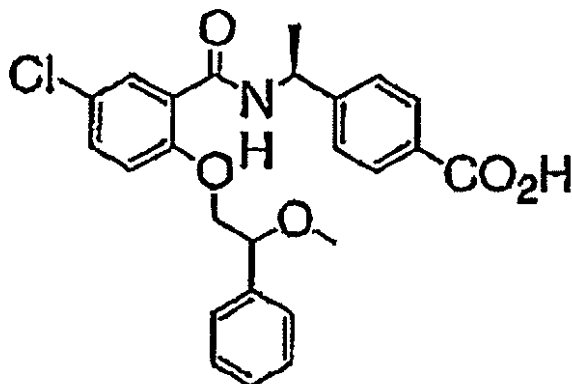
【0256】

(実施例27)

4 - ( (1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - メトキシ - 2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸

【0257】

【化30】



10

20

ステップ1 . 4 - ( (1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - メトキシ - 2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (実施例8のステップ4) および2 - メトキシ - 2 - フェニルエタノールから、実施例8のステップ5に記載の手順に従って調製した：

MS (ESI)  $m/z$  468 (M+H)<sup>+</sup>、466 (M-H)<sup>-</sup>。

【0258】

ステップ2 . 4 - ( (1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - メトキシ - 2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸

表題化合物は、4 - ( (1S) - 1 - { [5 - クロロ - 2 - (2 - メトキシ - 2 - フェニルエトキシ) ベンゾイル] アミノ } エチル) 安息香酸メチル (ステップ1) から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.88 (1H, br. s)、8.73 ~ 8.63 (1H, m)、7.99 ~ 7.89 (2H, m)、7.76 ~ 7.70 (1H, m)、7.56 ~ 7.46 (3H, m)、7.45 ~ 7.34 (5H, m)、7.26 (1H, d, J = 9.0 Hz)、5.32 ~ 5.17 (1H, m)、4.77 ~ 4.65 (1H, m)、4.36 ~ 4.26 (2H, m)、3.13 および 3.12 (計3H, 各s)、1.55 ~ 1.45 (3H, m)；

MS (ESI)  $m/z$  454 (M+H)<sup>+</sup>、452 (M-H)<sup>-</sup>。

40

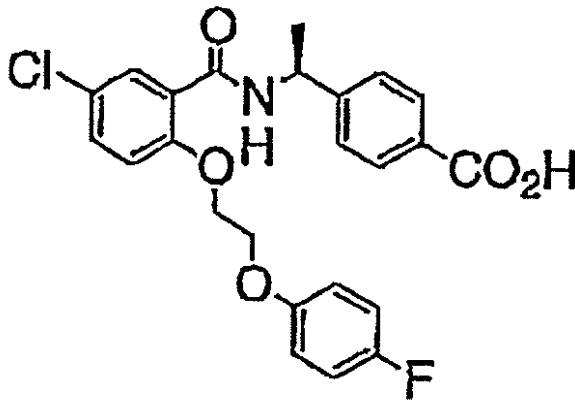
【0259】

(実施例28)

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - (4 - フルオロフェノキシ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

【0260】

## 【化 3 1】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) エタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した：

20

MS ( ESI ) m / z 472 ( M + H ) <sup>+</sup>、470 ( M - H ) <sup>-</sup>。

## 【 0 2 6 1 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 5 8 ( 1 H , d , J = 7 . 4 H z )、7 . 8 0 ( 2 H , d , J = 8 . 1 H z )、7 . 6 8 ( 1 H , d , J = 2 . 8 H z )、7 . 5 6 ( 1 H , dd , J = 8 . 9 , 2 . 8 H z )、7 . 4 0 ( 2 H , d , J = 8 . 1 H z )、7 . 2 7 ( 1 H , d , J = 8 . 9 H z )、7 . 1 5 ~ 7 . 0 5 ( 2 H , m )、7 . 0 2 ~ 6 . 9 3 ( 2 H , m )、5 . 1 2 ( 1 H , dq , J = 7 . 4 , 6 . 9 H z )、4 . 5 2 ~ 4 . 4 3 ( 2 H , m )、4 . 4 0 ~ 4 . 3 1 ( 2 H , m )、1 . 3 1 ( 3 H , d , J = 6 . 9 H z )；

30

MS ( ESI ) m / z 458 ( M + H ) <sup>+</sup>、456 ( M - H ) <sup>-</sup>。

## 【 0 2 6 2 】

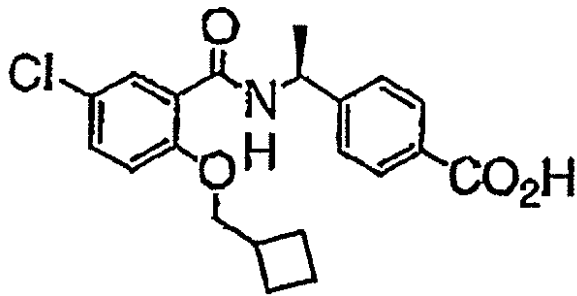
( 実施例 2 9 )

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

## 【 0 2 6 3 】

40

## 【化 3 2】



10

ステップ 1 . 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) およびシクロブチルメタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 2 9 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  )、8 . 1 7 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、8 . 0 2 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 4 3 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 3 7 ( 1 H , dd ,  $J = 8 . 9 , 2 . 8 \text{ Hz}$  )、6 . 9 0 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 9 \text{ Hz}$  )、5 . 3 5 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 3 , 6 . 9 \text{ Hz}$  )、4 . 0 7 ( 2 H , d ,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$  )、3 . 9 1 ( 3 H , s )、2 . 8 6 ~ 2 . 6 6 ( 1 H , m )、2 . 2 0 ~ 1 . 7 5 ( 6 H , m )、1 . 5 7 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  ) ;

20

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 0 2 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、4 0 0 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0 2 6 4 】

ステップ 2 . 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

表題化合物は、4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 1 2 . 8 7 ( 1 H , br . s )、8 . 5 3 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 9 2 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  )、7 . 6 1 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 5 5 ~ 7 . 4 6 ( 3 H , m )、7 . 1 9 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 9 \text{ Hz}$  )、5 . 1 6 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 4 , 6 . 9 \text{ Hz}$  )、4 . 0 8 ( 2 H , d ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  )、2 . 8 0 ~ 2 . 6 5 ( 1 H , m )、2 . 1 0 ~ 1 . 7 0 ( 6 H , m )、1 . 4 7 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  3 8 8 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、3 8 6 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0 2 6 5 】

( 実施例 3 0 )

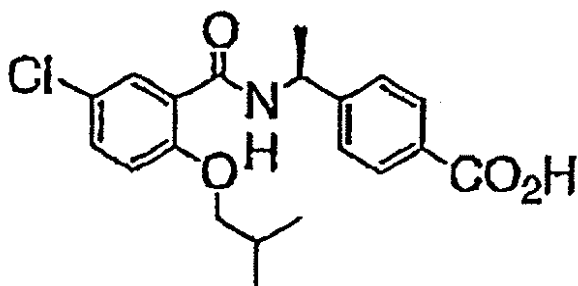
4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - イソプトキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

40

## 【 0 2 6 6 】



## 【化 3 3】



10

ステップ 1 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - イソブトキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 2 - メチルプロパン - 1 - オールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 3 1 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  )、8 . 1 7 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、8 . 0 1 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 4 4 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 3 6 ( 1 H , dd ,  $J = 8 . 9 , 2 . 8 \text{ Hz}$  )、6 . 8 8 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 9 \text{ Hz}$  )、5 . 3 7 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 3 , 6 . 9 \text{ Hz}$  )、3 . 9 1 ( 3 H , s )、3 . 8 7 ( 2 H , d ,  $J = 6 . 3 \text{ Hz}$  )、2 . 2 0 ~ 1 . 9 6 ( 1 H , m )、1 . 5 9 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  )、1 . 0 3 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  )、0 . 9 9 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  ) ;

20

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  390 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、388 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0 2 6 7 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - イソブトキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - イソブトキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 12 . 8 8 ( 1 H , br . s )、8 . 5 8 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  )、7 . 9 1 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 0 \text{ Hz}$  )、8 . 5 8 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 5 4 ~ 7 . 4 4 ( 3 H , m )、7 . 1 7 ( 1 H , d ,  $J = 9 . 0 \text{ Hz}$  )、5 . 1 7 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 5 , 7 . 0 \text{ Hz}$  )、3 . 8 7 ( 2 H , d ,  $J = 6 . 4 \text{ Hz}$  )、2 . 1 5 ~ 1 . 9 5 ( 1 H , m )、1 . 4 7 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )、0 . 9 5 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )、0 . 9 2 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  376 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、374 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0 2 6 8 】

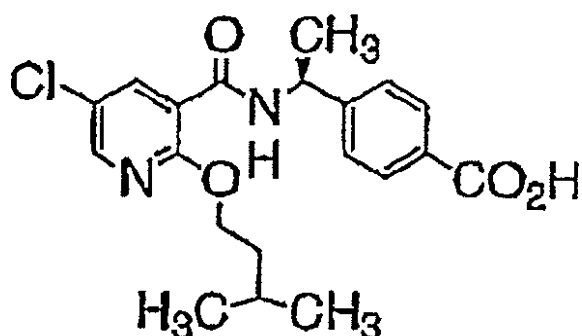
( 実施例 3 1 )

40

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 2 6 9 】

## 【化 3 4】



10

## ステップ 1 . 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ニコチン酸

表題化合物は、2, 5 - ジクロロニコチン酸および 3 - メチルブタン - 1 - オールから、実施例 9 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.43 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.32 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、4.62 ( 2H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$  )、1.97 ~ 1.70 ( 3H, m )、1.00 ( 6H, d,  $J = 6.4\text{ Hz}$  )

## 【 0 2 7 0 】

20

## ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ニコチン酸 ( ステップ 1 ) および 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩 ( 実施例 8 のステップ 3 ) から、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.46 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.40 ~ 8.28 ( 1H, m )、8.19 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.04 ( 2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$  )、7.44 ( 2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$  )、5.45 ~ 5.25 ( 1H, m )、4.50 ( 2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$  )、3.91 ( 3H, s )、1.84 ~ 1.52 ( 6H, m )、0.94 ( 6H, d,  $J = 5.6\text{ Hz}$  )

30

## 【 0 2 7 1 】

## ステップ 3 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { [ 5 - クロロ - 2 - ( 3 - メチルブトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 2 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8.66 ( 1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$  )、8.32 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、8.00 ( 1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$  )、7.90 ( 2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$  )、7.50 ( 2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$  )、5.09 ( 1H, dq,  $J = 7.5, 6.8\text{ Hz}$  )、4.35 ( 2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$  )、1.70 ~ 1.50 ( 3H, m )、1.40 ( 3H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$  )、0.85 ( 6H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$  ) ;

40

$\text{MS (ESI)} m/z$  391 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、389 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

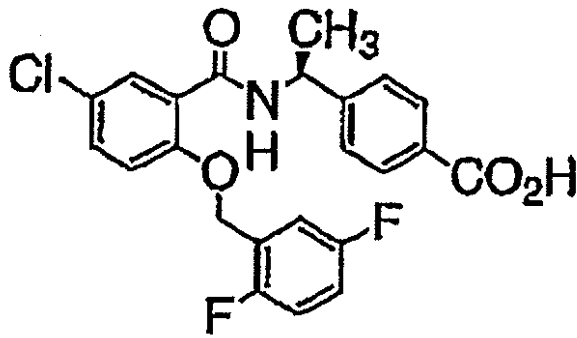
## 【 0 2 7 2 】

( 実施例 3 2 )

## 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 2 7 3 】

## 【化 3 5】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

N , N - ジメチルホルムアミド中の 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 、 1 0 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l ) 、 2 - ( プロモメチル ) - 1 , 4 - ジフルオロベンゼン ( 6 2 m g 、 0 . 3 0 m m o l ) 、 および炭酸カリウム ( 8 3 m g 、 0 . 6 0 m m o l ) の混合物を、室温にて一夜攪拌した。混合物に水を加え、得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 3 / 1 ) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 1 3 0 m g ( 9 4 % ) が得られた：

20

MS ( ESI ) m / z 4 6 0 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 4 5 8 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

## 【 0 2 7 4 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

30

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 5 7 ( 1 H , d , J = 7 . 7 H z ) 、 7 . 7 8 ( 2 H , d , J = 8 . 1 H z ) 、 7 . 5 5 ( 1 H , s ) 、 7 . 5 1 ~ 7 . 4 3 ( 2 H , m ) 、 7 . 4 0 ~ 7 . 2 0 ( 5 H , m ) 、 5 . 2 3 ( 2 H , s ) 、 5 . 0 7 ( 1 H , dq , J = 7 . 7 , 7 . 0 H z ) 、 1 . 3 0 ( 3 H , d , J = 7 . 0 H z ) ；

MS ( ESI ) m / z 4 4 6 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 4 4 4 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

## 【 0 2 7 5 】

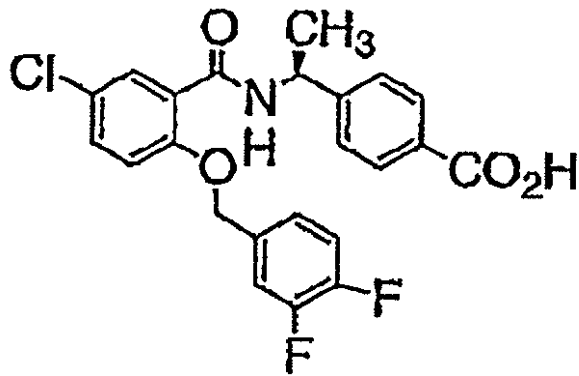
( 実施例 3 3 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 2 7 6 】

40

## 【化 3 6】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 4 - ( プロモメチル ) - 1 , 2 - ジフルオロベンゼンから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

20

MS ( ESI ) m / z 460 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 458 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

## 【 0 2 7 7 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 6 1 ( 1 H , d , J = 7 . 5 H z ) 、 7 . 7 6 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 6 4 ~ 7 . 2 3 ( 8 H , m ) 、 5 . 1 5 ( 2 H , s ) 、 5 . 0 2 ( 1 H , d q , J = 7 . 5 , 7 . 0 H z ) 、 1 . 3 1 ( 3 H , d , J = 7 . 0 H z ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 446 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 444 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

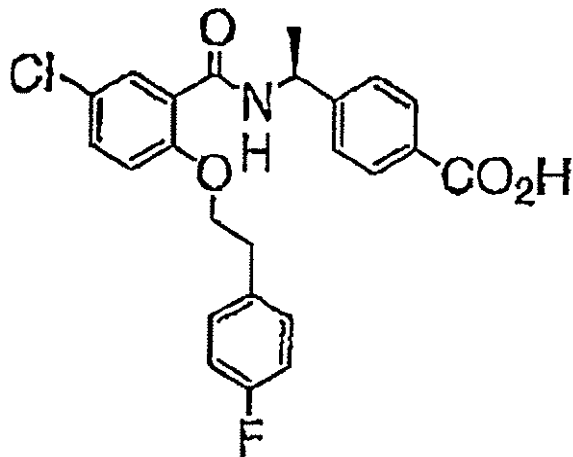
## 【 0 2 7 8 】

( 実施例 3 4 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 2 7 9 】

## 【化 37】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

攪拌した 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 、 73 mg 、 0.22 mmol ) 、 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノール ( 46 mg 、 0.33 mmol ) およびトリブチルホスフィン ( 0.14 mL 、 0.55 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 2 mL ) 溶液に、N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド ( 95 mg 、 0.55 mmol ) を室温にて加えた。3日間攪拌した後、反応を、重炭酸ナトリウム水溶液 ( 30 mL ) の添加によりクエンチした。水層を、酢酸エチル ( 20 mL × 2 ) で抽出し、合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、乾燥し ( 硫酸マグネシウム ) 、蒸発させた。残った残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 5 / 1 ) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、無色の油として表題化合物と 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタノールの混合物 ( 0.13 g ) が得られた：

20

30

MS (ESI) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0280】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 3 に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.47 (1H, d, J = 7.6 Hz)、7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz)、7.58 (1H, d, J = 2.6 Hz)、7.49 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz)、7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz)、7.33 ~ 7.17 (3H, m)、7.13 ~ 7.02 (2H, m)、5.12 (1H, dq, J = 7.6, 6.9 Hz)、4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz)、3.07 (2H, t, J = 6.6 Hz)、1.37 (3H, d, J = 6.9 Hz)；

40

MS (ESI) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>、440 (M-H)<sup>-</sup>。

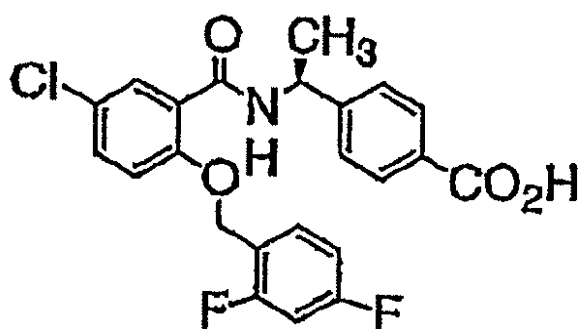
## 【0281】

( 実施例 35 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【0282】

## 【化 3 8】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 1 - ( ブロモメチル ) - 2 , 4 - ジフルオロベンゼンから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

MS ( ESI ) m / z 460 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 458 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

20

## 【 0 2 8 3 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8 . 50 ( 1 H , d , J = 7 . 7 Hz ) 、 7 . 77 ( 2 H , d , J = 8 . 4 Hz ) 、 7 . 64 ( 1 H , q , J = 6 . 6 Hz ) 、 7 . 60 ~ 7 . 50 ( 2 H , m ) 、 7 . 38 ~ 7 . 24 ( 4 H , m ) 、 7 . 13 ~ 7 . 04 ( 1 H , m ) 、 5 . 21 ( 2 H , s ) 、 5 . 05 ( 1 H , dq , J = 7 . 7 , 7 . 0 Hz ) 、 1 . 27 ( 3 H , d , J = 7 . 0 Hz ) ;

30

MS ( ESI ) m / z 446 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 444 ( M - H ) <sup>-</sup> 。

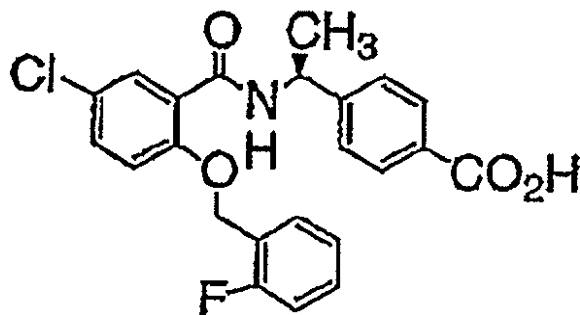
## 【 0 2 8 4 】

( 実施例 3 6 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 2 8 5 】

## 【化 3 9】



40

50

ステップ1. 4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 1 - ( プロモメチル ) - 2 - フルオロベンゼンから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

MS (ESI) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>、440 (M-H)<sup>-</sup>。

【0286】

ステップ2. 4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル (ステップ 1) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.9 ~ 12.8 (1H, br. s)、8.53 (1H, d, J = 7.4 Hz)、7.79 (2H, d, J = 8.1 Hz)、7.67 ~ 7.51 (3H, m)、7.50 ~ 7.18 (6H, m)、5.29 (2H, s)、5.08 (1H, dq, J = 7.4, 6.6 Hz)、1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz);

MS (ESI) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>、426 (M-H)<sup>-</sup>。

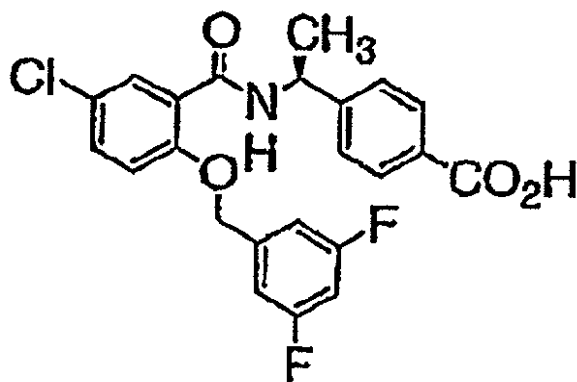
【0287】

( 実施例 3 7 )

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

【0288】

【化 4 0】



30

ステップ1. 4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 1 - ( プロモメチル ) - 3 , 5 - ジフルオロベンゼンから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

MS (ESI) m/z 460 (M+H)<sup>+</sup>、458 (M-H)<sup>-</sup>。

【0289】

ステップ2. 4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル (ステップ 1) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

50

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 12.9 ~ 12.8 (1H, br. s)、8.67 (1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$ )、7.79 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )、7.60 ~ 7.48 (2H, m)、7.37 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )、7.30 ~ 7.13 (4H, m)、5.20 (2H, s)、5.05 (1H, dq,  $J = 7.6, 7.1\text{ Hz}$ )、1.34 (3H, d,  $J = 7.1\text{ Hz}$ );

MS (ESI)  $m/z$  446 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、444 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0290】

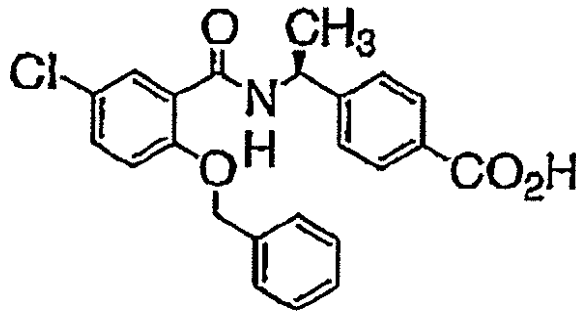
(実施例38)

4 - ((1S) - 1 - { [ 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル) 安息香酸

10

【0291】

【化41】



20

ステップ1. 4 - ((1S) - 1 - { [ 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル) 安息香酸

表題化合物は、実施例32のステップ1および実施例8のステップ6に記載の2ステップ手順に従って調製した。まず、4 - { (1S) - 1 - [ (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (実施例8のステップ4) を、臭化ベンジルによりベンジル化した。次に、粗生成物を、対応するカルボン酸に加水分解した：

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 12.9 ~ 12.8 (1H, br. s)、8.61 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ )、7.78 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ )、7.62 ~ 7.46 (4H, m)、7.45 ~ 7.25 (6H, m)、5.20 (2H, s)、5.07 (1H, dq,  $J = 7.9, 6.9\text{ Hz}$ )、1.27 (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ );

30

MS (ESI)  $m/z$  410 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、408 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0292】

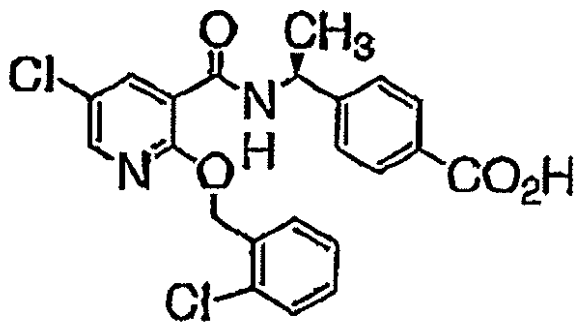
(実施例39)

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

【0293】



## 【化 4 2】



10

ステップ 1 . 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ニコチン酸

表題化合物は、2, 5 - ジクロロニコチン酸および ( 2 - クロロフェニル ) メタノールから、実施例 9 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した：

MS ( ESI ) m / z 298 ( M + H ) <sup>+</sup>、296 ( M - H ) <sup>-</sup>。

## 【 0 2 9 4 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

20

表題化合物は、5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ニコチン酸 ( ステップ 1 ) および 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩 ( 実施例 8 のステップ 3 ) から、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 17 ( 1 H , d , J = 2 . 8 Hz )、8 . 02 ~ 7 . 95 ( 1 H , m )、7 . 91 ( 2 H , d , J = 8 . 3 Hz )、7 . 43 ( 1 H , dd , J = 8 . 8 , 2 . 8 Hz )、7 . 30 ~ 7 . 07 ( 5 H , m )、7 . 04 ( 1 H , d , J = 8 . 6 Hz )、5 . 32 ~ 5 . 16 ( 3 H , m )、3 . 91 ( 3 H , s )、1 . 36 ( 3 H , d , J = 7 . 0 Hz )；

MS ( ESI ) m / z 459 ( M + H ) <sup>+</sup>、457 ( M - H ) <sup>-</sup>。

## 【 0 2 9 5 】

ステップ 3 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

30

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 2 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 12 . 9 ~ 12 . 8 ( 1 H , br . s )、8 . 70 ( 1 H , d , J = 7 . 7 Hz )、8 . 41 ( 1 H , dd , J = 2 . 8 , 1 . 1 Hz )、8 . 08 ( 1 H , dd , J = 2 . 8 , 1 . 1 Hz )、7 . 76 ( 2 H , d , J = 8 . 4 Hz )、7 . 64 ~ 7 . 58 ( 1 H , m )、7 . 56 ~ 7 . 50 ( 1 H , m )、7 . 45 ~ 7 . 30 ( 4 H , m )、5 . 52 ( 2 H , s )、5 . 12 ( 1 H , dq , J = 7 . 7 , 7 . 0 Hz )、1 . 36 ( 3 H , d , J = 7 . 0 Hz )；

40

MS ( ESI ) m / z 445 ( M + H ) <sup>+</sup>、443 ( M - H ) <sup>-</sup>。

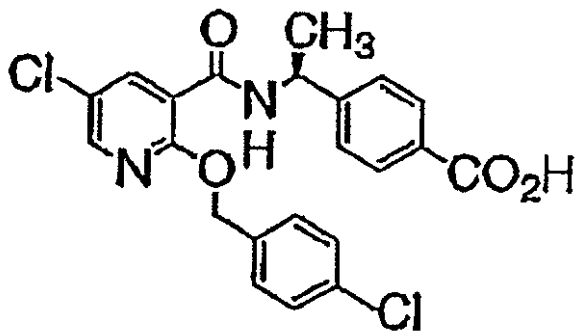
## 【 0 2 9 6 】

( 実施例 40 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

## 【 0 2 9 7 】

## 【化 4 3】



10

ステップ 1 . 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ニコチン酸

表題化合物は、2, 5 - ジクロロニコチン酸および ( 4 - クロロフェニル ) メタノールから、実施例 9 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

MS (ESI) m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>、296 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0298】

20

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

表題化合物は、5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ニコチン酸 ( ステップ 1 ) および 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] 安息香酸メチル塩酸塩 ( 実施例 8 のステップ 3 ) から、実施例 8 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.49 (1H, d, J = 2.8 Hz)、8.23 (1H, d, J = 2.8 Hz)、8.18 ~ 8.08 (1H, m)、7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.39 ~ 7.30 (4H, m)、7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz)、5.42 (2H, s)、5.33 ~ 5.16 (1H, m)、3.93 (3H, s)、1.40 (3H, d, J = 7.0 Hz) ;

30

MS (ESI) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>、457 (M-H)<sup>-</sup>。

## 【0299】

ステップ 3 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 2 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 8.74 (1H, d, J = 7.3 Hz)、8.40 ~ 8.36 (1H, m)、8.07 ~ 8.03 (1H, m)、7.82 (2H, d, J = 7.0 Hz)、7.52 (2H, d, J = 7.3 Hz)、7.44 (2H, d, J = 7.0 Hz)、7.37 (2H, d, J = 7.3 Hz)、5.42 (2H, s)、5.11 (1H, dq, J = 7.3, 7.0 Hz)、1.37 (3H, d, J = 7.0 Hz) ;

40

MS (ESI) m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>、443 (M-H)<sup>-</sup>。

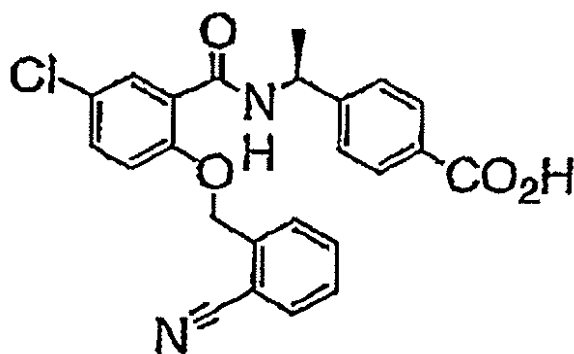
## 【0300】

( 実施例 4 1 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【0301】

## 【化 4 4】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 2 - ( プロモメチル ) ベンゾニトリルから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 3 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 9 2 ~ 7 . 8 0 ( 3 H , m )、7 . 7 4 ~ 7 . 6 8 ( 1 H , m )、7 . 6 5 - 7 . 4 6 ( 3 H , m )、7 . 4 2 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 8 , 8 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 2 1 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 0 4 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  )、5 . 3 6 ~ 5 . 2 2 ( 3 H , m )、3 . 9 1 ( 3 H , s )、1 . 3 7 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )。

20

## 【 0 3 0 2 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 4 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 9 3 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  )、7 . 8 6 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 7 2 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  )、7 . 6 7 ~ 7 . 4 8 ( 3 H , m )、7 . 4 3 ( 1 H , dd ,  $J = 2 . 8 , 8 . 7 \text{ Hz}$  )、7 . 2 7 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  )、7 . 0 5 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 7 \text{ Hz}$  )、5 . 3 9 ~ 5 . 2 2 ( 3 H , m )、1 . 3 9 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 9 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 3 5 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$ 、4 3 3 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$ 。

## 【 0 3 0 3 】

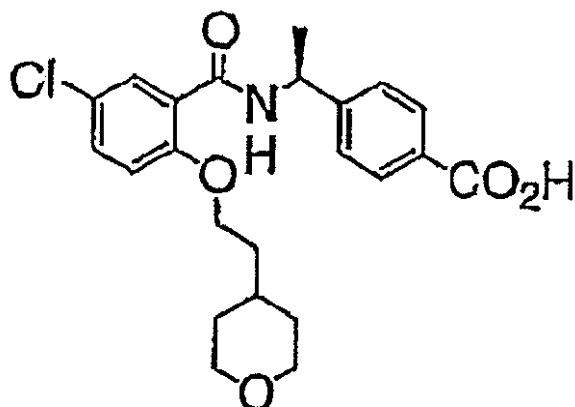
( 実施例 4 2 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

40

## 【 0 3 0 4 】

## 【化 4 5】



10

ステップ 1.4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.23 ( 1 H , d ,  $J = 7.4 \text{ Hz}$  )、8.17 ( 1 H , d ,  $J = 2.8 \text{ Hz}$  )、8.02 ( 2 H , d ,  $J = 8.4 \text{ Hz}$  )、7.44 ( 2 H , d ,  $J = 8.4 \text{ Hz}$  )、7.37 ( 1 H , dd ,  $J = 8.9 , 2.8 \text{ Hz}$  )、6.90 ( 1 H , d ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$  )、5.37 ( 1 H , dq ,  $J = 7.4 , 7.1 \text{ Hz}$  )、4.14 ( 2 H , t ,  $J = 6.4 \text{ Hz}$  )、3.98 ~ 3.88 ( 2 H , m )、3.91 ( 3 H , s )、3.38 ~ 3.22 ( 2 H , m )、1.80 ~ 1.20 ( 7 H , m )、1.59 ( 3 H , d ,  $J = 7.1 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  446 (  $\text{M} + \text{H}$  ) $^+$ 、444 (  $\text{M} - \text{H}$  ) $^-$ 。

## 【 0 3 0 5 】

ステップ 2.4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 12.86 ( 1 H , br . s )、8.58 ( 1 H , d ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  )、7.92 ( 2 H , d ,  $J = 8.3 \text{ Hz}$  )、7.58 ( 1 H , d ,  $J = 2.8 \text{ Hz}$  )、7.52 ( 2 H , d ,  $J = 8.4 \text{ Hz}$  )、7.49 ( 1 H , dd ,  $J = 8.8 , 2.8 \text{ Hz}$  )、7.19 ( 1 H , d ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$  )、5.16 ( 1 H , dq ,  $J = 7.3 , 7.0 \text{ Hz}$  )、4.12 ( 2 H , t ,  $J = 5.7 \text{ Hz}$  )、3.84 ~ 3.73 ( 2 H , m )、3.25 ~ 3.10 ( 2 H , m )、1.70 ~ 1.44 ( 5 H , m )、1.47 ( 3 H , d ,  $J = 7.0 \text{ Hz}$  )、1.26 ~ 1.06 ( 2 H , m ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  432 (  $\text{M} + \text{H}$  ) $^+$ 、430 (  $\text{M} - \text{H}$  ) $^-$ 。

## 【 0 3 0 6 】

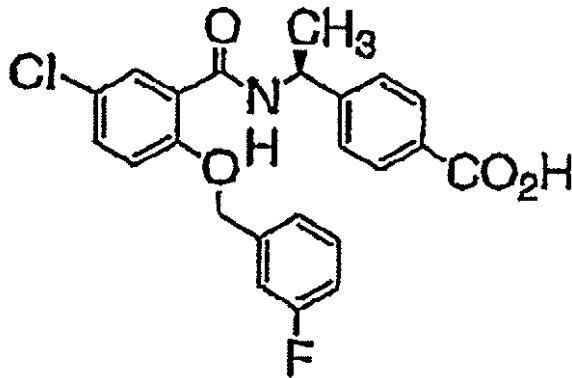
( 実施例 4 3 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 3 0 7 】

50

## 【化 4 6】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル )  
オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) ア  
ミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 1 - ( プロモメチル ) -  
3 - フルオロベンゼンから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 9 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、8 . 1 6 ~ 8  
. 0 5 ( 1 H , m )、7 . 9 1 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 4 6 ~ 7 . 3 3 ( 2  
H , m )、7 . 2 4 ~ 7 . 0 4 ( 5 H , m )、7 . 0 0 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 6 \text{ Hz}$  )、  
5 . 3 3 ~ 5 . 1 7 ( 1 H , m )、5 . 1 1 ( 2 H , s )、3 . 9 1 ( 3 H , s )、1 .  
3 3 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 4 2 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$ 、4 4 0 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$ 。

## 【 0 3 0 8 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル )  
オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル )  
オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8  
のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 2 5 ~ 8 . 0 5 ( 2 H , m )、7 . 9 7 ( 2 H , d  
,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 4 7 ~ 7 . 3 3 ( 2 H , m )、7 . 3 3 ~ 7 . 0 6 ( 5 H , m )、  
7 . 0 1 ( 1 H , d ,  $J = 9 . 0 \text{ Hz}$  )、5 . 4 0 ~ 5 . 2 0 ( 1 H , m )、5 . 1  
2 ( 2 H , s )、1 . 3 3 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 2 8 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$ 、4 2 6 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$ 。

## 【 0 3 0 9 】

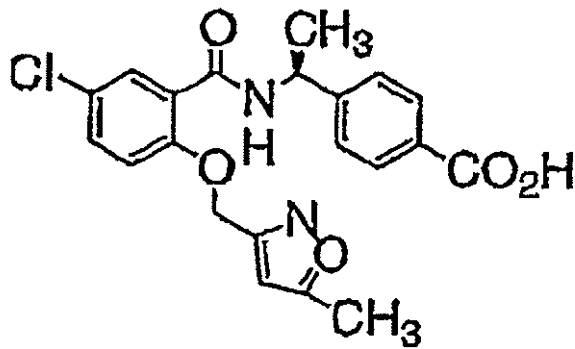
( 実施例 4 4 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イ  
ル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

40

## 【 0 3 1 0 】

## 【化 4 7】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および 3 - ( クロロメチル ) - 5 - メチルイソオキサゾールから、実施例 3 2 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

20

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  ) 8 . 3 5 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 3 \text{ Hz}$  )、8 . 1 9 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 9 8 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 4 5 ~ 7 . 3 7 ( 3 H , m )、6 . 9 9 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  )、5 . 9 5 ( 1 H , s )、5 . 3 5 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 3 , 7 . 0 \text{ Hz}$  )、5 . 2 1 ( 2 H , s )、3 . 9 0 ( 3 H , s )、2 . 4 3 ( 3 H , s )、1 . 5 4 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )

## 【 0 3 1 1 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  ) 1 3 . 0 ~ 1 2 . 8 ( 1 H , br )、8 . 7 4 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  )、7 . 8 4 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 6 0 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 5 5 ( 1 H , dd ,  $J = 8 . 8 , 2 . 8 \text{ Hz}$  )、7 . 4 3 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 3 2 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  )、6 . 2 8 ( 1 H , s )、5 . 2 8 ( 2 H , s )、5 . 1 5 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 5 , 7 . 0 \text{ Hz}$  )、2 . 4 0 ( 3 H , s )、1 . 4 0 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

MS ( ESI )  $m/z$  4 1 5 (  $M + H$  )  $^+$ 、4 1 3 (  $M - H$  )  $^-$  .

## 【 0 3 1 2 】

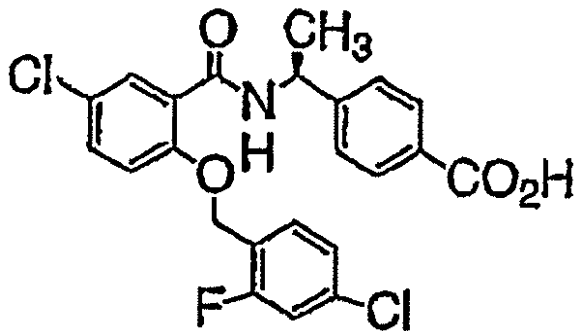
( 実施例 4 5 )

40

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 3 1 3 】

## 【化 4 8】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオ  
ロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) ア  
ミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 4 - クロロ - 2 - フル  
オロフェニル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 7 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、8 . 0 3 ~ 7  
. 9 5 ( 1 H , m )、7 . 9 2 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 4 6 ~ 7 . 0 7 ( 6  
H , m )、7 . 0 2 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 6 \text{ Hz}$  )、5 . 3 2 ~ 5 . 1 7 ( 1 H , m )、  
5 . 1 5 ( 2 H , s )、3 . 9 2 ( 3 H , s )、1 . 3 7 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )

## 【 0 3 1 4 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオ  
ロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フル  
オロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) か  
ら、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8 . 5 4 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  )、7 . 8 0  
( 2 H , d ,  $J = 8 . 1 \text{ Hz}$  )、7 . 6 5 ~ 7 . 5 0 ( 4 H , m )、7 . 3 7 ~ 7 . 2 8  
( 4 H , m )、5 . 2 5 ( 2 H , s )、5 . 0 8 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 5 , 6 . 8 \text{ Hz}$   
 )、1 . 3 6 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 6 2 (  $\text{M} + \text{H}$  ) $^+$ 、4 6 0 (  $\text{M} - \text{H}$  ) $^-$ 。

## 【 0 3 1 5 】

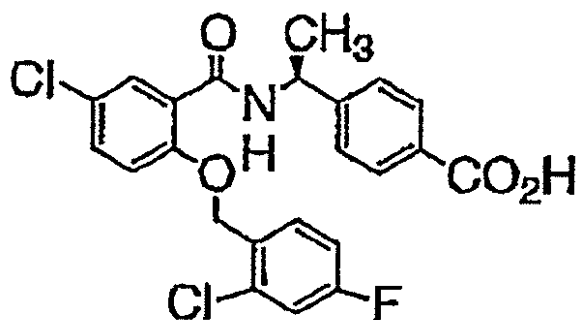
( 実施例 4 6 )

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル )  
オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

## 【 0 3 1 6 】

40

## 【化 4 9】



10

ステップ 1 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオ  
ロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) ア  
ミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 2 - クロロ - 4 - フル  
オロフェニル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 1 6 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  ) 、 8 . 1 0 ~ 7  
. 9 8 ( 1 H , m ) 、 7 . 8 9 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 4 8 ~ 7 . 3 6 ( 2  
H , m ) 、 7 . 2 4 ~ 7 . 1 0 ( 3 H , m ) 、 7 . 0 8 ~ 6 . 9 5 ( 2 H , m ) 、 5 . 3  
2 ~ 5 . 1 0 ( 3 H , m ) 、 3 . 9 2 ( 3 H , s ) 、 1 . 3 4 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$   
z ) ;

20

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 7 6 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  、 4 7 4 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$  .

## 【 0 3 1 7 】

ステップ 2 . 4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオ  
ロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フル  
オロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) か  
ら、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 8 . 4 9 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 8 3  
~ 7 . 6 5 ( 3 H , m ) 、 7 . 6 4 ~ 7 . 5 0 ( 3 H , m ) 、 7 . 4 2 ~ 7 . 2 0 ( 4 H  
, m ) 、 5 . 2 5 ( 2 H , s ) 、 5 . 0 8 ( 1 H , dq ,  $J = 7 . 5 , 6 . 8 \text{ Hz}$  ) 、 1  
. 2 8 ( 3 H , d ,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$  ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 6 2 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  、 4 6 0 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$  .

## 【 0 3 1 8 】

( 実施例 4 7 )

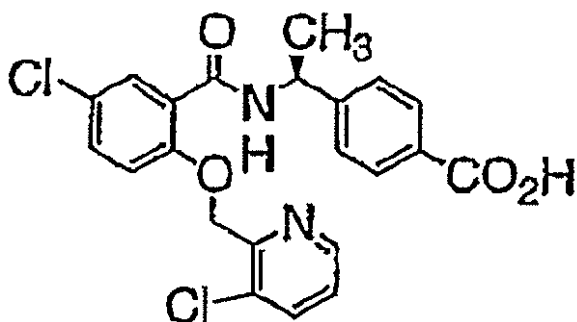
4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メト  
キシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

40

## 【 0 3 1 9 】



【化50】



10

ステップ1. 4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 8 のステップ 4 ) および ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した：

MS ( ESI ) m / z 459 ( M + H ) <sup>+</sup>、457 ( M - H ) <sup>-</sup>。

20

【0320】

ステップ2. 4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸

表題化合物は、4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロピリジン - 2 - イル ) メトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.26 ( 1 H , d , J = 7.7 Hz )、8.48 ( 1 H , d , J = 4.4 Hz )、8.05 ( 1 H , d , J = 8.1 Hz )、7.87 ~ 7.73 ( 3 H , m )、7.59 ( 1 H , dd , J = 8.8 , 2.8 Hz )、7.52 ~ 7.36 ( 4 H , m )、5.55 ( 2 H , s )、5.24 ( 1 H , dq , J = 7.7 , 6.8 Hz )、1.45 ( 3 H , d , J = 6.8 Hz )；

30

MS ( ESI ) m / z 445 ( M + H ) <sup>+</sup>、443 ( M - H ) <sup>-</sup>。

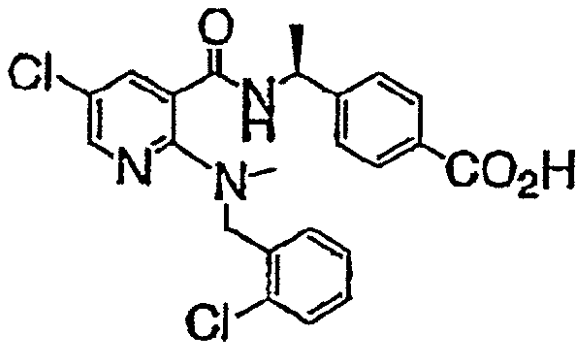
【0321】

( 実施例 48 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

【0322】

## 【化 5 1】



10

ステップ 1 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル  
表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ メチル ( 2 - フェニル  
エチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (実施例 16 のステップ 1) および ( 2 - クロロベンジル ) メチルアミンから、実施例 16  
のステップ 2 に記載の手順に従って調製した :

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 5 4 ( 1 H , d , J = 8 . 1 H z ) 、 8 . 3 0 ( 1 H , d , J = 2 . 7 H z ) 、 8 . 1 8 ( 1 H , d , J = 2 . 7 H z ) 、 7 . 8 8 ( 2 H , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 4 6 ~ 7 . 1 6 ( 6 H , m ) 、 5 . 3 8 ~ 5 . 2 5 ( 1 H , m ) 、 4 . 5 5 ( 1 H , d , J = 1 3 . 6 H z ) 、 4 . 4 0 ( 1 H , d , J = 1 3 . 6 H z ) 、 3 . 9 0 ( 3 H , s ) 、 2 . 5 3 ( 3 H , s ) 、 1 . 4 7 ( 3 H , d , J = 7 . 2 H z ) 。

## 【 0 3 2 3 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸  
表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸エチル (ステップ 1) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 5 9 ( 1 H , d , J = 8 . 1 H z ) 、 8 . 3 1 ( 1 H , d , J = 2 . 8 H z ) 、 8 . 1 9 ( 1 H , d , J = 2 . 8 H z ) 、 7 . 9 3 ( 2 H , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 4 3 ~ 7 . 3 6 ( 1 H , m ) 、 7 . 3 4 ~ 7 . 1 8 ( 5 H , m ) 、 5 . 4 0 ~ 5 . 2 5 ( 1 H , m ) 、 4 . 5 4 ( 1 H , d , J = 1 3 . 5 H z ) 、 4 . 4 2 ( 1 H , d , J = 1 3 . 5 H z ) 、 2 . 5 5 ( 3 H , s ) 、 1 . 4 8 ( 3 H , d , J = 7 . 0 H z ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 5 8 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  、 4 5 6 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$  。

## 【 0 3 2 4 】

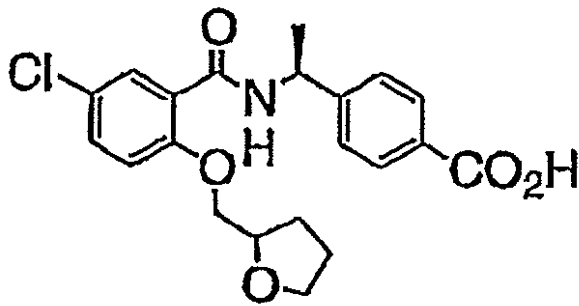
( 実施例 4 9 )

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸

40

## 【 0 3 2 5 】

## 【化 5 2】



10

ステップ 1.4 - ((1S)-1-{[5-クロロ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸メチル

表題化合物は、4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]エチル}安息香酸メチル(実施例 8 のステップ 4)およびテトラヒドロフラン-2-イルメタノールから、実施例 8 のステップ 5 に記載の手順に従って調製した:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.74 ~ 8.60 (1H, m)、8.15 ~ 8.11 (1H, m)、8.01 および 7.99 (計 2H, 各 d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ )、7.50 および 7.48 (計 2H, 各 d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ )、7.35 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8\text{ Hz}$ )、6.89 および 6.87 (計 1H, 各 d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ )、5.38 (1H, dq,  $J = 7.9, 7.0\text{ Hz}$ )、4.36 ~ 4.18 (2H, m)、3.94 ~ 3.70 (3H, m)、3.90 および 3.89 (計 3H, 各 s)、2.14 ~ 1.86 (3H, m)、1.70 ~ 1.55 (1H, m)、1.57 および 1.56 (計 3H, 各 d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ );

20

$\text{MS (ESI)} m/z$  418 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、416 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

## 【0326】

ステップ 2.4 - ((1S)-1-{[5-クロロ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸

表題化合物は、4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸メチル(ステップ 1)から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 8.82 ~ 8.72 (1H, m)、7.91 および 7.90 (計 2H, 各 d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ )、7.68 (1H, d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ )、7.60 ~ 7.46 (3H, m)、7.23 および 7.22 (計 1H, 各 d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ )、5.28 ~ 5.10 (1H, m)、4.32 ~ 4.16 (2H, m)、4.03 ~ 3.92 (1H, m)、3.83 ~ 3.60 (2H, m)、2.05 ~ 1.76 (3H, m)、1.70 ~ 1.55 (1H, m)、1.46 および 1.45 (計 3H, 各 d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ );

30

$\text{MS (ESI)} m/z$  404 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、402 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

40

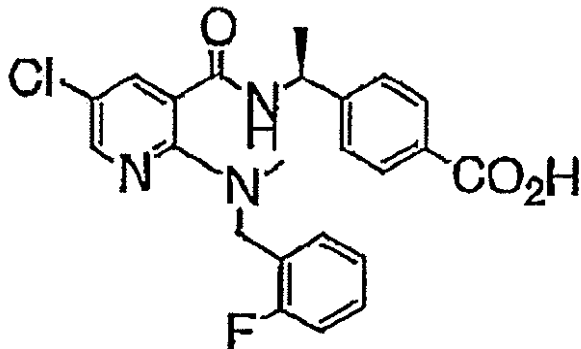
## 【0327】

(実施例 50)

4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(2-フルオロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸

## 【0328】

## 【化 5 3】



10

ステップ 1 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチルジメチルスルホキシド ( 5 mL ) 中の、 4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ ( 2 , 5 - ジクロロピリジン - 3 - イル ) カルボニル ] アミノ } エチル ) 安息香酸メチル ( 実施例 16 のステップ 1、 204 mg、 0 . 58 mmol )、 ( 2 - フルオロベンジル ) メチルアミン ( 264 mg、 1 . 9 mmol )、 およびジイソプロピルエチルアミン ( 167 mg、 1 . 3 mmol ) の混合物を、油浴中 150 にて 24 時間加熱した。反応混合物を水に注加し、水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を、食塩水で洗浄し、乾燥し ( 硫酸ナトリウム )、濃縮した。残渣を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 4 / 1 ~ 2 / 1 ) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 222 mg ( 86 % ) が得られた :

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 98 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 9 \text{ Hz}$  )、 8 . 30 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  )、 8 . 20 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  )、 7 . 93 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、 7 . 33 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、 7 . 40 ~ 7 . 14 ( 2 H , m )、 7 . 12 ~ 6 . 96 ( 2 H , m )、 5 . 40 ~ 5 . 20 ( 1 H , m )、 4 . 41 ( 2 H , s )、 3 . 89 ( 3 H , s )、 2 . 57 ( 3 H , s )、 1 . 49 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )。

30

## 【 0 3 2 9 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸表題化合物は、 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 9 . 08 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 5 \text{ Hz}$  )、 8 . 33 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、 8 . 25 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 8 \text{ Hz}$  )、 8 . 00 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、 7 . 37 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、 7 . 35 - 7 . 19 ( 2 H , m )、 7 . 12 ~ 6 . 99 ( 2 H , m )、 5 . 40 ~ 5 . 25 ( 1 H , m )、 4 . 43 ( 2 H , s )、 2 . 60 ( 3 H , s )、 1 . 51 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) ;  
MS ( ESI )  $m/z$  442 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、 440 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

40

## 【 0 3 3 0 】

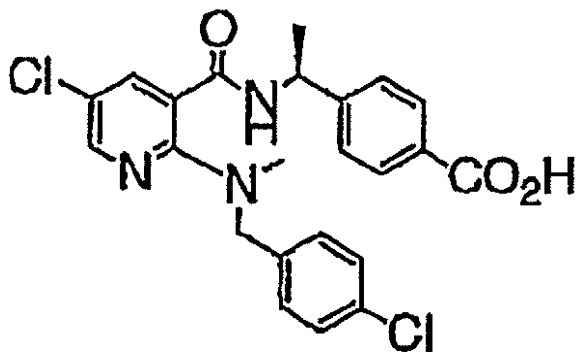
( 実施例 5 1 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

## 【 0 3 3 1 】

50

## 【化 5 4】



10

ステップ 1 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ メチル ( 2 - フェニルエチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 16 のステップ 1 ) および ( 4 - クロロベンジル ) メチルアミンから、実施例 50 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 6 9 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  )、8 . 2 7 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  )、8 . 1 6 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  )、7 . 9 8 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 3 5 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 2 1 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、7 . 0 6 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  )、5 . 3 7 ~ 5 . 2 3 ( 1 H , m )、4 . 3 4 ~ 4 . 2 9 ( 2 H , b r s )、3 . 9 1 ( 3 H , s )、2 . 5 9 ( 3 H , s )、1 . 5 3 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  )。

20

## 【 0 3 3 2 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 7 8 ( 1 H , d ,  $J = 7 . 7 \text{ Hz}$  )、8 . 3 1 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  )、8 . 2 2 ( 1 H , d ,  $J = 2 . 6 \text{ Hz}$  )、8 . 0 6 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  )、7 . 3 9 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 2 \text{ Hz}$  )、7 . 2 4 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、7 . 0 9 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  )、5 . 3 7 ~ 5 . 2 7 ( 1 H , m )、4 . 3 3 ( 2 H , s )、2 . 6 2 ( 3 H , s )、1 . 5 5 ( 3 H , d ,  $J = 7 . 0 \text{ Hz}$  ) ;

30

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  4 5 8 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、4 5 6 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

## 【 0 3 3 3 】

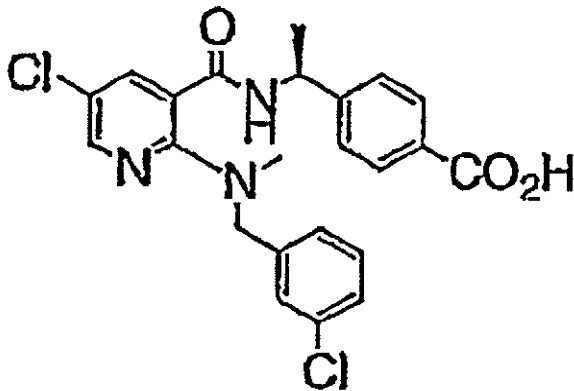
( 実施例 5 2 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

40

## 【 0 3 3 4 】

## 【化 5 5】



10

ステップ 1 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ メチル ( 2 - フェニルエチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 16 のステップ 1 ) および ( 3 - クロロベンジル ) メチルアミンから、実施例 50

20

のステップ 1 に記載の手順に従って調製した：  
 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 67 ( 1 H , d , J = 7 . 7 \text{ Hz } ) 、 8 . 28 ( 1 H , d , J = 2 . 6 \text{ Hz } ) 、 8 . 17 ( 1 H , d , J = 2 . 6 \text{ Hz } ) 、 7 . 96 ( 2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz } ) 、 7 . 35 ( 2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz } ) 、 7 . 29 ~ 7 . 16 ( 3 H , m ) 、 7 . 05 ( 1 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz } ) 、 5 . 40 ~ 5 . 24 ( 1 H , m ) 、 4 . 38 ( 1 H , d , J = 14 . 1 \text{ Hz } ) 、 4 . 31 ( 1 H , d , J = 14 . 1 \text{ Hz } ) 、 3 . 90 ( 3 H , s ) 、 2 . 58 ( 3 H , s ) 、 1 . 53 ( 3 H , d , J = 7 . 0 \text{ Hz } ) 。

## 【 0 3 3 5 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した：

30

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 76 ( 1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz } ) 、 8 . 31 ( 1 H , d , J = 2 . 6 \text{ Hz } ) 、 8 . 22 ( 1 H , d , J = 2 . 6 \text{ Hz } ) 、 8 . 04 ( 2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz } ) 、 7 . 40 ( 2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz } ) 、 7 . 32 ~ 7 . 18 ( 3 H , m ) 、 7 . 07 ( 1 H , d , J = 7 . 2 \text{ Hz } ) 、 5 . 39 ~ 5 . 26 ( 1 H , m ) 、 4 . 39 ( 1 H , d , J = 14 . 3 \text{ Hz } ) 、 4 . 34 ( 1 H , d , J = 14 . 3 \text{ Hz } ) 、 2 . 60 ( 3 H , s ) 、 1 . 55 ( 3 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz } ) ；

40

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  458 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  、 456 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$  。

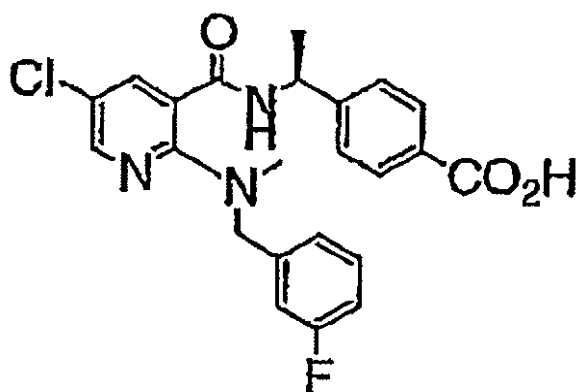
## 【 0 3 3 6 】

( 実施例 53 )

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

## 【 0 3 3 7 】

## 【化56】



10

ステップ1. 4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [メチル ( 2 - フェニルエチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (実施例16のステップ1) および ( 3 - フルオロベンジル ) メチルアミンから、実施例50のステップ1に記載の手順に従って調製した：

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.67 ( 1H, d,  $J = 7.6\text{ Hz}$  )、8.29 ( 1H, d,  $J = 2.3\text{ Hz}$  )、8.20 ~ 8.15 ( 1H, m )、7.98 ( 2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$  )、7.36 ( 2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$  )、7.24 ( 1H, dd,  $J = 7.4, 13.8\text{ Hz}$  )、7.03 ~ 6.86 ( 3H, m )、5.40 ~ 5.25 ( 1H, m )、4.40 ( 1H, d,  $J = 14.3\text{ Hz}$  )、4.34 ( 1H, d,  $J = 14.3\text{ Hz}$  )、3.90 ( 3H, s )、2.60 ( 3H, s )、1.53 ( 3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$  )。

## 【0338】

ステップ2. 4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

30

表題化合物は、4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル (ステップ1) から、実施例8のステップ6に記載の手順に従って調製した：

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.76 ( 1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$  )、8.31 ( 1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$  )、8.21 ( 1H, d,  $J = 2.6\text{ Hz}$  )、8.04 ( 2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$  )、7.39 ( 2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$  )、7.32 ~ 7.20 ( 1H, m )、7.03 ~ 6.88 ( 3H, m )、5.40 ~ 5.28 ( 1H, m )、4.37 ( 2H, s )、2.62 ( 3H, s )、1.55 ( 3H, d,  $J = 7.0\text{ Hz}$  )；

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  442 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>、440 (  $\text{M} - \text{H}$  )<sup>-</sup>。

40

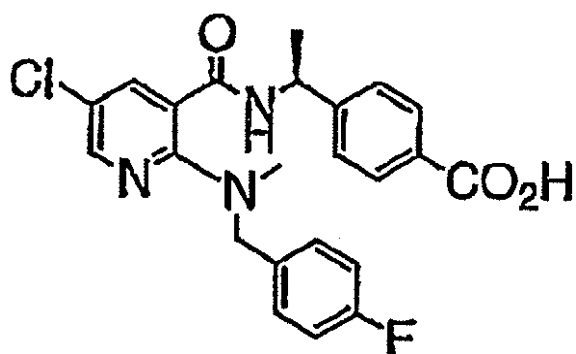
## 【0339】

(実施例54)

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) (メチル) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

## 【0340】

## 【化 5 7】



10

ステップ 1 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ メチル ( 2 - フェニルエチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( 実施例 16 のステップ 1 ) および ( 4 - フルオロベンジル ) メチルアミンから、実施例 50 のステップ 1 に記載の手順に従って調製した :

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 9 9 ( 1 H , d , J = 7 . 9 H z ) 、 8 . 3 0 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) 、 8 . 2 1 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) 、 7 . 9 3 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 3 3 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 3 0 ~ 7 . 1 6 ( 2 H , m ) 、 7 . 1 0 ~ 6 . 9 6 ( 2 H , m ) 、 5 . 4 0 ~ 5 . 2 0 ( 1 H , m ) 、 4 . 4 1 ( 2 H , s ) 、 3 . 8 9 ( 3 H , s ) 、 2 . 5 7 ( 3 H , s ) 、 1 . 4 9 ( 3 H , d , J = 7 . 0 H z ) 。

## 【 0 3 4 1 】

ステップ 2 . 4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸

30

表題化合物は、4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸メチル ( ステップ 1 ) から、実施例 8 のステップ 6 に記載の手順に従って調製した :

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 8 9 ( 1 H , d , J = 7 . 5 H z ) 、 8 . 3 2 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) 、 8 . 2 3 ( 1 H , d , J = 2 . 6 H z ) 、 8 . 0 5 ( 2 H , d , J = 8 . 1 H z ) 、 7 . 3 8 ( 2 H , d , J = 8 . 3 H z ) 、 7 . 1 8 ~ 7 . 0 8 ( 2 H , m ) 、 7 . 0 2 ~ 6 . 9 0 ( 2 H , m ) 、 5 . 3 8 ~ 5 . 2 6 ( 1 H , m ) 、 4 . 3 3 ( 2 H , s ) 、 2 . 6 1 ( 3 H , s ) 、 1 . 5 4 ( 3 H , d , J = 7 . 0 H z ) ;

$\text{MS}$  (  $\text{ESI}$  )  $m/z$  442 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  、 440 (  $\text{M} - \text{H}$  )  $^-$  。

40

## 【 0 3 4 2 】

## 実験例

ヒト  $\text{EP}_4$  形質導入体における cAMP アッセイは、上述の方法を用いて行った。これらの試験の結果を、表 1 に要約する。

## 【 0 3 4 3 】



【表 2 - 1】

表 1. ヒトEP<sub>4</sub>形質移入体における cAMP アッセイの結果

化合物	cAMP IC <sub>50</sub> (nM)
実施例1 4-([5-クロロ-2-(2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]アミノ)メチル]安息香酸	149
実施例2 4-([5-クロロ-2-[2-(2-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル] 安息香酸	108
実施例3 4-([5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル] 安息香酸	126
実施例4 4-([5-クロロ-2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル] 安息香酸	107
実施例5 4-([5-クロロ-2-(シクロヘキシルオキシ)ベンゾイル}アミノ)メチル]安息香酸	270
実施例6 4-([5-クロロ-2-[(4-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル]安息香酸	441
実施例7 4-([5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)メチル] 安息香酸	62
実施例8 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	98
実施例9 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル]安息香酸	240
実施例10 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-[2-(2-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	48
実施例11 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	20
実施例12 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-[2-(4-メチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	21
実施例13 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-(シクロヘキシルオキシ)ベンゾイル]アミノ)エチル] 安息香酸	35
実施例14 4-[(1S)-1-([5-クロロ-2-(3-メチルブトキシ)ベンゾイル]アミノ)エチル]安息香酸	41

【表 2 - 2】

実施例15 4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル}安息香酸	78	
実施例16 4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[メチル(2-フェニルエチル)アミノ]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル}安息香酸	350	
実施例17 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(シス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル]アミノ)エチル]安息香酸	510	10
実施例18 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(トランス-4-メチルシクロヘキシル)オキシ]ベンゾイル]アミノ)エチル]安息香酸	260	
実施例19 4-{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[2-(2-メチルフェニル)エトキシ]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル}安息香酸	130	
実施例20 4-((1S)-1-[[5-クロロ-2-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸	510	20
実施例21 4-((1S)-1-[[5-クロロ-2-(2-イソプロポキシエトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸	200	
実施例22 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(2-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸	13	
実施例23 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(3-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸	22	30
実施例24 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(4-クロロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸	29	
実施例25 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸	46	
実施例26 4-((1S)-1-[[5-クロロ-2-(2-フェノキシエトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸	62	40
実施例27 4-((1S)-1-[[5-クロロ-2-(2-メトキシ-2-フェニルエトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)安息香酸	140	
実施例28 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェノキシ)エトキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸	210	

【表 2 - 3】

実施例29 4-((1S)-1-{{5-クロロ-2-(シクロブチルメトキシ)ベンゾイル}アミノ}エチル) 安息香酸	30	
実施例30 4-{{(1S)-1-[(5-クロロ-2-イソブトキシベンゾイル)アミノ]エチル}安息香酸	140	
実施例31 4-[(1S)-1-({[5-クロロ-2-(3-メチルブトキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ) エチル]安息香酸	140	10
実施例32 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(2,5-ジフルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	50	
実施例33 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	63	
実施例34 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	41	20
実施例35 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(2,4-ジフルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	110	
実施例36 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(2-フルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル] 安息香酸	170	
実施例37 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(3,5-ジフルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	78	30
実施例38 4-((1S)-1-{{2-(ベンジルオキシ)-5-クロロベンゾイル}アミノ}エチル)安息香酸	75	
実施例39 4-{{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(2-クロロベンジル)オキシ]ピリジン-3-イル}カルボニル) アミノ]エチル}安息香酸	76	
実施例40 4-{{(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(4-クロロベンジル)オキシ]ピリジン-3-イル}カルボニル) アミノ]エチル}安息香酸	72	
実施例41 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(2-シアノベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル] 安息香酸	39	40
実施例42 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エトキシ]ベンゾイル} アミノ)エチル]安息香酸	467	
実施例43 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(3-フルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル}アミノ)エチル] 安息香酸	140	

【表 2 - 4】

実施例44 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾイル} アミノ)エチル]安息香酸	130	
実施例45 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル} アミノ)エチル]安息香酸	65	
実施例46 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ]ベンゾイル} アミノ)エチル]安息香酸	55	10
実施例47 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-[(3-クロロピリジン-2-イル)メトキシ]ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	480	
実施例48 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(2-クロロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸	100	
実施例49 4-[(1S)-1-({5-クロロ-2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)ベンゾイル}アミノ) エチル]安息香酸	360	20
実施例50 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(2-フルオロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸	120	
実施例51 4-[(1S)-1-[(5-Cクロロ-2-[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸	25	
実施例52 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(3-クロロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸	65	30
実施例53 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(3-フルオロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸	180	
実施例54 4-[(1S)-1-[(5-クロロ-2-[(4-フルオロベンジル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル} カルボニル)アミノ]エチル}安息香酸	110	

IC<sub>50</sub> : リガンドの量を50%減少させるのに必要な個々の化合物の濃度。

40

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年12月20日(2005.12.20)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

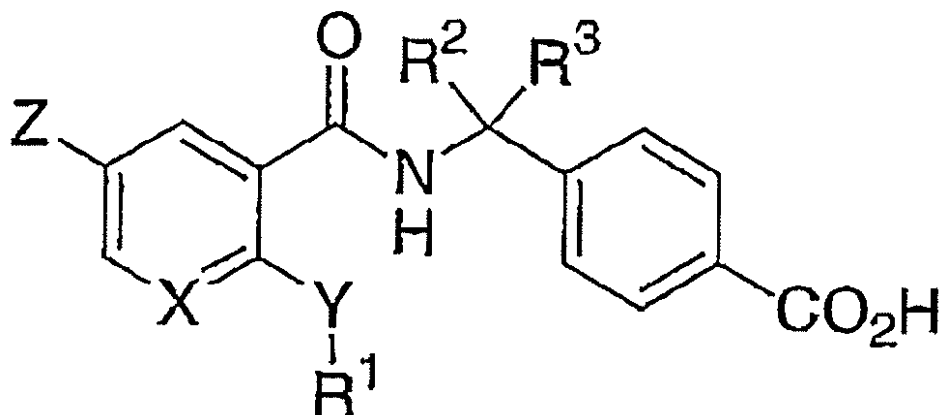
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための式 (I) の化合物、  
【化 1】



(I)

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるこれらの塩の使用

[式中、Xは、-CH-または窒素原子を表し、

Yは、NR<sup>4</sup>、酸素原子またはイオウ原子を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

Zは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>1</sup>は、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、トリフルオロメチル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、複素環基およびヘテロアリール基から独立して選択される1～2個の基で置換されているもよい1～6個の炭素原子を有するアルキル基；1～3個の炭素原子を有するアルキル基で置換されているもよい3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基；または複素環基を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を独立して表すか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>基は一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成し、

前記ヘテロアリール基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員芳香族環系であり、

前記複素環基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員飽和環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基、フェノキシ基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

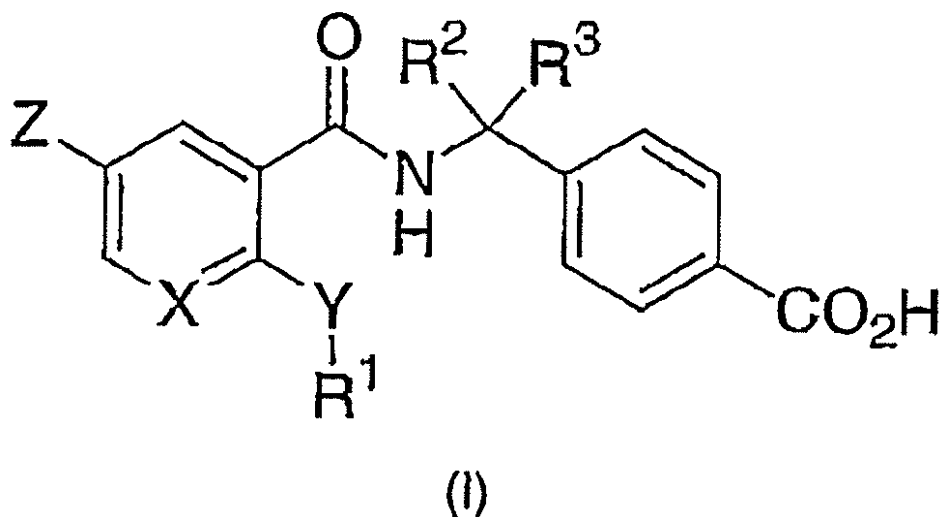
前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、2～4個の炭素原子を有するアルケニル基、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、ニト

口基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基および1～6個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニル基からなる群から選択される]。

【請求項2】

式(I)の化合物、

【化1】



もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩

[式中、Xは、-CH-または窒素原子を表し、

Yは、NR<sup>4</sup>、酸素原子またはイオウ原子を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

Zは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>1</sup>は、トリフルオロメチル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、複素環基およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基；1～3個の炭素原子を有するアルキル基で置換されていてもよい3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基；または複素環基を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を独立して表すか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>基は一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成し、

前記ヘテロアリアル基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員芳香族環系であり、

前記複素環基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員飽和環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基、フェノキシ基および前記ヘテロアリアル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキ

シ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、2～4個の炭素原子を有するアルケニル基、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基および1～6個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニル基からなる群から選択される]。

【請求項3】

Xが、窒素原子を表す請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Xが、-CH-を表す請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

Yが、NR<sup>4</sup>または酸素原子を表し、

R<sup>4</sup>が、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項2から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Yが、酸素原子を表す請求項2から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Zが、ハロゲン原子を表す請求項2から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup>が、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、

前記ヘテロアリアル基が、1～2個の環窒素ヘテロ原子または1もしくは2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基および前記ヘテロアリアル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基が、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基および2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基からなる群から選択される請求項2から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、4～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基およびフェノキシ基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

前記フェニル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択される請求項2から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>1</sup>が、ペンチル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、フェノキシエチル基またはシクロブチルメチル基を表し、

前記フェニル基が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基およびメチル基から独立して選択される1～2個の基によって置換される請求項2から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項2から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>2</sup> が水素原子を表し、R<sup>3</sup> がメチル基を表す請求項2から11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - フェノキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [(1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - { (1S) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ]



〕ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;  
4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ  
] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ; および  
4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エ  
トキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩から選択される請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 15】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 16】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための方法であって、治療有効量の請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 17】

薬剤としての請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩の使用。

【請求項 18】

請求項 2 から 13 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物と別の薬理学的活性剤の組合せ。

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 2 月 15 日 (2007.2.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

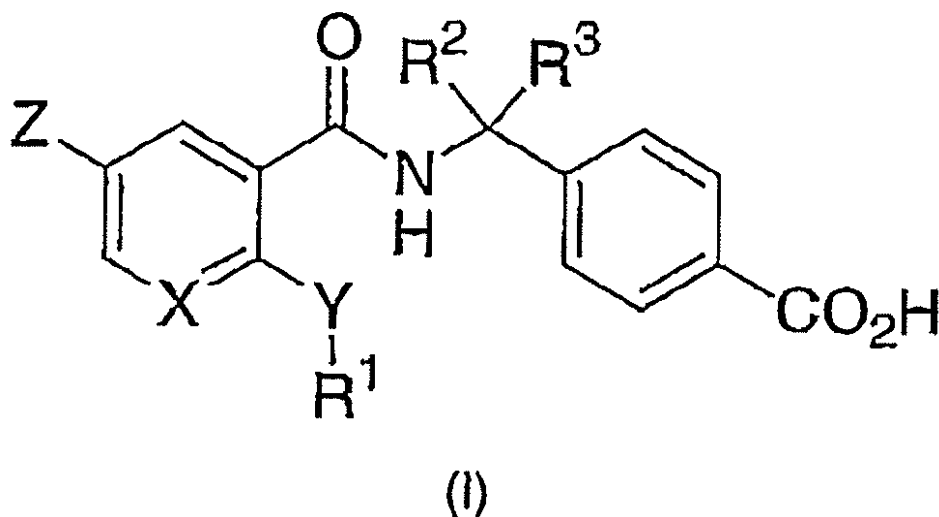
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) の化合物、

## 【化1】



もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩

[式中、Xは、-CH-または窒素原子を表し、

Yは、NR<sup>4</sup>、酸素原子またはイオウ原子を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

Zは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>1</sup>は、トリフルオロメチル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、複素環基およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基；1～3個の炭素原子を有するアルキル基で置換されていてもよい3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基；または複素環基を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を独立して表すか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>基は一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成し、

前記ヘテロアリアル基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員芳香族環系であり、

前記複素環基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員飽和環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基、フェノキシ基および前記ヘテロアリアル基は、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、2～4個の炭素原子を有するアルケニル基、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子

を有するアルキルスルホニルアミノ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基および1～6個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニル基からなる群から選択される]。

【請求項2】

Xが、窒素原子を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、-CH-を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Yが、NR<sup>4</sup>または酸素原子を表し、

R<sup>4</sup>が、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Yが、酸素原子を表す請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Zが、ハロゲン原子を表す請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>1</sup>が、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、およびヘテロアリアル基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、

前記ヘテロアリアル基が、1～2個の環窒素ヘテロ原子または1もしくは2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、

R<sup>1</sup>の定義において言及される前記フェニル基および前記ヘテロアリアル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基が、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基および2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基からなる群から選択される請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup>が、4～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基およびフェノキシ基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

前記フェニル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択される請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、ペンチル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、フェノキシエチル基またはシクロブチルメチル基を表し、

前記フェニル基が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基およびメチル基から独立して選択される1～2個の基によって置換される請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>2</sup>が水素原子を表し、R<sup>3</sup>がメチル基を表す請求項1から10のいずれか一項に記載

の化合物。

【請求項 1 2】

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロブチルメトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( シクロヘキシルオキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - シアノベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - フェノキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸 ;

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ; および

4 - [ ( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 14】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容できるそのような化合物のエステル、または薬学的に許容できるそれらの塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 15】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物と別の薬理的活性剤の組合せ。

## 【手続補正書】

【提出日】平成19年9月28日(2007.9.28)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

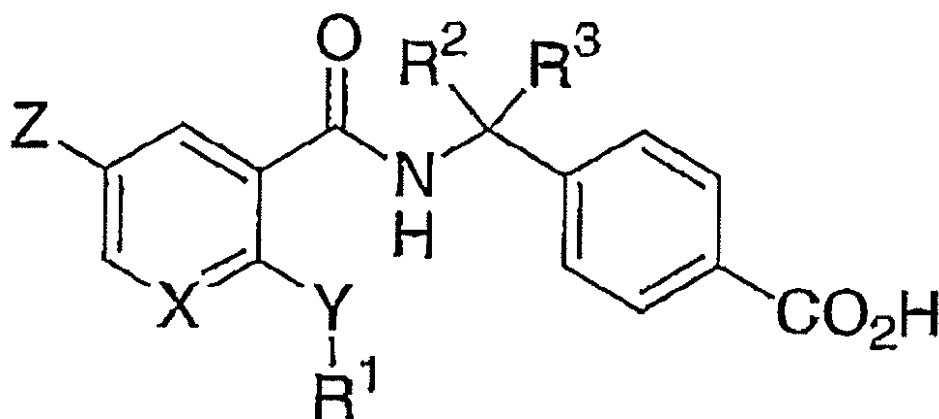
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



(I)

または薬学的に許容できるそのような化合物の塩

[式中、Xは、-CH-または窒素原子を表し、

Yは、NR<sup>4</sup>、酸素原子またはイオウ原子を表し、

R<sup>4</sup>は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

Zは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R<sup>1</sup>は、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基、トリフルオロメチル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フ

フェニル基、フェノキシ基、複素環基およびヘテロアリール基から独立して選択される1～2個の基で置換されていてもよい1～6個の炭素原子を有するアルキル基；1～3個の炭素原子を有するアルキル基で置換されていてもよい3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基；または複素環基を表し、

$R^2$  および  $R^3$  は、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を独立して表すか、あるいは  $R^2$  および  $R^3$  基は一緒に、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成し、

前記ヘテロアリール基は、1～4個の環窒素ヘテロ原子または0～2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する4～7員芳香族環系であり、

前記複素環基は、ピペリジル、ピペリジノ、ピロリジニル、ピロリジノ、テトラヒドロフラニル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノまたはテトラヒドロピラニルであり、

$R^1$  の定義において言及される前記フェニル基、フェノキシ基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、あるいは置換基 からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、2～4個の炭素原子を有するアルケニル基、2～4個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノ基、アミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基および1～6個の炭素原子を有するモノまたはジアルキルアミノカルボニル基からなる群から選択される]。

【請求項2】

Xが、窒素原子を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、-CH-を表す請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Yが、 $NR^4$  または酸素原子を表し、

$R^4$  が、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Yが、酸素原子を表す請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Zが、ハロゲン原子を表す請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

$R^1$  が、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、およびヘテロアリール基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、

前記ヘテロアリール基が、1～2個の環窒素ヘテロ原子または1もしくは2個の窒素環ヘテロ原子および1個の酸素もしくは1個のイオウ環ヘテロ原子を有する5～6員芳香族環系であり、

$R^1$  の定義において言及される前記フェニル基および前記ヘテロアリール基が、非置換であるか、あるいは置換基 からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基が、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、アルコキシおよびアルキル基に1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基および2～5個の炭素原子を有するアルカノイル基からなる群から選択される請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup>が、4～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フェニル基およびフェノキシ基から独立して選択される1～2個の基で置換される1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表し、

前記フェニル基が、非置換であるか、あるいは置換基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基によって置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～2個の炭素原子を有するアルキル基およびシアノ基からなる群から選択される請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>1</sup>が、ペンチル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、フェノキシエチル基またはシクロブチルメチル基を表し、

前記フェニル基が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基およびメチル基から独立して選択される1～2個の基によって置換される請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、水素原子または1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>2</sup>が水素原子を表し、R<sup>3</sup>がメチル基を表す請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ (2 - クロロベンジル) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - (2 - メチルフェニル) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ (3 - クロロベンジル) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ (4 - クロロベンジル) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - (シクロブチルメトキシ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - ( (1S) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - (シクロヘキシルオキシ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ (2 - シアノベンジル) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ (4 - フルオロベンジル) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸 ;

4 - [ (1S) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ (2, 5 - ジフルオロベンジル) オキシ ]

]ベンゾイル}アミノ)エチル]安息香酸；

4 - [( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 - メチルフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) メチル ] 安息香酸；

4 - [( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸；

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 5 - クロロ - 2 - ( 2 - フェノキシエトキシ ) ベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸；

4 - [( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸；

4 - [( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸；

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸；

4 - ( ( 1 S ) - 1 - { [ 2 - ( ベンジルオキシ ) - 5 - クロロベンゾイル ] アミノ } エチル ) 安息香酸；

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸；

4 - { ( 1 S ) - 1 - [ ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エトキシ ] ピリジン - 3 - イル } カルボニル ) アミノ ] エチル } 安息香酸；

4 - [( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) オキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸；および

4 - [( 1 S ) - 1 - ( { 5 - クロロ - 2 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エトキシ ] ベンゾイル } アミノ ) エチル ] 安息香酸；または薬学的に許容できるそのような化合物の塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるそのような化合物の塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

哺乳類対象においてプロスタグランジンによって媒介される疾患状態の治療のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容できるそのような化合物の塩、および適当な薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物と別の薬理学的活性剤の組合せを含む医薬組成物。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2005/001135

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	C07C235/60 A61K31/166	C07D213/82 A61K31/44
	C07D309/06 A61K31/351	C07D213/89 A61K31/341
	C07D307/12 A61P29/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/20371 A (MERCK FROSST CANADA & CO; BELLEY, MICHEL; LACHANCE, NICHOLAS; LABELLE,) 13 April 2000 (2000-04-13) cited in the application claims 1-18; page 37, lines 6-page 40, line 9	1-18
X	DE 25 00 157 A1 (HOECHST AG; HOECHST AG, 6230 FRANKFURT, DE) 22 July 1976 (1976-07-22) cited in the application page 9, line 16-page 11, line 11; page 14, line 23 and 24; page 15, line 1 and 2	1-13, 16, 18
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 October 2005		12/10/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Grammenoudi, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IB2005/001135

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MEYER M ET AL: "STRUCTURAL REQUIREMENTS OF SULPHONYLUREAS AND ANALOGUES FOR INTERACTION WITH SULPHONYLUREA RECEPTOR SUBTYPES" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 128, 1999, pages 27-34, XP009054119 ISSN: 0007-1188 page 28, Fig. 1, compound Xiii -----	1-13,16, 18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2005/001135**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 15, 16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/001135

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0020371	A	13-04-2000	AU 753067 B2	10-10-2002
			AU 6072999 A	26-04-2000
			CA 2346443 A1	13-04-2000
			EP 1119542 A1	01-08-2001
			JP 2002526517 T	20-08-2002
DE 2500157	A1	22-07-1976	AT 347922 B	25-01-1979
			AT 1876 A	15-06-1978
			AU 501010 B2	07-06-1979
			AU 8796475 A	07-07-1977
			BE 837311 A1	05-07-1976
			CA 1064933 A1	23-10-1979
			CH 619209 A5	15-09-1980
			DK 276 A	04-07-1976
			EG 12067 A	31-12-1978
			ES 443910 A1	16-04-1977
			FI 753721 A	04-07-1976
			FR 2296407 A1	30-07-1976
			GB 1538482 A	17-01-1979
			HU 174325 B	28-12-1979
			IE 42391 B1	30-07-1980
			IL 48749 A	30-09-1979
			IT 1052091 B	20-06-1981
			JP 51131846 A	16-11-1976
			LU 74129 A1	11-11-1976
			NL 7515129 A	06-07-1976
			NO 760003 A	06-07-1976
PT 64670 A	01-05-1976			
SE 7600012 A	05-07-1976			
US 4221815 A	09-09-1980			
ZA 7600007 A	29-12-1976			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/275 (2006.01)	A 6 1 K 31/275	4 C 2 0 6
C 0 7 D 309/06 (2006.01)	C 0 7 D 309/06	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
C 0 7 D 261/18 (2006.01)	C 0 7 D 261/18	
C 0 7 D 213/61 (2006.01)	C 0 7 D 213/61	
C 0 7 D 307/12 (2006.01)	C 0 7 D 307/12	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	1 0 1
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
	A 6 1 P 5/18	

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

(72) 発明者 松元 由香里  
日本国 470-2393 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・グローバル・リサーチ  
・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 山岸 竜也  
日本国 470-2393 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・グローバル・リサーチ  
・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 奥村 祥征  
日本国 470-2393 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・グローバル・リサーチ  
・アンド・デベロップメント内

(72) 発明者 中尾 一成  
日本国 470-2393 愛知県知多郡武豊町字五号地2 ファイザー・グローバル・リサーチ  
・アンド・デベロップメント内

Fターム(参考) 4C037 CA08

4C055	AA01	BA02	BA17	BA53	BB02	BB04	BB07	BB11	CA02	CA03
	CA39	CA58	CB02	CB11	DA01					
4C056	AA01	AB01	AC01	AD01	AE03	AF05	FA08	FB01	FC01	
4C062	AA06									
4C086	AA01	AA02	AA03	BA03	BA07	BC17	BC67	MA01	MA04	NA14
	ZA08	ZA33	ZA59	ZA67	ZA68	ZA83	ZA89	ZA96	ZA97	ZB07
	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	ZC42					
4C206	AA01	AA02	AA03	GA07	GA28	HA14	MA01	MA04	NA14	ZA08
	ZA33	ZA59	ZA67	ZA68	ZA83	ZA89	ZA96	ZA97	ZB07	ZB11
	ZB13	ZB15	ZB26	ZC42						
4H006	AA01	AA03	AB20	BM30	BM72	BP30	BP50	BS30	BV72	QN30