

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6199406号
(P6199406)

(45) 発行日 平成29年9月20日(2017.9.20)

(24) 登録日 平成29年9月1日(2017.9.1)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C O 7 D 213/74	C S P
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	

請求項の数 20 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-541907 (P2015-541907)
(86) (22) 出願日	平成25年11月8日(2013.11.8)
(65) 公表番号	特表2015-536987 (P2015-536987A)
(43) 公表日	平成27年12月24日(2015.12.24)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/069024
(87) 国際公開番号	W02014/074761
(87) 国際公開日	平成26年5月15日(2014.5.15)
審査請求日	平成28年10月17日(2016.10.17)
(31) 優先権主張番号	3480/DEL/2012
(32) 優先日	平成24年11月9日(2012.11.9)
(33) 優先権主張国	インド(IN)

(73) 特許権者	591002957 グラクソスミスクライン・リミテッド・ライ アビリティ・カンパニー GlaxoSmithKline LLC アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン グトン、コーポレーション、サービス、カ ンパニー、センタービル、ロード、271 1、スウィート、400
(74) 代理人	100091982 弁理士 永井 浩之
(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(74) 代理人	100082991 弁理士 佐藤 泰和

最終頁に続く

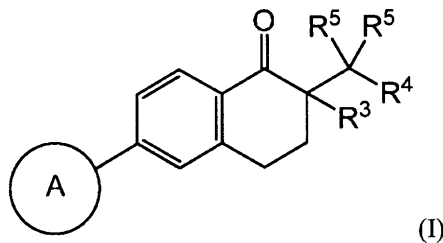
(54) 【発明の名称】 ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤としての新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

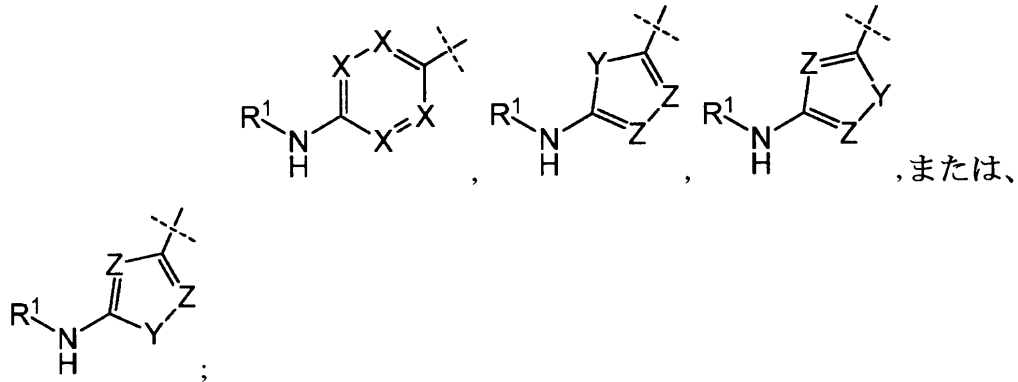
下記式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩:

【化1】



(式中、Aは下記を表し:

【化2】



10

各Xは独立して、CH、CR²、またはNであり、ただし、少なくとも1つのXがCHであり、かつ最大で2つのXがNであり、

Yは、O、S、またはNR⁶であり、

各Zは独立して、CH、CR²、またはNであり、

R¹は、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-で置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および-OR⁶から独立して

20

各R²は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、および-OR⁶からなる群から独立して選択され、

R³は、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、または(C₁-C₄)アルコキシであり、

R⁴は、-CH₂C(O)OHまたは-C(O)OR⁶であり、

各R⁵は独立して、水素または-CH₃であり、かつ

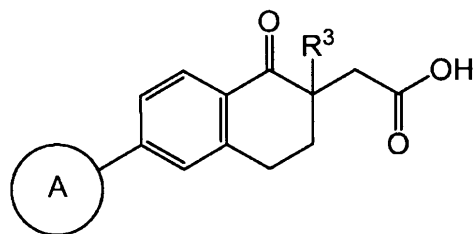
各R⁶は独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または5員もしくは6員ヘテロアリールである)。

【請求項2】

30

下記式(II)により表される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩

【化3】

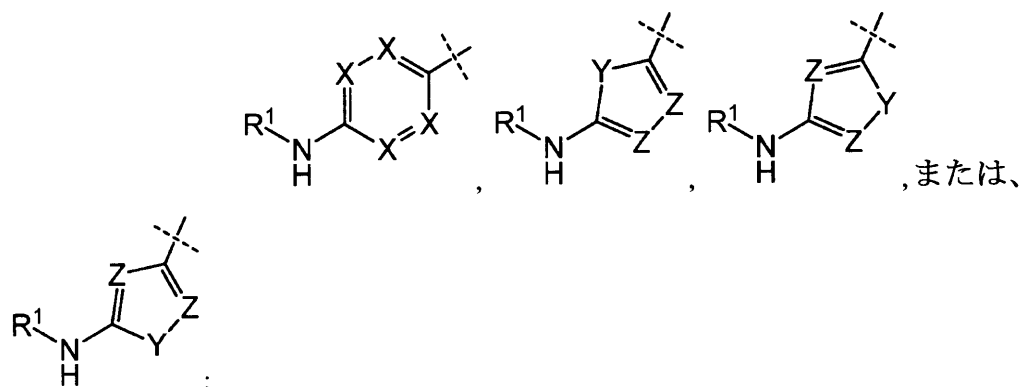


(II)

40

(式中、Aは下記を表し：

【化4】



10

各 X は独立して、CH、CR²、または N であり、ただし、少なくとも 1 つの X は CH であり、かつ最大で 2 つの X が N であり、

Y は、O、S、または NR⁶ であり、

各 Z は独立して、CH、CR²、または N であり、

R¹ は、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、これは -O(C₁-C₂)アルキルO- で置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および -OR⁶ から独立して

20

各 R² は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、および -OR⁶ からなる群から独立して選択され、

R³ は、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、または (C₁-C₄)アルコキシであり、かつ

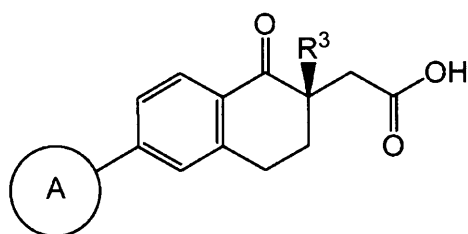
各 R⁶ は独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールである)。

【請求項3】

下記式 (III) により表される、請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩：

30

【化5】



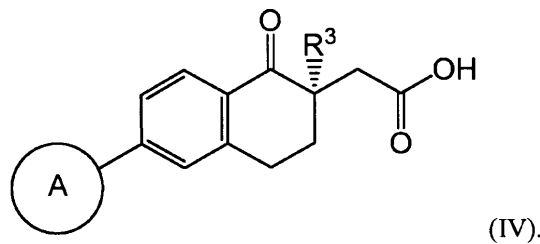
(III).

【請求項4】

下記式 (IV) により表される、請求項 2 に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩：

40

【化6】

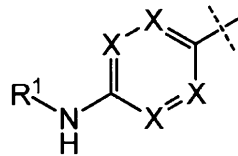


【請求項5】

10

Aが下記を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩：

【化7】



【請求項6】

20

各Xが独立してCHまたはNであり、ただし最大で2つのXがNである、請求項5に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

R³が(C₁-C₄)アルキルまたはハロ(C₁-C₄)アルキルである、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

R³がハロ(C₁-C₄)アルキルである、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

R¹が、-O(C₁-C₂)アルキルO-で、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)アルコキシから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項10】

R¹がフラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルであり、これはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)アルコキシから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項11】

R¹がフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-により置換されていてもよく、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、およびハロ(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

R³が(C₁-C₄)アルキルまたはハロ(C₁-C₄)アルキルである、請求項6に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

R¹が、-O(C₁-C₂)アルキルO-により置換されていてもよく、またはハロゲ

50

ン、(C₁ - C₄)アルキル、およびハロ(C₁ - C₄)アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、請求項11に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

R¹が、ハロゲン、(C₁ - C₄)アルキル、およびハロ(C₁ - C₄)アルキルから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいピリジニルである、請求項11に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

【請求項14】

R³が -CH₂CF₃ である、請求項12に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項15】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (5 - (4 - クロロフェニルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

20

2 - (2 - エチル - 1 - オキソ - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (5 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (1 - オキソ - 6 - (5 - (p - トリルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (5 - (3, 4 - ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

30

2 - (6 - (5 - (3 - クロロフェニルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ピラジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

40

2 - (6 - (5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ)ピラジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (5 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ)ピラジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ)ピラジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

50

2 - (6 - (6 - (3 - クロロフェニルアミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ
- 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ)ピリダジン - 3 - イル) -
1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (6 - (6 - (ト
リフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ)ピリダジン - 3 - イル)
- 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒド
ロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

2 - (6 - (2 - (3 - クロロフェニルアミノ)チアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ
- 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - イル) 酢酸、または

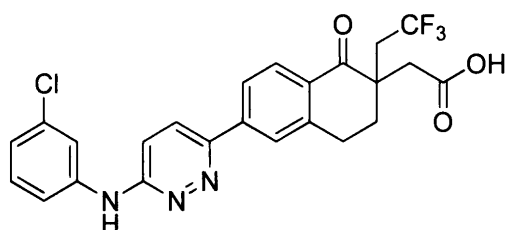
2 - (1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (2 - (6 - (ト
リフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)チアゾール - 5 - イル) - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸、

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

下記化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物：

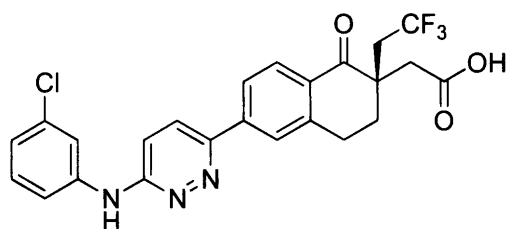
【化 8】



【請求項 17】

下記化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 16 に記載の化合物：

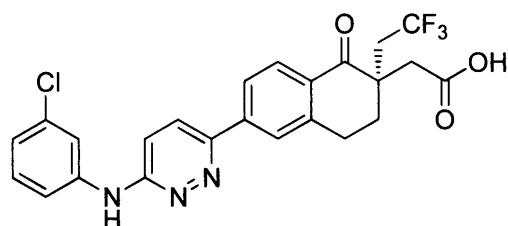
【化 9】



【請求項 18】

下記化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 16 に記載の化合物：

【化 10】



【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 20】

座瘡の治療に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

技術分野

本発明は、アシル補酵素 A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 (D G A T - 1) の阻害剤である新規化合物、それらを含む医薬組成物、それらの製造のための方法、ならびに限定されるものではないが、肥満症、肥満関連障害、遺伝性 (1 型、5 型高脂血症) および限定されるものではないが、脂肪異常症、甲状腺機能低下症、投薬 (遮断薬、チアジド、エストロゲン、グルココルチコイド、移植片) および他の要因 (妊娠、アルコール摂取) により引き起こされる後天型の高トリグリセリド血症または高リポタンパク質血症関連障害、高リポタンパク質血症、カイロミクロン血症、異脂肪血症、非アルコール性脂肪性肝炎、糖尿病、インスリン抵抗性、代謝症候群、心血管転帰、アンギナ、毛髪過多症 (多毛症に関連する症候群を含む)、ネフローゼ症候群、心筋、腎臓および肝臓線維症などの線維症、C 型肝炎ウイルス感染および座瘡またはその他の皮膚障害を含む、D G A T - 1 機能不全に関連するかまたは D G A T - 1 活性の調節が治療利益を持ち得る疾患の予防または治療のための療法における、それらの単独使用または体重管理療法もしくは他のトリグリセリド低下療法との併用に関する。

【0002】

背景技術

肥満症は、世界中の多くの国々において人々の間で流行的割合に達しつつある病態である。肥満症は、生命活動および生活様式を乱す他の疾患または病態とも関連する、またはそれらを誘発する病態である。肥満症は、糖尿病、高血圧症、および動脈硬化症などの他のおよび病態の重大なリスク因子として認識されている。肥満症のために増加した体重は、膝関節などの関節に負荷をかけ、関節炎、疼痛、および硬直をもたらすことが知られている。

【0003】

過食および肥満症が、一般集団においてこのような問題になったので、今や多くの人々が減量すること、体重を減らすこと、そして健康的な体重および望ましい生活様式を維持することに関心を持っている。肥満症を治療する一つの取り組み方は、食物摂取および / または高脂血症を低減することである。トリグリセリドの蓄積を防止するために開発された分子が、肥満症を軽減するだけでなく、糖尿病の進行の原因となる第 1 の要因であるインスリン抵抗性を軽減するという付加的な有益効果も有することが示唆されている。

【0004】

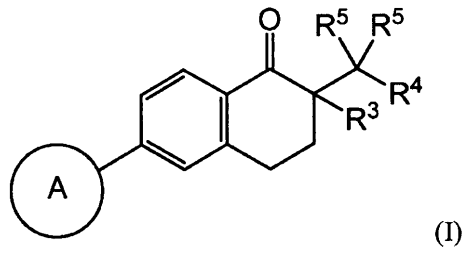
アシル補酵素 A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 (D G A T - 1) は、哺乳動物のトリグリセリド合成における最終段階を触媒する 2 種の既知の D G A T 酵素の 1 つである。D G A T - 1 は、糖尿病およびインスリン抵抗性の両方の進行に関わる酵素である。D G A T - 1 欠損マウスの研究により、D G A T - 1 欠損は、インスリン抵抗性および肥満症に対する防御になることが示されている。Chen, H.C. et al., *J Clin Invest.*, 109(8), 1049-1055 (2002) 参照。従って、D G A T - 1 の阻害剤は、代謝障害、例えば、肥満症、2 型糖尿病、およびインスリン抵抗性症候群 (または代謝症候群) ならびに他の付随するまたは関連する疾患および病態の治療のために有用であるはずである。

【発明の概要】

【0005】

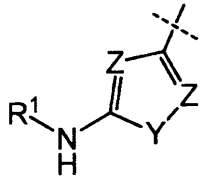
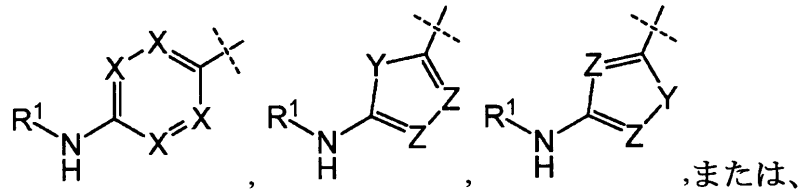
本発明は、下記式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する :

【化1】



(式中、Aは下記を表し：

【化2】



各Xは独立して、CH、CR²、またはNであり、ただし、少なくとも1つのXがCHであり、かつ、最大で2つのXがNであり、

Yは、O、S、またはNR⁶であり、

各Zは独立して、CH、CR²、またはNであり、

R¹は、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-で置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および-OR⁶から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、

各R²は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、および-OR⁶からなる群から独立して選択され、

R³は、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、または(C₁-C₄)アルコキシであり、

R⁴は、-CH₂C(O)OHまたは-C(O)OR⁶であり、

各R⁵は独立して、水素または-CH₃であり、かつ

各R⁶は独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または5員もしくは6員ヘテロアリールである)。

【0006】

本発明はまた、式(I)の化合物と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。

【0007】

本発明はまた、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とするヒトに投与することを含んでなる、肥満症を治療する方法に関する。

【発明の具体的説明】

【0008】

本発明は、上記で定義した式(I)の化合物に関する。

【0009】

10

20

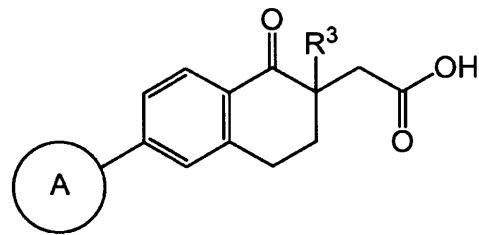
30

40

50

別の実施態様では、本発明はまた、下記式 (II) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

【化 3】

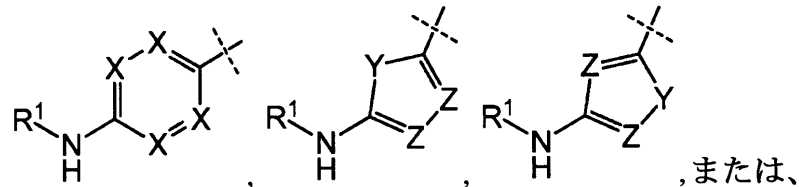


(II)

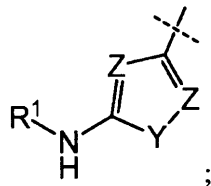
10

(式中、A は下記を表し：

【化 4】



,または,



20

各 X は独立して、CH、CR²、または N であり、ただし、少なくとも 1 つの X は CH であり、かつ、最大で 2 つの X が N であり、

Y は、O、S、または NR⁶ であり、

各 Z は独立して、CH、CR²、または N であり、

R¹ は、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、これは -O(C₁-C₂)アルキルO- で置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および -OR⁶ から独立して選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよく、

30

各 R² は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、および -OR⁶ からなる群から独立して選択され、

R³ は、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、または (C₁-C₄)アルコキシであり、かつ

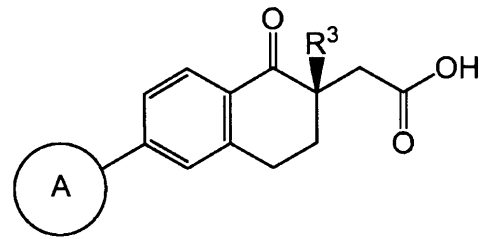
各 R⁶ は独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールである)。

【0010】

40

別の実施態様では、本発明はまた、下記式 (III) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

【化5】

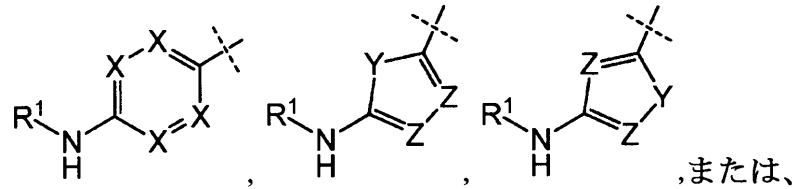


(III)

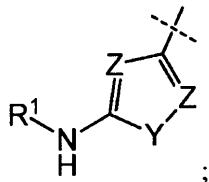
(式中、Aは下記を表し：

10

【化6】



,または、



20

各Xは独立して、CH、CR²、またはNであり、ただし、少なくとも1つのXがCHであり、かつ、最大で2つのXがNであり、

Yは、O、S、またはNR⁶であり、

各Zは独立して、CH、CR²、またはNであり、

R¹は、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-で置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および-OR⁶から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、

30

各R²は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、および-OR⁶からなる群から独立して選択され、

R³は、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、または(C₁-C₄)アルコキシであり、

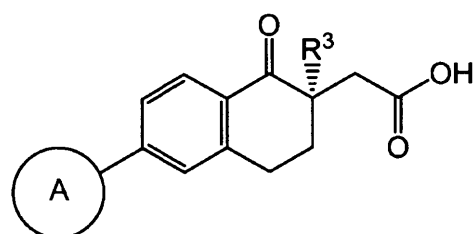
各R⁶は独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または5員もしくは6員ヘテロアリールである)。

【0011】

別の実施態様では、本発明はまた、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する：

40

【化7】

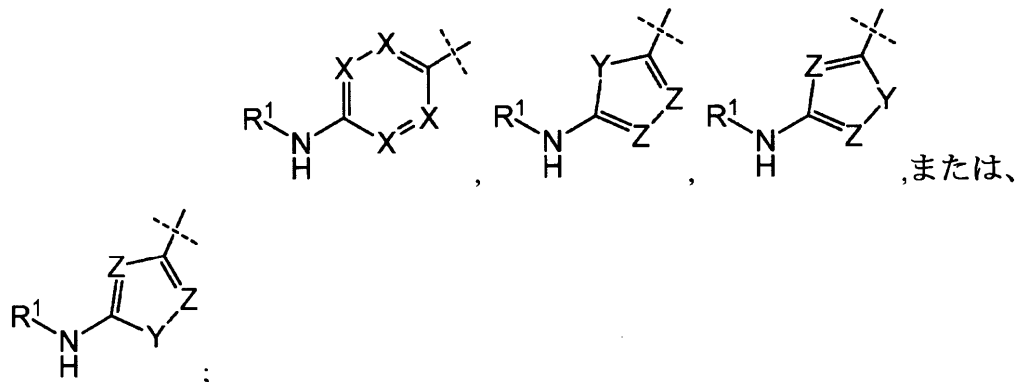


(IV)

50

(式中、Aは下記を表し：

【化8】



10

各Xは独立して、CH、CR²、またはNであり、ただし、少なくとも1つのXがCHであり、かつ、最大で2つのXがNであり、

Yは、O、S、またはNR⁶であり、

各Zは独立して、CH、CR²、またはNであり、

R¹は、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-で置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および-OR⁶から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよく、

20

各R²は、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、および-OR⁶からなる群から独立して選択され、

R³は、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシ、または(C₁-C₄)アルコキシであり、

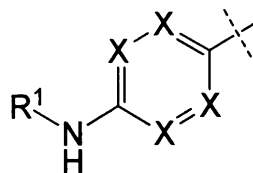
各R⁶は独立して、水素、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、フェニル、または5員もしくは6員ヘテロアリールである)。

【0012】

別の実施態様では、本発明は、Aが

30

【化9】

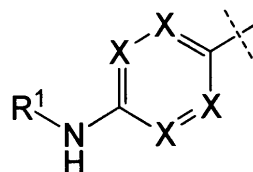


を表し、かつ、各Xが独立してCH、CR²、またはNであり、ただし、少なくとも1つのXがCHであり、かつ、最大で2つのXがNである、式(I)、(II)、(III)

、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

40

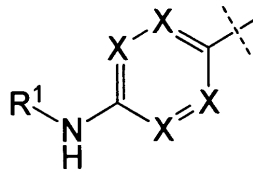
【化10】



を表し、かつ、各Xが独立してCHまたはNであり、ただし、最大で2つのXがNである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

50

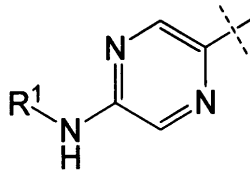
【化 1 1】



を表し、かつ、2つのXがそれぞれ独立してCHであり、残りの2つのXがそれぞれ独立してNである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

10

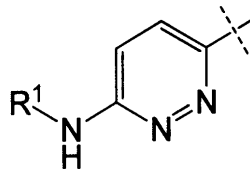
【化 1 2】



を表す、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

【化 1 3】

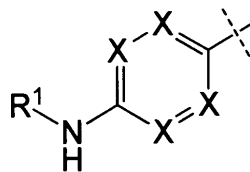
20



を表す、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

【化 1 4】

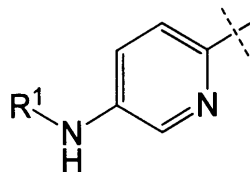
30



を表し、かつ、3つのXがそれぞれ独立してCHであり、残りのXがNである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

【化 1 5】

40

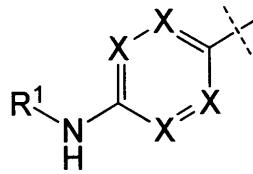


を表す、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0013】

別の実施態様では、本発明は、Aが

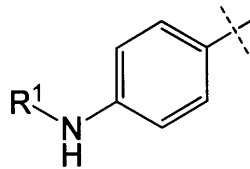
【化 16】



を表し、かつ、各 X が独立して CH または CR^2 であり、ただし、少なくとも 1 つの X が CH である、式 (I)、(II)、(III)、または (IV) の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、A が

10

【化 17】



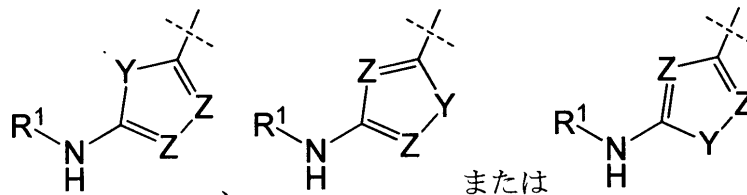
を表す、式 (I)、(II)、(III)、または (IV) の化合物に関する。

【0014】

別の実施態様では、本発明は、A が

20

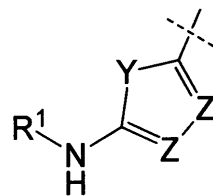
【化 18】



を表し、Y が O、S、または NR^6 であり、かつ、各 Z が独立して CH、 CR^2 、または N である、式 (I)、(II)、(III)、または (IV) の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、A が

30

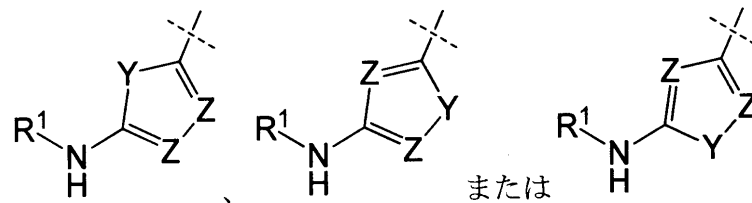
【化 19】



を表し、Y が O、S、または NR^6 であり、かつ、各 Z が独立して CH、 CR^2 、または N である、式 (I)、(II)、(III)、または (IV) の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、A が

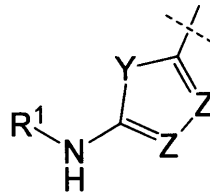
40

【化20】



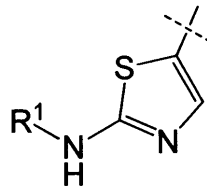
を表し、YがO、S、またはNHであり、かつ、各Zが独立してCHまたはNである、式 (I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

【化21】



を表し、YがO、S、またはNHであり、かつ、各Zが独立してCHまたはNである、式 (I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、Aが

【化22】



を表す、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0015】

別の実施態様では、本発明は、各R²がF、Cl、-CH₃、-CF₃、および-OCH₃からなる群から独立して選択される、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0016】

別の実施態様では、本発明は、R³が(C₁-C₄)アルキルまたはハロ(C₁-C₄)アルキルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R³が(C₁-C₄)アルキルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。特定の態様では、本発明は、R³が-CH₂CH₃である、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の態様では、本発明は、R³がハロ(C₁-C₄)アルキルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の特定の態様では、本発明は、R³が-CH₂CF₃である、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0017】

別の実施態様では、本発明は、R¹が、-O(C₁-C₂)アルキルO-により置換されていてもよく、またはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C

10

20

30

40

50

(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および-OR⁶から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹が、-O(C₁-C₂)アルキルO-により、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)アルコキシから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹が、-O(C₁-C₂)アルキルO-により、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、およびハロ(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹が、-OCH₂O-により、またはフッ素、塩素、メチル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。特定の实施態様では、本発明は、R¹が3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、またはベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0018】

別の実施態様では、本発明は、R¹が5員または6員ヘテロアリアルであり、これはハロゲン、シアノ、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₄)アルキル、シアノ(C₁-C₄)アルキル、-C(O)OR⁶、-C(O)R⁶、および-OR⁶から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹がフラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルであり、これはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)アルコキシから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹がフラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、またはチアジアゾリルであり、これはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)アルコキシから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。特定の实施態様では、本発明は、R¹が5-メチルチアゾール-2-イルである、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹がピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルであり、これはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、ハロ(C₁-C₄)アルキル、ヒドロキシル、および(C₁-C₄)アルコキシから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹がピリジニルであり、これはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、およびハロ(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の実施態様では、本発明は、R¹がピリジニルであり、これはフッ素、塩素、メチル、およびトリフルオロメチルから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。別の特定の实施態様では、本発明は、R¹が5-クロロピリジン-2-イル、5-メチルピリジン-2-イル、6-メチルピリジン-3-イル、または6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルである、式(I)、(

10

20

30

40

50

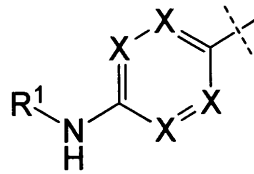
II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0019】

特定の実施態様では、本発明は、

Aが

【化23】



10

を表し、

各Xが独立してCHまたはNであり、ただし、最大で2個のXがNであり、

R¹がフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-により置換されていてもよく、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、およびハロ(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

R³が(C₁-C₄)アルキルまたはハロ(C₁-C₄)アルキルである、
式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

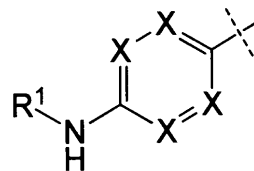
20

【0020】

別の特定の実施態様では、本発明は、

Aが

【化24】



30

を表し、

各Xが独立してCHまたはNであり、ただし、最大で2個のXがNであり、

R¹がフェニルまたはピリジニルであり、これは-O(C₁-C₂)アルキルO-により置換されていてもよく、またはハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、およびハロ(C₁-C₄)アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく、かつ

R³が(C₁-C₄)アルキルまたはハロ(C₁-C₄)アルキルである、
式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物に関する。

【0021】

本発明はまた、実験の節に例示されている化合物にも関する。

40

【0022】

本発明の特定の化合物としては、

2-(1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、

2-(6-(5-(4-クロロフェニルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、

2-(2-メチル-1-オキソ-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2

50

- イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(2-エチル-1-オキソ-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(2-エチル-1-オキソ-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(6-(5-(4-クロロフェニルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(6-(5-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(1-オキソ-6-(5-(p-トリルアミノ)ピリジン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(3,4-ジフルオロフェニルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(3-クロロフェニルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)、
 2-(6-(5-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(6-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-2)、
 2-(6-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)ピラジン

- 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) 、
 2 - (6 - (6 - (3 - クロロフェニルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) 、
 2 - (6 - (6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) 、
 2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) 、
 2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) 、
 2 - (6 - (6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) 、
 2 - (6 - (2 - (3 - クロロフェニルアミノ) チアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) 、
 2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) 、および
 2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) 、
 またはその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【 0 0 2 3 】

当業者ならば、本発明の化合物は、異なる命名ソフトウェアを使用すると別の名称を持ち得ることが認識できる。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、療法に使用するための、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) の化合物または例示される化合物のいずれか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関する。特に、肥満症、肥満関連障害、遺伝性 (1 型、5 型高脂血症) および先天型の高トリグリセリド血症または高リポタンパク質血症関連障害、高リポタンパク質血症、カイロミクロン血症、異脂肪血症、非アルコール性脂肪性肝炎、糖尿病、インスリン抵抗性、代謝症候群、心血管転帰、アンギナ、毛髪過多症 (多毛症に関連する症候群を含む) 、ネフローゼ症候群、心筋、腎臓および肝臓線維症などの線維症、C 型肝炎ウイルス感染および座瘡またはその他の皮膚障害などの、アシル補酵素 A : ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 (D G A T - 1) により媒介される疾患の治療に使用するための、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) の化合物または例示される化合物のいずれか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関する。特に、本発明は、肥満症の治療に使用するための、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) の化合物または例示される化合物のいずれか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関する。

【 0 0 2 5 】

本発明はまた、薬剤として使用するための、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) の化合物または例示される化合物のいずれか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関する。本発明はまた、肥満症の治療のための薬剤の製造における、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 、 (I V) の化合物または例示される化合物のいずれか、またはそれらの薬学的に許容可能な塩に関する。

【 0 0 2 6 】

絶対というわけではないが一般に、本発明の塩は薬学的に許容可能な塩である。「薬学的に許容可能な塩」という用語内に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性塩を意味する。塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含有する開示の化合物の塩は、遊離塩基を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（例えば、グルクロン酸またはガラクトン酸）、 α -ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸または酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸または桂皮酸）、スルホン酸（例えば、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸）などの有機酸で処理することを含む、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって作製することができる。薬学的に許容可能な塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩(phenylbutrates)、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、ならびにスルホン酸塩、例えば、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩およびナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

10

20

【 0 0 2 7 】

カルボン酸または他の酸性官能基を含有する開示の化合物の塩は、好適な塩基と反応させることによって作製することができる。このような薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な陽イオンを提供する塩基を用いて作製でき、これらには、アルカリ金属塩（特に、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（特に、カルシウムおよびマグネシウム）、アルミニウム塩およびアンモニウム塩、ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアピエチルアミン、*N,N'*-ビスデヒドロアピエチルアミン、グルカミン、*N*-メチルグルカミン、コリジン、コリン、キニーネ、キノリン、および塩基性アミノ酸（例えば、リシンおよびアルギニン）などの生理学的に許容される有機塩基から作製された塩が含まれる。

30

【 0 0 2 8 】

薬学上許容されない他の塩も本発明の化合物の製造において有用であり得、これらは本発明のさらなる側面を形成すると考えるべきである。シュウ酸塩またはトリフルオロ酢酸などのこれらの塩は、それら自体は薬学上許容されないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩を得る際の間接体として有用な塩の製造において有用であり得る。

40

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用する場合、「式(I)の化合物(a compound of Formula (I))」または「式(I)の化合物(the compound of Formula (I))」という用語は、式(I)に従う1以上の化合物を意味する。式(I)の化合物は、固体形態または液体形態で存在し得る。固体状態では、前記化合物は結晶形態もしくは非晶質形態、またはその混合物として存在し得る。当業者ならば、結晶性または非晶質化合物に関して、薬学的に許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。結晶性溶媒和物では、結晶化中に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる。溶媒和物は、限定されるものではないが、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、もしくは酢酸エチルなどの非水性溶媒を

50

含んでよく、または結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物としては、化学量論水和物ならびに可変量の水を含有する組成物を含む。本発明はこのような溶媒和物を総て含む。

【0030】

当業者ならば、それらの種々の溶媒和物を含む結晶形で存在する本発明の特定の化合物が、多形性（すなわち、異なる結晶構造で存在する能力）を示し得ることをさらに認識するであろう。これらの異なる結晶形は、一般に「多形」として知られる。本発明は、このような多形を総て含む。多形は、同じ化学組成を有するが、結晶固体状態の充填、幾何学的配列、および他の記述的特性が異なる。従って、多形は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解性などの、異なる物理的性質を有し得る。多形は一般に、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折像を示し、それらは同定のために使用可能である。当業者ならば、例えば、化合物を作製する際に使用される反応条件または試薬を変更または調節することにより異なる多形が製造され得ることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒の変化が多形を生じ得る。さらに、1つの多形は、ある特定の条件下で別の多形に自発的に転化する場合がある。

【0031】

式(I)の化合物またはその塩は、立体異性体形（例えば、それは1以上の不斉炭素原子を含有する）で存在し得る。個々の立体異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー）およびこれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。同様に、式(I)の化合物または塩は、式に示される以外の互変異性形で存在する場合があり、これらも本発明の範囲内に含まれると理解される。本発明は、以上に定義される特定の群の総ての組合せおよびサブセットを含むと理解される。本発明の範囲は、立体異性体ならびに精製された鏡像異性体の混合物または鏡像異性体/ジアステレオマーが富化された混合物を含む。本発明は、以上に定義される特定の群の総ての組合せおよびサブセットを含むと理解される。

【0032】

主題の発明は、1以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換わっているということ以外は、式(I)および下記に挙げられたものと同じである同位体標識化合物も含む。本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩に組み込むことのできる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I が挙げられる。

【0033】

上記の同位体および/または他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物および前記化合物の薬学的に許容可能な塩は、本発明の範囲内である。同位体で標識された本発明の化合物、例えば、 ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬剤および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 同位体および炭素-14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。 ^{11}C および ^{18}F 同位体は、PET（陽電子放出断層撮影）において特に有用であり、 ^{125}I 同位体は、SPECT（単一光子放射型コンピュータ断層撮影）において特に有用であり、総て脳撮像において有用である。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などのより重い同位体による置換により、より大きい代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の増大または用量要求の低減から生じる特定の治療利益を得ることができ、それ故、状況によっては好ましいことがある。本発明の式(I)および下記の同位体標識化合物は一般に、以下のスキームおよび/または実施例で開示された手順を実施することにより、非同位体標識試薬の代わりに、容易に入手し得る同位体標識試薬を用いることによって製造可能である。

【0034】

定義

用語は、それらの認知されている意味の範囲内で使用される。以下の定義は、定義された用語を明確にすることを意図するが制限するものではない。

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、明示された数の炭素原子を有する飽和型の、直鎖または分岐鎖炭化水素部分を表す。用語「(C₁ - C₆)アルキル」は、1～6個の炭素原子を含有するアルキル部分を指す。例示的アルキルとしては、限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシルおよびその分岐類似体が挙げられる。

【0036】

用語「アルキル」が、「ハロ(C₁ - C₄)アルキル」、「ヒドロキシ(C₁ - C₄)アルキル」または「シアノ(C₁ - C₄)アルキル」などの他の置換基と組み合わせて使用される場合、用語「アルキル」は、その結合点がアルキル部分を介する、二価の直鎖または分岐鎖炭化水素基を包含することが意図される。「ハロ(C₁ - C₄)アルキル」は、直鎖または分岐鎖炭素基である、1～4個の炭素原子を含有するアルキル部分の1以上の炭素原子に、同じであっても異なってもよい1以上のハロゲン原子を有する基を意味することが意図される。本発明において有用な「ハロ(C₁ - C₄)アルキル」基の例としては、限定されるものではないが、-CF₃(トリフルオロメチル)、-CCl₃(トリクロロメチル)、1,1-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、およびヘキサフルオロイソプロピルが挙げられる。本発明において有用な「ヒドロキシ(C₁ - C₄)アルキル」基の例としては、限定されるものではないが、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、およびヒドロキシイソプロピルが挙げられる。本発明において有用な「シアノ(C₁ - C₄)アルキル」基の例としては、限定されるものではないが、シアノメチル、1-シアノエチル、2-シアノエチル、および1-シアノ-1-メチルエチルが挙げられる。

【0037】

「アルコキシ」は、酸素架橋原子を介して結合された、以上に定義されたアルキル基を含有する基を意味する。用語「(C₁ - C₄)アルコキシ」は、酸素架橋原子を介して結合された少なくとも1個、最大4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。本発明において有用な「(C₁ - C₄)アルコキシ」基の例としては、限定されるものではないが、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、s-ブトキシ、イソブトキシ、およびt-ブトキシが挙げられる。

【0038】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH基を意味することが意図される。本明細書で使用する場合、用語「シアノ」は、-CN基を意味する。

【0039】

本明細書で使用する場合、「5員または6員ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の炭素原子と窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを含む5または6個の環原子を含有する芳香族一価単環式基を含んでなる基または部分を表す。選択された5員ヘテロアリアル基は、1個の窒素、酸素、または硫黄環ヘテロ原子を含み、場合により1、2、または3個の付加的窒素環原子を含み得る。選択された6員ヘテロアリアル基は、1、2、または3個の窒素環ヘテロ原子を含む。本発明において有用な5員または6員ヘテロアリアル基の例示的な例としては、限定されるものではないが、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「場合により」は、続いて記載される1または複数の事

10

20

30

40

50

象が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、起こる 1 または複数の事象と起こらない 1 または複数の事象の両方を含む。

【0041】

用語「独立して」は、2 つ以上の置換基がいくつかの可能性のある置換基から選択される場合に、それらの置換基が同じであっても異なってもよいことを意味する。本明細書を通じて提供される式 (I) の様々な基および置換基の選択的定義は、本明細書に開示される各化合物種を個々に、ならびに 1 以上の化合物種の群を具体的に記載することが意図される。本発明の範囲は、これらの基および置換基の定義のいずれの組合せも含む。

【0042】

医薬組成物

本発明はさらに、式 (I)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩と、1 以上の賦形剤 (薬学分野において担体および/または希釈剤とも呼ばれる) とを含んでなる医薬組成物 (医薬処方物とも呼ばれる) を提供する。賦形剤は、その処方物の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエント (すなわち、患者) に有害でないという意味で薬学的に許容可能である。

【0043】

本発明の別の側面によれば、式 (I)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を少なくとも 1 つの賦形剤と混合 (混入する) することを含んでなる、医薬組成物の製造方法が提供される。

【0044】

医薬組成物は、単位用量当たり所定の量の有効成分を含有する単位用量形態であり得る。そのような単位は、治療上有効な用量の式 (I)、(II)、(III)、もしくは (IV) の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩、または複数の単位投与形が所望の治療上有効な用量になるように所与の時間に投与され得る治療上有効な用量の画分を含有し得る。好ましい単位用量処方物は、本明細書の上記に挙げた一日用量または分割用量、またはそれらの適当な画分の有効成分を含有する処方物である。さらに、そのような医薬組成物は、調剤技術において周知のいずれの方法によって調製されてもよい。

【0045】

医薬組成物は、任意の適当な経路により、例えば、経口 (頬側または舌下を含む)、直腸、鼻腔、局所 (頬側、舌下、または経皮を含む)、腔内、または非経口 (皮下、筋肉内、静脈内、または皮内を含む) 経路による投与に適合させることができる。そのような組成物は、調剤技術において知られている任意の方法により、例えば、有効成分を 1 または複数の賦形剤と会合させることにより調製することができる。

【0046】

経口投与に適合される場合、医薬組成物は、錠剤またはカプセル、散剤または顆粒剤、水性または非水性液体中の溶液または懸濁液、可食フォームまたはホイップ、水中油液体エマルションまたは油中水液体エマルションなどの離散単位であり得る。本発明の化合物もしくはその塩または本発明の医薬組成物は、「即溶性」医薬として投与するためのキャンディ、ウエハース、および/またはタンテープ (tongue tape) 処方物に組み込むこともできる。

【0047】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で経口投与するために、有効薬剤成分は、エタノール、グリセロール、水などの経口の、非毒性で薬学的に許容可能な不活性担体と組み合わせることができる。散剤または顆粒剤は、化合物を粉碎して適当な微細サイズとし、例えば、デンプンまたはマンニトールのような可食炭水化物などの、同様に粉碎された製薬担体と混合することにより調製される。着香剤、保存剤、分散剤、および着色剤が存在してもよい。

【0048】

カプセル剤は、上記のようにして、粉末混合物を調製し、形成されたゼラチンまたは非ゼラチン剤皮に充填することにより作製される。コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸

10

20

30

40

50

マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を、充填操作前に粉末混合物に添加することができる。また、カプセル剤が摂取された際の医薬の有効性を改善するために、寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または安定剤を添加することもできる。

【0049】

さらに、所望される場合または必要な場合に、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤を混合物中に組み込むこともできる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖類（例えば、グルコースまたは - ラクトース）、トウモロコシ甘味剤、天然ゴムおよび合成ゴム（例えば、アラビアゴム、トラガカント）、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与形で使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなどが挙げられる。

【0050】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラッグ化し、滑沢剤および崩壊剤を加え、打錠することにより処方される。粉末混合物は、適宜粉碎された化合物を、上記のような希釈剤または基剤と、場合により、カルボキシメチルセルロース、およびアルギン酸塩、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの再吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリン、もしくはリン酸二カルシウムなどの吸収剤とともに混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカディア糊、またはセルロース系もしくはポリマー材料の溶液などの結合剤を湿らせ、スクリーンに通すことにより造粒することができる。造粒の別法として、粉末混合物を打錠機にかけることができるが、その結果、形成の不完全なスラッグが崩壊して顆粒となったものである。顆粒は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油の添加により、錠剤成形鑄型への粘着を防ぐように滑沢化することができる。次に、滑沢化された混合物が打錠される。本発明の化合物または塩は、自由流動性の不活性担体と組み合わせ、造粒またはスラッグ化工程を経ずに、直接打錠することもできる。セラックの封止コート、糖またはポリマー材料のコーティング、およびワックスのつや出しコーティングからなる半透明の保護コーティングを提供することができる。異なった用量を識別するために、これらコーティングに色素を添加することができる。

【0051】

溶液、シロップ、およびエリキシルなどの経口液は、所与量が所定量の有効成分を含有するように、単位投与形で調製することができる。シロップ剤は、本発明の化合物またはその塩を、適宜着香した水溶液に溶かすことにより調製することができる。一方、エリキシルは、非毒性のアルコール性ビヒクルの使用により調製される。懸濁液は、本発明の化合物または塩を非毒性ビヒクルに分散させることにより処方することができる。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミントオイルなどの着香添加剤、天然甘味剤、サッカリン、または他の人工甘味剤なども添加することができる。

【0052】

必要に応じて、経口投与のための単位投与処方物をマイクロカプセル化することができる。処方物はまた、放出を延長または持続させるために、例えば、粒子状材料をポリマーまたはワックスなどでコーティングまたは包埋することにより調製することもできる。

【0053】

本発明においては、錠剤およびカプセル剤が医薬組成物の送達のために好ましい。

【0054】

本明細書で使用する場合、用語「治療」は、特定の病態を緩和すること、病態の1以上の症状を排除または軽減すること、病態の進行を緩徐化または停止させること、および過去に罹患したまたは診断された患者または被験者における病態の再発を予防または遅延させ

10

20

30

40

50

ることを意味する。

【0055】

本発明は、肥満症、糖尿病、高血圧症、鬱病、不安症、薬物依存、物質依存、またはそれらの組合せに苦しむ哺乳動物、特に、ヒトにおける治療方法を提供する。このような治療は、治療上有効な量の式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を前記哺乳動物、特にヒトに投与する工程を含んでなる。治療はまた、式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含有する治療上有効な量の医薬組成物を前記哺乳動物、特にヒトに投与する工程を含んでなることもできる。

【0056】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、例えば、研究者または臨床医により求められる、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する薬物または医薬剤の量を意味する。

【0057】

用語「治療上有効な量」は、そのような量を受容していない対応する対象者と比較して、疾患、障害、または副作用の治療の改善、治癒、予防、もしくは改善、または疾患もしくは障害の進行速度の減少をもたらす任意の量を意味する。この用語はまた、正常な生理学的機能を増進するのに効果的な量もその範囲内に含む。療法において使用するために、式(I)、(II)、(III)、または(IV)の化合物ならびにそれらの塩の治療上有効な量は、粗化学物質として投与することもできる。加えて、前記有効成分は医薬組成物として提供することもできる。療法において使用するために、治療上有効な量の式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を粗化学物質として提供することも可能であるが、それは一般には医薬組成物または処方物の有効成分として提供される。

【0058】

本発明の化合物またはその塩の正確な治療上有効量は、限定されるものではないが、治療される対象者(患者)の年齢および体重、治療を要する正確な障害およびその重症度、医薬処方物/組成物の性質、ならびに投与経路を含むいくつかの因子によって決まり、最終的には、担当の医師または獣医の裁量による。一般に、式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩は、治療用には、約0.1~100mg/kgレシピエント(患者、哺乳動物)体重/日の範囲で、より通常には、0.1~10mg/kg体重/日の範囲で与えられる。許容される一日用量は約0.1~約1000mg/日、好ましくは、約1~約100mg/日であり得る。この量は、1日当たり単回用量で与えてもよいし、または合計一日用量が同じとなるように1日当たり数回(例えば、2回、3回、4回、5回またはそれを超える回数)の分割用量で与えてもよい。有効量のその塩は、有効量の式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物自体の比率として決定することができる。治療に関して本明細書に言及される他の病態の治療にも同等の用量が適当であるはずである。一般に、適当な用量の決定は、医学または薬学分野の熟練者ならば容易に達成できる。

【0059】

加えて、本発明は、本発明の化合物の、体重管理療法または他のトリグリセリド低下療法との併用を提供する。特に、本発明は、式(I)、(II)、(III)、もしくは(IV)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩、またはそれらの医薬組成物の、別の抗肥満症薬および/または抗糖尿病薬を含む、少なくとも1種の他の治療薬との組合せを提供する。このような他の治療上有効な薬剤としては、例えば、メトホルミン(グルコファージ(商標))、CB1受容体アンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、および神経伝達物質再取り込み阻害剤を含み得る。本発明の化合物が別の抗肥満症薬または抗糖尿病薬と組み合わせて使用される場合、その組合せの各化合物または薬物の用量は、その薬物または化合物が単独で使用される場合と異なり得ることは当業者により認識されるべきである。適当な用量は、当業者により容易に認識および決定され

10

20

30

40

50

る。式 (I)、(I I)、(I I I)、もしくは (I V) の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩、および他の治療上有効な 1 または複数の薬剤の適当な用量および投与の相対的タイミングは、所望の組合せの治療効果を達成するために選択され、担当の医師または臨床医の専門知識および裁量の範囲内である。

【 0 0 6 0 】

化合物の製造

一般合成スキーム

本発明の化合物は、周知の標準的合成方法を含む種々の方法により作製することができる。例示的一般合成方法を以下に示し、次に、本発明の特定の化合物が実施例で調製される。当業者ならば、本明細書に記載される置換基が本明細書に記載される合成方法と適合しない場合、その置換基は、反応条件に対して安定である適当な保護基で保護されてよいことを認識するであろう。保護基は、一連の反応の適当なところで除去して所望の中間体または目的化合物を提供することができる。下記の総てのスキームにおいて、感受性基または反応性基に対する保護基は、合成化学の一般原理に従って、必要に応じて使用される。保護基は、有機合成の標準的方法 (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 保護基に関して、引用することにより本明細書の一部とされる) に従って操作される。これらの基は、当業者に容易に明らかとなる方法を用いて、化合物合成の都合のよい段階で除去される。方法ならびに反応条件の選択およびそれらの実行の順序は、本発明の化合物の製造と一致するべきである。

【 0 0 6 1 】

一般式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容可能な誘導体および塩の合成は、下記のスキーム 1 ~ 4 に概略を示す通りに当業者により達成され得る。以下の記載において、特に断りのない限り、基は式 (I) の化合物に関して上記で定義された通りである。出発材料は市販されているかまたは市販の出発材料から当業者に知られた方法を用いて作製される。

【 0 0 6 2 】

式 (I) の化合物は、スキーム 1 に示すように製造することができる。6 - メトキシテトラロンは、グリオキサール酸、次いで加熱条件下でジグリム中の硫酸を用いて、不飽和カルボン酸へ変換することができる。このオレフィンに AcOH 中 Zn などの還元剤の存在下で還元すると中間体 B が得られ、これは、メタンスルホン酸の存在下でエタノールを用いてエステル化してエチルエステルとし、C が得られる。C を、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルまたはヨウ化トリフルオロエチルなどの適宜置換されたアルキルハライド (R³ - X) でアルキル化すると、アルキル化中間体 D が得られる。HBr 水溶液とともに加熱することにより D を脱メチル化すると、マスクされていたフェノールが露出され、エチルエステルが加水分解され酸 E が得られる。標準的な条件下で E をエステル化するとフェノール F が得られ、これは無水トリフルオロ酢酸を用いた塩基により触媒される処理により対応するトリプレート G に変換され、その後、パラジウムにより触媒されるピスコラト (ピナコラト) ニホウ素とのカップリングの際にボロン酸エステル H となる。

【 0 0 6 3 】

次に、ボロン酸エステル H は、標準的な鈴木メグリの条件下で適当なニトロアリアルまたは臭化ヘテロアリアルとカップリングすると、ニトロアリアルまたはヘテロアリアル中間体 I が得られる。このニトロ基の還元は、80 °C で水性エタノール中、鉄および塩化アンモニウムを使用して達成され、対応するアニリン J が得られる。次に、中間体 J を、80 °C などの温度でトルエン中、パラジウムジベンジリデンアセトンなどの試薬、BINAP などの配位子、および炭酸セシウムなどの塩基の存在下、R¹ - Br などの適当なハライドを用いるバックワード条件下でアリアルまたはヘテロアリアル基とカップリングさせると、対応する二置換アニリン K が、最初はラセミ混合物として得られる。このラセミ化合物 K は、適当なキラルカラムを用いた HPLC によりその成分の鏡像異性体に分割され、鏡像異性体 1 a により表される純粋な R および S 鏡像異性体、すなわち、式 (I) の化合物が得られる。あるいは、1 a などの二置換アニリン K の個々の鏡像異性体は、まず、ラセミ

10

20

30

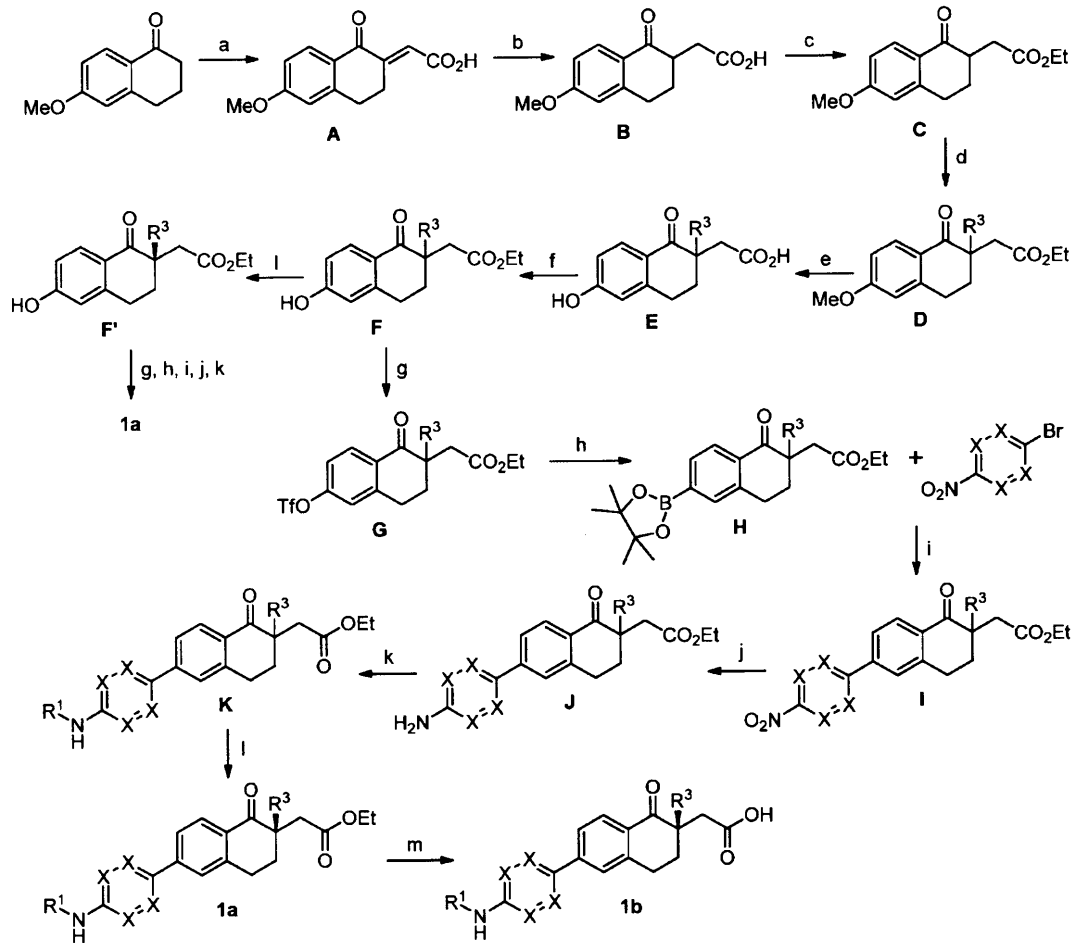
40

50

フェノール中間体 F を適当なキラルカラムを用いた HPLC によりその成分の鏡像異性体に分割して、鏡像異性体 F' により表される純粋な R および S 鏡像異性体を得ることにより製造してもよい。F' は、ラセミ中間体 F のラセミ二置換アニリン K への変換に使用される同じ 5 段階合成法 (スキーム 1 の工程 g ~ k) に従って 1 a に変換することができる。化合物 1 a のエステル基を、LiOH などの塩基を用いて加水分解すると、式 (I) の別の化合物 1 b が得られる。

【0064】

【化25】



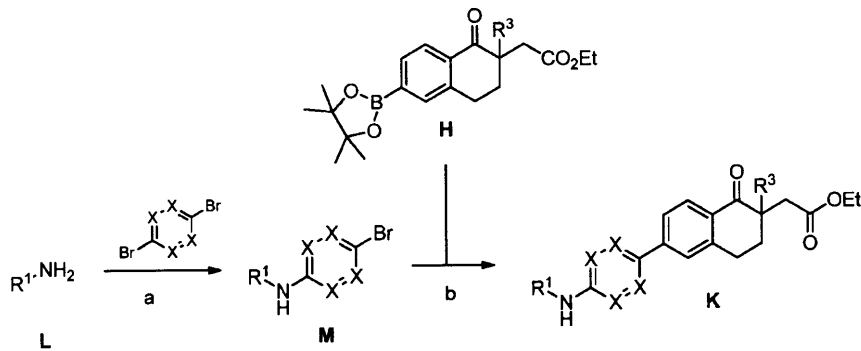
スキーム 1 試薬および条件 : a) グリオキサール酸、 H_2SO_4 、ジグリム、110、
 b) Zn、AcOH、100、c) $MeSO_3H$ 、EtOH、RT、d) R^3-X 、NaH、DMF、RT、e) HBr 水溶液、100、f) $MeSO_3H$ 、EtOH、RT、
 g) Tf_2O 、 CH_2Cl_2 、Py、RT、h) ビス(ピナコラト)ニホウ素、 $PdCl_2(dppf)$ 、KOAc、ジオキサン、80、i) $Pd(PPh_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、ジオキサン- H_2O 、80、
 j) Fe-NH₄Cl、EtOH- H_2O 、80、k) R^1-Br 、 $Pd_2(dba)_3$ 、BINAP、 Cs_2CO_3 、トルエン、80
 または 100、l) キラルカラムを用いた HPLC での、ラセミ化合物のその成分鏡像異性体への分割、m) LiOH、EtOH- H_2O 、RT。

【0065】

中間体 K はまた、スキーム 2 に示されるように製造してもよい。適当なアリールまたはヘテロアリールアミン L を置換二臭化アリールまたは置換二臭化ヘテロアリールと反応させるとプロモアニリン M が得られる。スキーム 1 で示す一連の反応を介して合成されるボロン酸エステル H を臭化アリール M とカップリングさせるとラセミ中間体 K が得られる。

【0066】

【化26】



10

スキーム2 試薬および条件：a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Xantphos 、置換臭化アリール/ヘテロアリール、トルエン、100、b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、ジオキサン- H_2O 、80。

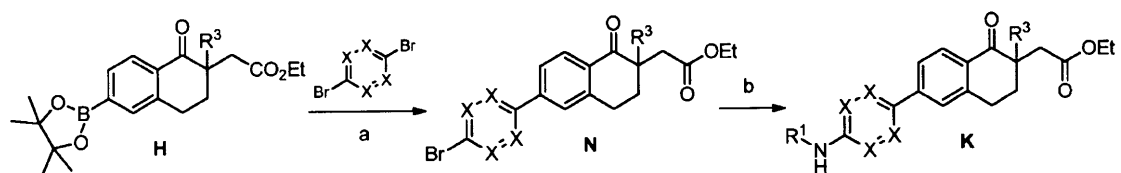
【0067】

中間体Kはまた、スキーム3に示されるように製造してもよい。スキーム1で示す一連の反応を介して合成され得るボロン酸エステルHを、高温、ジオキサン中、パラジウムにより触媒される鈴木木の条件下で、適宜置換された二臭化アリールまたは適宜置換された二臭化ヘテロアリールで処理すると、臭化物Nが得られる。次に、臭化物Nを、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および Xantphos を用いる標準的なバックワード条件下、適当なアリールまたはヘテロアリールアミン(R^1-NH_2)で処理すると、ラセミ中間体Kが得られる。

20

【0068】

【化27】



30

スキーム3 試薬および条件：a) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、置換二臭化アリール/置換二臭化ヘテロアリール、 Cs_2CO_3 、ジオキサン- H_2O 、80、b) R^1-NH_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Xantphos 、 Cs_2CO_3 、ジオキサン、80。

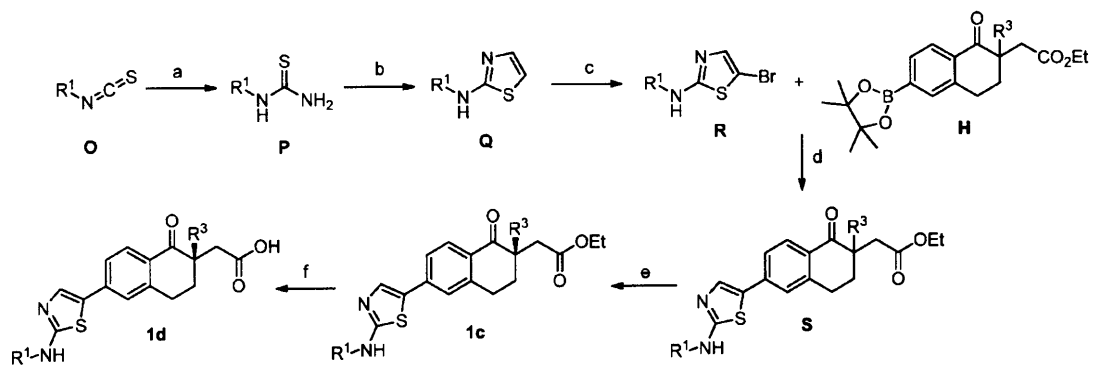
【0069】

式(I)の化合物はまた、スキーム4に示されるように製造してもよい。適宜置換されたイソチオシアン酸アリールまたは適宜置換されたイソチオシアン酸ヘテロアリールOは、室温にてジオキサン中アンモニアで処理すると、対応するチオ尿素Pに変換される。次に、中間体Pを高温下、クロロアセトアルデヒドで処理すると、アミノチアゾールQが得られる。Qを室温にてNBSで臭素化すると、臭化物Rが得られる。次に、臭化物Rを、パラジウムにより触媒される条件下でボロン酸エステルHとカップリングさせると、アミンSがラセミ混合物として得られる。アミンSは、適当なキラルカラムを用いるHPLCにより分割することができ、鏡像異性体1cにより表される純粋なRおよびS鏡像異性体、すなわち、式(I)の化合物が得られる。あるいは、ラセミボロン酸エステルHの代わりにフェノール中間体F'から誘導されたエナンチオピュアなボロン酸エステルを用いて、エナンチオピュアな1cを誘導することができる。化合物1cのエステル基を LiOH などの塩基で加水分解すると、式(I)の別の化合物1dが得られる。

40

【0070】

【化 2 8】



10

スキーム 4 試薬および条件：a) 0.5 M NH₃、ジオキサン、RT、b) ClCH₂CHO、EtOH-H₂O、60、c) NBS、CH₂Cl₂、RT、d) PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂、Cs₂CO₃、ジオキサン-H₂O、80、e) ラセミ化合物の、キラルカラムを用いた HPLC でのその成分鏡像異性体への分割、f) LiOH、EtOH-H₂O、RT。

【実施例】

【0071】

20

実験

以下の実施例により本発明を例示する。これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではなく、当業者に本発明の化合物、組成物および方法を製造および使用するための指針を提供するものである。本発明の特定の実施態様が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および改変がなされ得ることを認識するであろう。特に断りのない限り、試薬は市販されているかまたは文献の手順に従って製造される。プロセス、スキーム、および実施例の記載の中で使用される記号および慣例は、最新の科学文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry において使用されるものと同じである。

【0072】

30

実施例において、

化学シフトは百万分の一 (ppm) 単位で表す。カップリング定数 (J) はヘルツ (Hz) の単位である。分裂パターンは、見かけの多重度を記述し、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、dd (二重の二重線)、dt (二重の三重線)、m (多重線)、br (幅広) と表示する。

【0073】

フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカゲルで行った。

【0074】

使用した命名プログラムは ACD/LABS 11.0 Namebatch、ACD IUPAC、または Chem Draw である。

40

【0075】

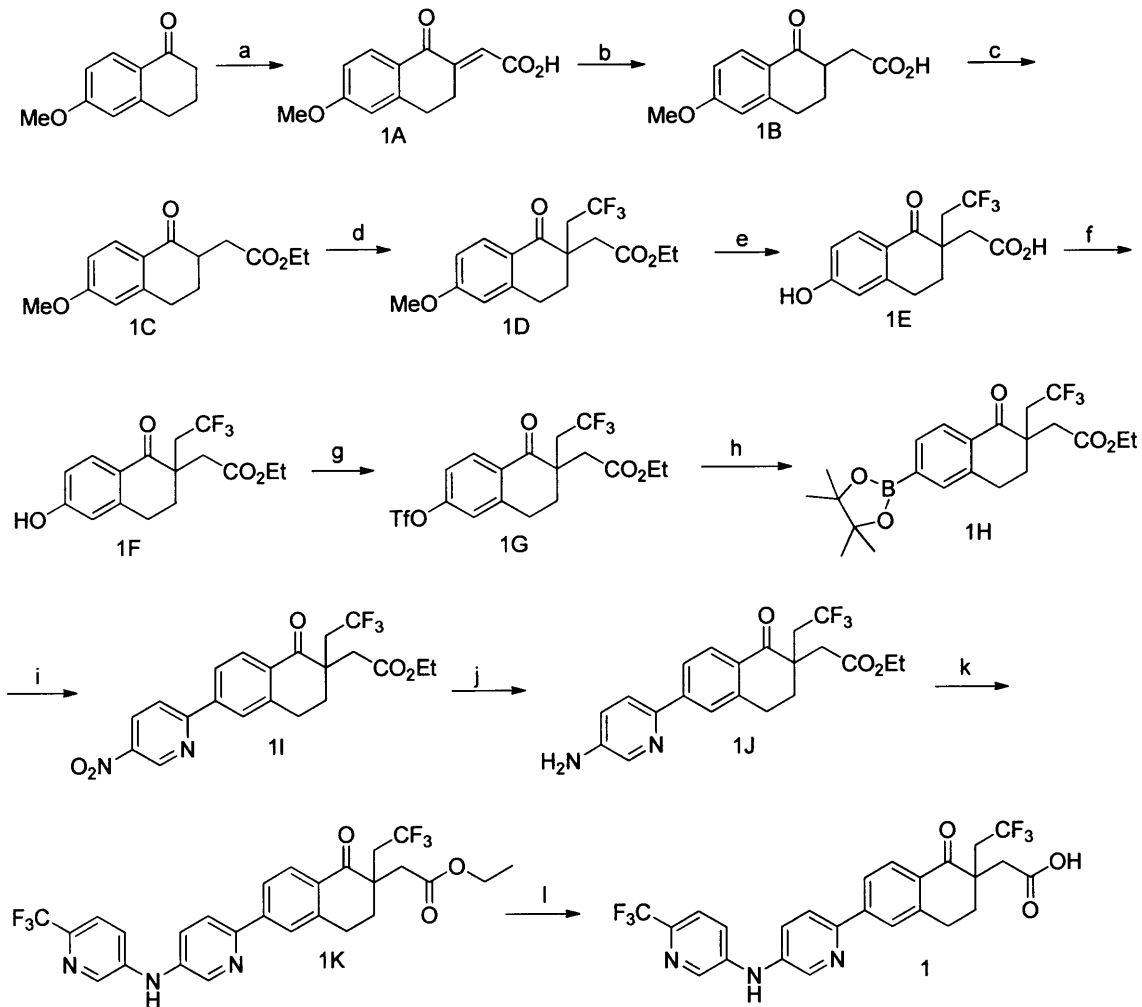
略号：

Ac	アセチル
AcOH	酢酸
Aq	水溶液
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル
dba	ジベンジリデンアセトン
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン

50

DEA	ジエチルアミン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
ESI - MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析	
EtOH	エタノール	
g	グラム	
h	時間	
H ₂ O	水	
H ₂ SO ₄	硫酸	10
HBr	臭化水素酸	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
KOAc	酢酸カリウム	
LiOH	水酸化リチウム	
m/z	電荷質量比	
MeOH	メタノール	
MeSO ₃ H	メタンスルホン酸	
MHz	メガヘルツ	
min	分	
mm	ミリメートル	20
mmol	ミリモル	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NMR	核磁気共鳴	
Pd(Cl ₂)dppf	[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
Ph	フェニル	30
Py	ピリジン	
RT	室温	
rt	保持時間	
Tf ₂ O	無水トリフルオロ酢酸	
Xantphos	4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン	
μ	ミクロン	
【0076】		
実施例 1		

【化 2 9】



試薬および条件： a) グリオキサール酸、 H_2SO_4 、ジグリム、110、12 h、b) Zn 、 $AcOH$ 、100、3 h、c) $MeSO_3H$ 、 $EtOH$ 、RT、16 h、d) CF_3CH_2I 、 NaH 、 DMF 、RT、3 h、e) HBr 水溶液、100、12 h、f) $MeSO_3H$ 、 $EtOH$ 、RT、12 h、g) Tf_2O 、 CH_2Cl_2 、 Py 、RT、2 h、h) ビス(ピナコラト)ニホウ素、 $PdCl_2(dppf)$ 、 $KOAc$ 、ジオキサン、80、5 h、i) $Pd(PPh_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、ジオキサン- H_2O 、80、6 h、j) $Fe-NH_4Cl$ 、 $EtOH-H_2O$ 、80、3 h、k) 5-プロモ-(2-トリフルオロメチル)ピリジン、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $BINAP$ 、 Cs_2CO_3 、トルエン、80、3 h、その後キラル分割、l) $LiOH$ 、 $EtOH-H_2O$ 、RT、12 h

【0077】

手順

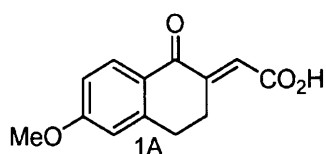
2-(1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)：

2-(6-メトキシ-1-オキソ-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-イリデン)酢酸(1A)：

30

40

【化30】



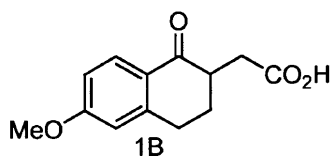
ジグリム (600 mL) 中、6-メトキシテトラロン (300 g、1702 mmol) の攪拌溶液に、グリオキサール (190 mL、1702 mmol) および水 (180 mL) を加え、次いで、硫酸 (80 mL、1500 mmol) を加えた。この反応混合物を一晩 110 に加熱した。この反応混合物を 0 に冷却し、生じた固体を濾別し、水 (3 × 200 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて標題化合物 (350 g、88%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.9 (bs, 1H), 7.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (m, 2H)。ESI-MS m/z: 233 (M+H)⁺。

10

【0078】

2-(6-メトキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(1B):

【化31】



20

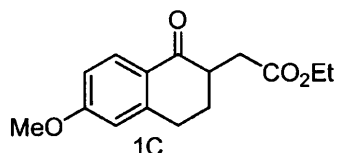
酢酸-水混合物 (1 L + 420 mL) 中、1A (350 g、1507 mmol) の溶液に、亜鉛 (493 g、7536 mmol) を加え、この混合物を 100 で 3 時間攪拌した。次に、この反応混合物をセライトベッドで濾過し、有機層を減圧下で除去して残渣を得た。この残渣に水 (5 L) を加えた。生じた固体を濾別し、真空下で乾燥させて標題化合物 (280 g、77%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.2 (bs, 1H), 7.8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.0 - 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 235 (M+H)⁺。

30

【0079】

2-(6-メトキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸エチル(1C):

【化32】



40

エタノール (1.5 L) 中、1B (250 g、1067 mmol) の溶液に、メタンスルホン酸 (450 mL) を加え、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物から減圧下でエタノールを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、ブライン溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮して標題化合物 (241 g、81%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.12 - 2.85 (m, 4H), 2.39 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.23

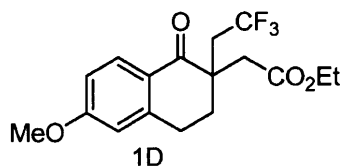
50

(m, 1H), 1.94 (dq, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 12.6$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。ES I-MS m/z: 263 (M+H)⁺。

【0080】

2 - (6 - メトキシ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (1 D) :

【化33】



10

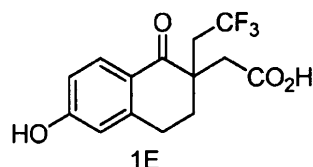
DMF (20 mL) 中、NaH (9.53 g、238 mmol) の氷冷溶液に、DMF (40 mL) 中、1C (25 g、95 mmol) の溶液を30分かけて加え、この混合物を10分間攪拌した。次に、ヨウ化トリフルオロエチル (50 g、238 mmol) を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を0とし、過剰なNaHを氷水で急冷し、水層を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (16.2 g、42%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.1 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.05-2.9 (m, 4H), 2.6-2.4 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 345 (M+H)⁺。

20

【0081】

2 - (6 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (1 E) :

【化34】



30

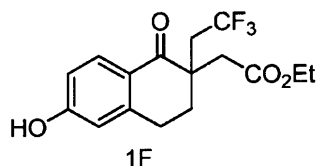
HBr水溶液 (100 mL) を1D (10 g、29 mmol) に加え、この反応混合物を一晩還流させた。次に、この反応混合物を室温とし、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で除去して粗化合物 (8 g) を固体として得、これをそれ以上精製せずに次の工程に送った。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.0 - 2.85 (m, 3H), 2.73 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.7 - 2.61 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.11 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 301 (M-H)⁻。

40

【0082】

2 - (6 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (1 F) :

【化35】



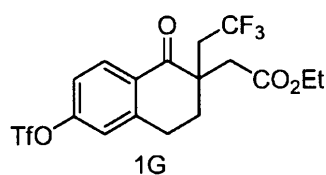
50

エタノール(50 mL)中、1E(8 g、26.5 mmol)の溶液に、メタンスルホン酸(12 mL)を加え、この混合物を室温で12時間撹拌した。この反応混合物から減圧下でエタノールを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、ブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中20%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(6 g、56%)をシロップとして得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.97(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75(dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.64(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.1(q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.0 - 2.8(m, 4H), 2.62 - 2.5(m, 2H), 2.4(m, 1H), 2.3(m, 1H), 1.23(t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 331 (M+H)⁺。

【0083】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (1 G) :

【化36】

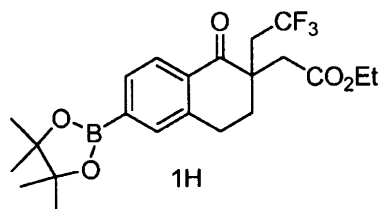


ジクロロメタン(60 mL)中、1F(6 g、18.17 mmol)およびピリジン(1.76 g、21.8 mmol)の氷冷溶液に、無水トリフルオロ酢酸(3.68 g、21.8 mmol)を加え、この混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaCl水溶液(25 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中5%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(6 g、71%)をシロップとして得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.16(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.18(m, 2H), 4.13(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09(t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.96 - 2.72(m, 2H), 2.66 - 2.45(m, 3H), 2.34(m, 1H), 1.24(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0084】

2 - (1 - オキソ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (1 H) :

【化37】



アルゴン雰囲気中、30 mLの1,4-ジオキササン中、1G(3 g、6.49 mmol)の溶液に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.265 g、0.324 mmol)を加えた後、酢酸カリウム(1.91 g、19.47 mmol)および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.97 g、7.79 mmol)を加えた。この混合物を5分間脱気した。この反応混合物を5時間還流し、室温まで温め、セライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサン中10%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(2.4 g、43%)をシロップとして得た。¹H NMR (

10

20

30

40

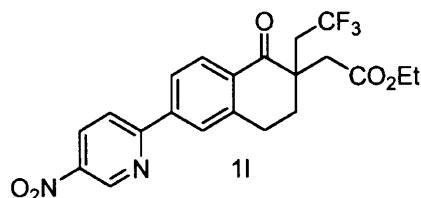
50

400MHz, CDCl_3): 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。ESI-MS m/z : 441 (M+H)⁺。

【0085】

2 - (6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 - オキシ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (1 I) :

【化38】

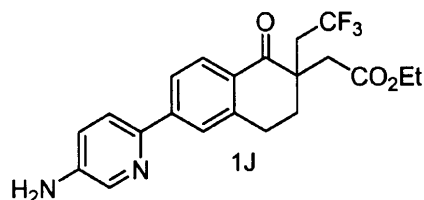


アルゴン雰囲気下、25 mL の 1,4ジオキサン - H_2O (4 : 1) 混合物中、1I (2.4 g、5.45 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.315 g、0.273 mmol) を加えた後、炭酸セシウム (5.33 g、16.35 mmol) および 2-ブロモ-5-ニトロピリジン (1.328 g、6.54 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間脱気した。この反応混合物を 6 時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 12% の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.7 g、58%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 3H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS m/z : 437 (M+H)⁺。

【0086】

2 - (6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 1 - オキシ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (1 J) :

【化39】



15 mL のエタノール - 水 (2 : 1) 混合物中、1I (1.7 g、3.9 mmol) の溶液に、鉄粉 (0.218 g、3.9 mmol) および NH_4Cl (0.208 g、3.9 mmol) を加えた。この反応混合物を 3 時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン中 25% の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.2 g、53%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 2H)

10

20

30

40

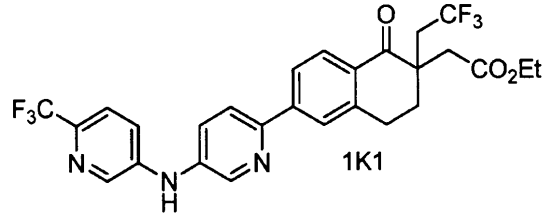
50

), 2.51 - 2.28 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 407 (M+H)⁺。

【0087】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (1 K 1) :

【化40】



10

アルゴン雰囲気下、10 mL のトルエン中、1 J (0 . 7 g 、 1 . 7 2 m m o l) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0 . 1 5 8 g 、 0 . 1 7 2 m m o l) およびBINAP (0 . 1 0 7 g 、 0 . 1 7 2 m m o l) を加えた後、炭酸セシウム (1 . 6 8 g 、 5 . 1 7 m m o l) および5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0 . 3 8 9 g 、 1 . 7 2 m m o l) を加えた。この混合物を10分間脱気した。この反応混合物を80 で3時間攪拌し、室温とした。この反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中25%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ラセミ化合物1K (0 . 5 g 、 5 1 %) を固体として得た。

20

【0088】

化合物1K (0 . 5 g) を、下記の条件を用いるキラルHPLCにより分割し、1K1 (R t 13 . 2 9 分) および1K2 (R t 16 . 3 3 分) を得た。

【0089】

カラム: CHIRAL PAK IA 4.6 x 250 mm、5 μ

カラムID: ANL_CHIRAL IA_152

移動相: D = n - ヘキサン (0 . 1 % D E A) 、 C = エタノール、無勾配: 60 : 40、流速: 1 . 0 m L / 分

30

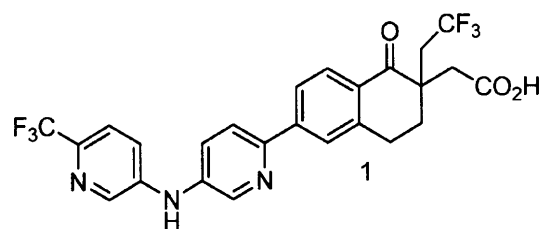
化合物1K1の¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 4H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (bs, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.1 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 552 (M+H)⁺。

【0090】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) (1) :

【化41】

40



4 mL のエタノール - 水 (3 : 1) 混合物中、1K1 (0 . 1 4 g 、 0 . 2 5 4 m m o l) の溶液に、水酸化リチウム (0 . 0 3 g 、 1 . 2 7 m m o l) を加え、この反応混合

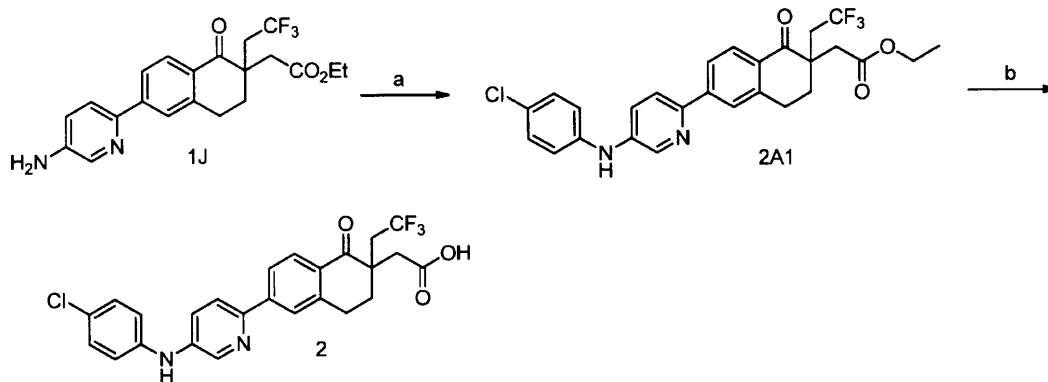
50

物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水層を、飽和クエン酸溶液をpH 3となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を0℃に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物(0.12g、89%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.5 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.6 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.1 - 8.0 (m, 3H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.54 - 2.4 (m, 2H), 2.16 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 524 (M+H)⁺、HPLC純度: 98%。

【0091】

実施例 2

【化42】



試薬および条件: a) 1-ブロモ-4-クロロベンゼン、Pd₂(dba)₃、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、120℃、5h、その後キラル分割、b) LiOH、ジオキサン-H₂O、RT、12h。

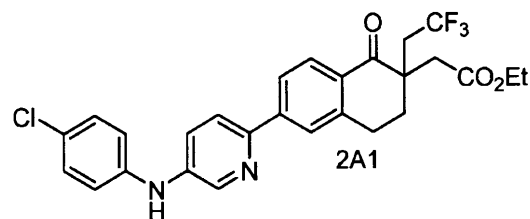
【0092】

手順

2-(6-(5-(4-クロロフェニルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1):

2-(6-(5-(4-クロロフェニルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタル-エン-2-イル)酢酸エチル(鏡像異性体-1)(2A1):

【化43】



アルゴン雰囲気下、15mLのトルエン中、1J(1g、2.46mmol)の溶液に、Pd₂(dba)₃(0.011g、0.123mmol)およびBINAP(0.077g、0.123mmol)を加えた後、炭酸セシウム(2.4g、7.38mmol)および1-ブロモ-4-クロロベンゼン(0.471g、2.46mmol)を加えた。この混合物を10分間脱気した。この反応混合物を密閉試験管内で120℃にて5時間攪拌した後、室温とした。この反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサ

10

20

30

40

50

ン中10%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ラセミ2A(0.8g、63%)を黄色固体として得た。

【0093】

化合物2A(0.8g)を、下記の条件を用いるキラルHPLCにより分割し、2A1(Rt 9.068分)および2A2(Rt 10.27分)を得た。

【0094】

カラム: CHIRAL PAK IA 4.6 × 250 mm、5 μ

カラムID: ANL_CHIRAL IA_141

移動相: A = n-ヘキサン(0.1% TFA)、B = IPA、無勾配: 70:30、流

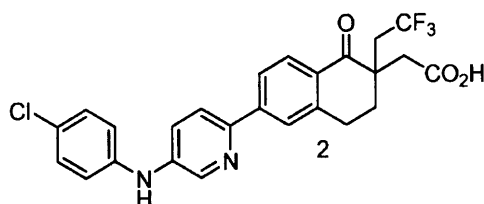
速: 1.0 mL/分

化合物2A1の¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.0 (m, 1H), 8.20 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.68 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 517 (M+H)⁺。

【0095】

2 - (6 - (5 - (4 - クロロフェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) (2) :

【化44】

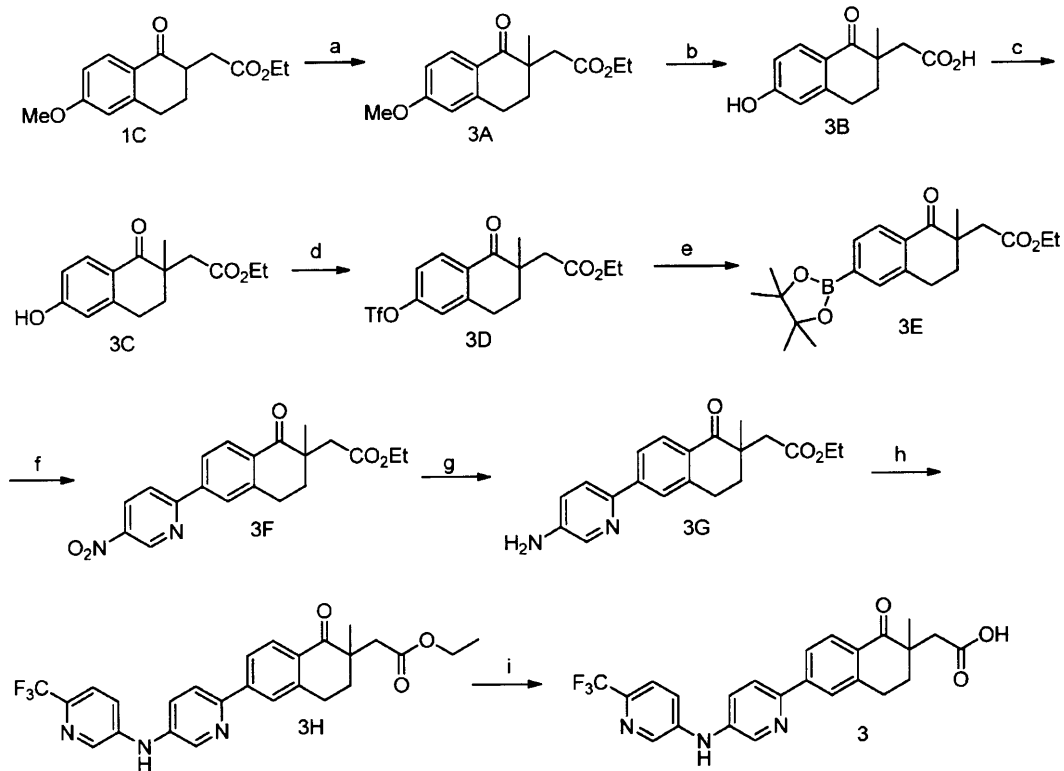


7 mLの1,4-ジオキサン-水(3:1)混合物中、2A1(0.3g、0.58 mmol)の溶液に、水酸化リチウム(0.073g、1.74 mmol)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水層を、飽和クエン酸溶液をpH5となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を0℃に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物(0.2g、70%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 4H), 7.55 (dd, J₁ = 2.9 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.22 - 2.85 (m, 3H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.54 - 2.35 (m, 2H), 2.14 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 489 (M+H)⁺、HPLC 純度: 96%。

【0096】

実施例3

【化45】



10

20

試薬および条件： a) MeI、NaH、DMF、RT、6h、b) HBr水溶液、100、5h、c) MeSO₃H、EtOH、RT、16h、その後キラル分割、d) Tf₂O、CH₂Cl₂、Py、RT、0.25h、e) ビス(ピナコラト)ニホウ素、PdCl₂(dppf)、KOAc、ジオキサン、80、3h、f) Pd(PPh₃)₄、Cs₂CO₃、ジオキサン-H₂O、80、3h、g) Fe-NH₄Cl、EtOH-H₂O、80、3h、h) 5-プロモ-(2-トリフルオロメチル)ピリジン、Pd₂(dba)₃、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、100、6h、i) LiOH、EtOH-H₂O、RT、5h

30

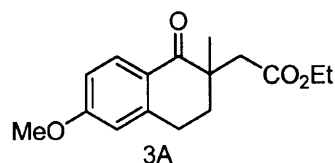
【0097】

手順

2-(2-メチル-1-オキシ-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)

2-(6-メトキシ-2-メチル-1-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸エチル(3A)：

【化46】



40

DMF(100mL)中、NaH(11.44g、286mmol)の氷冷溶液に、DMF(100mL)中、1C(30g、114mmol)の溶液を30分かけて加え、この混合物を10分間攪拌した。次に、ヨウ化メチル(21.36mL、343mmol)を加え、この混合物を室温で6時間攪拌した。その後、この反応物を0とし、過剰なNaHを氷水で急冷し、水層を酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層

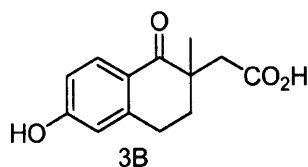
50

を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (30 g、81%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 - 2.80 (m, 3H), 2.46 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 12.0 Hz, 1H), 1.90 (dt, J₁ = 14 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 277 (M+H)⁺。

【0098】

2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (3B) :

【化47】

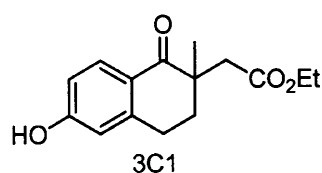


HBr水溶液 (300 mL) を3A (30 g、109 mmol) に加え、この反応混合物を5時間還流した。次に、この反応混合物を室温として、水で希釈し、酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中40%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (22 g、73%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.08 (bs, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 3.0 - 2.71 (m, 3H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.1 (s, 3H)。ESI-MS m/z: 235 (M+H)⁺。

【0099】

2 - (6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (3C1) :

【化48】



エタノール (100 mL) 中、3B (22 g、94 mmol) の溶液に、メタンスルホン酸 (30 mL) を加え、この混合物を室温で16時間撹拌した。この反応混合物から減圧下でエタノールを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、ブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、ラセミ化合物3C (9 g、36.5%) を固体として得た。

【0100】

化合物3C (9 g) を、下記の条件を用いるキラルHPLCにより分割し、3C1 (Rt 4.76分) および3C2 (Rt 5.43分) を得た。

【0101】

カラム: CHIRAL PAK IA 4.6 × 250 mm、5 μ

移動相: A = n - ヘキサン、B = エタノール、無勾配: 80 : 20、流速: 1.0 mL / 分

化合物3C1の¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.2 (bs, 1H), 4.1 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 - 2.8 (m, 3H), 2.46 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 11.6 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 263 (

10

20

30

40

50

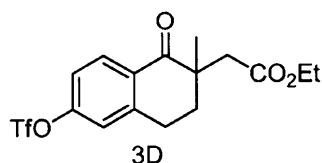
M+H)⁺。

【0102】

2 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (3 D)

：

【化49】



10

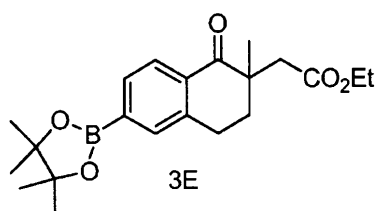
ジクロロメタン (15 mL) 中、3 C 1 (1.45 g、5.53 mmol) およびピリジン (0.53 mL、6.63 mmol) の氷冷溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (1.12 mL、6.63 mmol) を加え、この混合物を 10 で 0.25 時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し (50 mL)、飽和 NaCl 水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.9 g、86%) をシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.2 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.1 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.2 - 2.9 (m, 3H), 2.55 - 2.4 (m, 2H), 1.95 (dt, J₁ = 4.4 Hz, J₂ = 13.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 395 (M+H)⁺。

20

【0103】

2 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (3 E)：

【化50】



30

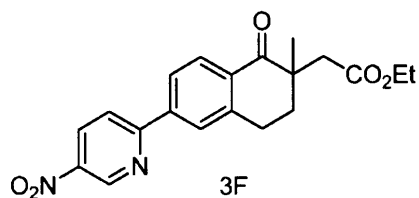
アルゴン雰囲気中、15 mL の 1,4 - ジオキサン中、3 D (1.9 g、4.82 mmol) の溶液に、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0.197 g、0.241 mmol) を加えた後、酢酸カリウム (0.473 g、4.82 mmol) および 4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ (1,3,2 - ジオキサボロラン) (1.22 g、4.82 mmol) を加え、この混合物を 5 分間脱気した。この反応混合物を 3 時間還流し、室温まで温め、セライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (1.6 g、89%) をシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.84 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.3 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.38 - 1.15 (m, 18H)。ESI-MS m/z: 373 (M+H)⁺。

40

【0104】

2 - (2 - メチル - 6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (3 F)：

【化51】

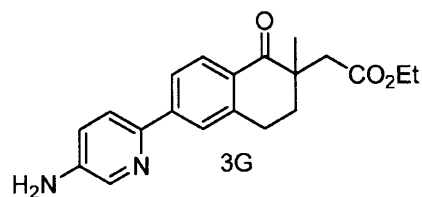


アルゴン雰囲気下、20 mL の 1,4ジオキサン - H₂O (3 : 1) 混合物中、3E (1.6 g、4.3 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (0.248 g、0.215 mmol) を加えた後、炭酸セシウム (4.2 g、12.89 mmol) および 2-ブromo-5-ニトロピリジン (0.872 g、4.3 mmol) を加えた。この混合物を5分間脱気した。この反応混合物を3時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生成物をエタノール中で摩砕することにより精製し、標題化合物 (1.6 g、69%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J₁ = 2.6 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (dd, J₁ = 3.2 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.06 (dt, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.00 (dt, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 4.6 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 369 (M+H)⁺。

【0105】

2 - (6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (3G) :

【化52】

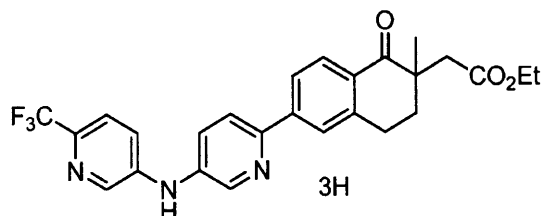


10 mL のエタノール - 水混合物 (2 : 1) 中、3F (1.32 g、3.58 mmol) の溶液に、鉄粉 (0.2 g、3.58 mmol) を加えた後、NH₄Cl (0.192 g、3.58 mmol) を加え、この混合物を3時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中25%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.01 g、82%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 8.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 - 2.88 (m, 2H), 2.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 2H), 1.90 (dt, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 339 (M+H)⁺。

【0106】

2 - (2 - メチル - 1 - オキソ - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (3H) :

【化53】



アルゴン雰囲気下、10 mLのトルエン中、3G (0.5 g、1.478 mmol)の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.068 g、0.074 mmol)およびBINAP (0.046 g、0.074 mmol)を加えた後、炭酸セシウム (1.44 g、4.43 mmol)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.334 g、1.478 mmol)を加えた。この混合物を10分間脱気した。この反応混合物を100で6時間攪拌し、室温まで温めた。この反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中8%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物3H (0.4 g、53%)を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.34 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 7.91 (m, 4H), 7.88 - 7.63 (m, 3H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.50 - 2.29 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 484 (M+H)⁺。

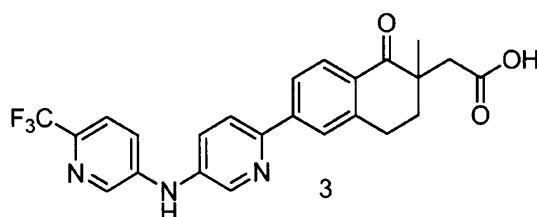
10

20

【0107】

2-(2-メチル-1-オキソ-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)(3):

【化54】



30

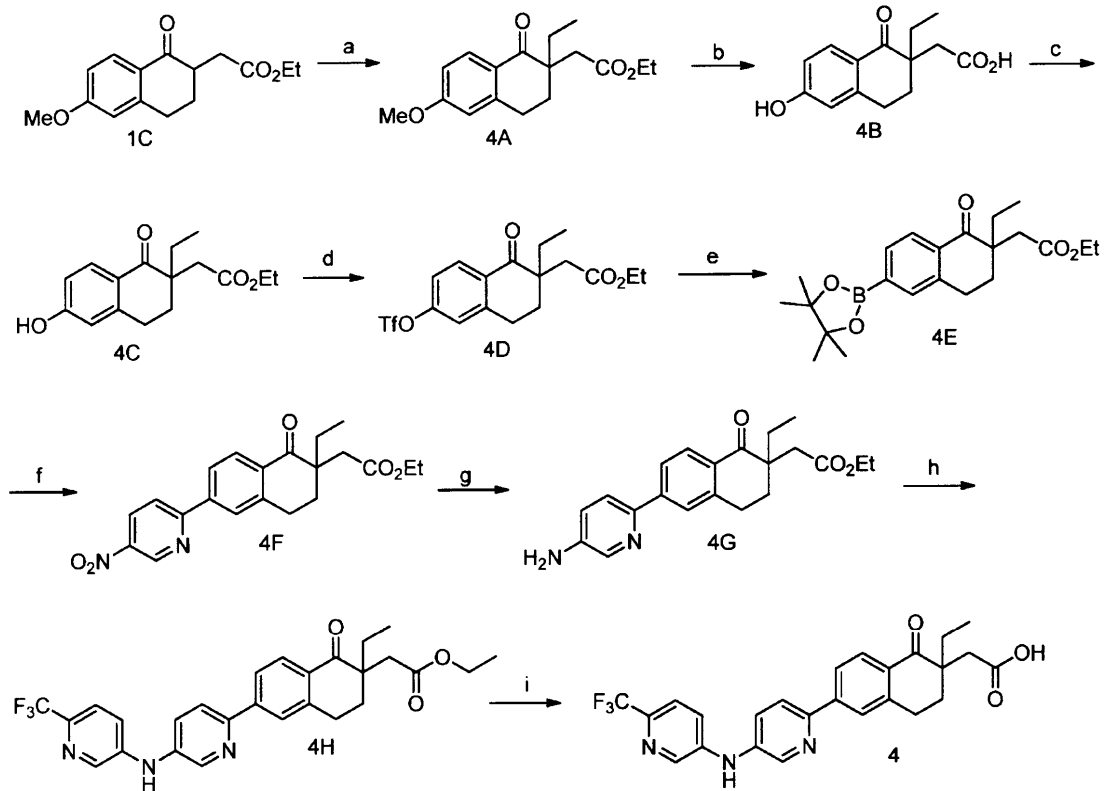
12 mLのエタノール-水(4:1)混合物中、3H (0.4 g、0.827 mmol)の溶液に、水酸化リチウム (0.174 g、4.14 mmol)を加え、この混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水層を2N HCl水溶液をpH2となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を0℃に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物(0.1 g、26%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.08 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 4H), 7.83 - 7.65 (m, 3H), 3.23 - 2.94 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。ESI-MS m/z: 456 (M+H)⁺、HPLC 純度: 97%。

40

【0108】

実施例4

【化55】



試薬および条件： a) EtI、NaH、DMF、RT、2h、b) HBr水溶液、100、4h、c) MeSO₃H、EtOH、RT、16h、d) Tf₂O、CH₂Cl₂、Py、RT、2h、e) ビス(ピナコラト)ニホウ素、PdCl₂(dppf)、KOAc、ジオキサン、80、4h、f) Pd(PPh₃)₄、Cs₂CO₃、Toluene-EtOH-H₂O、100、48h、g) Fe-NH₄Cl、EtOH-H₂O、85、3h、h) 5-プロモ-(2-トリフルオロメチル)ピリジン、Pd₂(dba)₃、BINAP、Cs₂CO₃、トルエン、110、6h、その後キラル分割、i) LiOH、ジオキサン-H₂O、RT、12h

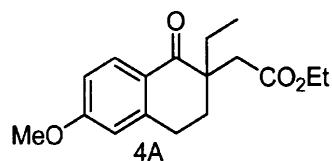
【0109】

手順

2-(2-エチル-1-オキソ-6-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸(鏡像異性体-1)：

2-(2-エチル-6-メトキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸エチル(4A)：

【化56】



DMF(40mL)中、NaH(2.29g、95.41mmol)の氷冷溶液に、DMF(60mL)中、1C(10g、38.16mmol)の溶液を30分かけて加え、この混合物を10分間攪拌した。次に、ヨウ化エチル(17.86g、114.48mmol)を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。次に、この反応物を0とし、過剰なNaHを氷水で急冷し、この混合物を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わ

10

20

30

40

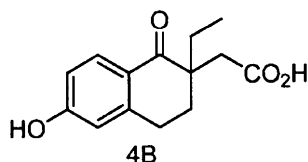
50

せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (7.0 g、64%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 6.6 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.1 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.12 - 2.9 (m, 3H), 2.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.03 (dt, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1H), 1.8 - 1.6 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.9 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。ESI-MS m/z = 291 (M+H)⁺。

【0110】

2 - (2 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (4B) :

【化57】

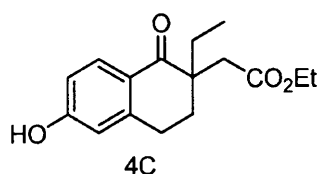


HBr水溶液 (70 mL) を4A (7 g、24.13 mmol) に加え、この反応混合物を4時間還流した。次に、この反応混合物を室温とし、水で希釈し、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中40%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、標題化合物 (5 g、83.6%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.9 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS m/z = 247 (M-H)⁻。

【0111】

2 - (2 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (4C) :

【化58】



エタノール (50 mL) 中、4B (5 g、20.16 mmol) の溶液に、メタンスルホン酸 (5 mL) を加え、この混合物を室温で16時間撹拌した。エタノールを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和NaCl溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (4 g、72%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.7 (d, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.1 - 2.9 (m, 2H), 2.77 (dt, J₁ = 16.9 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1H), 2.5 - 2.35 (m, 2H), 2.02 (dt, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H), 1.8 - 1.58 (m, 2H), 1.2 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.9 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。ESI-MS m/z = 275 (M-H)⁻。

【0112】

2 - (2 - エチル - 1 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テ트라ヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (4D) :

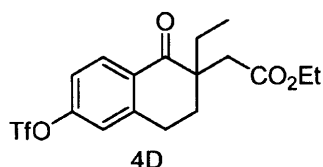
10

20

30

40

【化59】



ジクロロメタン (50 mL) 中、4C (4 g、14.48 mmol) およびピリジン (1.756 mL、21.71 mmol) の氷冷溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (3.67 mL、21.71 mmol) を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、飽和 NaCl 水溶液 (75 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中5%酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (4 g、67.7%) をシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.2 - 2.85 (m, 3H), 2.58 - 2.4 (m, 2H), 2.06 (dt, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 4.2 Hz, 1H), 1.8 - 1.55 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。ESI-MS m/z = 409 (M+H)⁺。

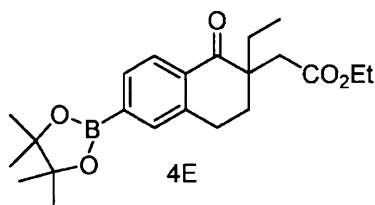
10

【0113】

2 - (2 - エチル - 1 - オキソ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (4E) :

20

【化60】



アルゴン雰囲気中、120 mL の 1, 4 - ジオキサン中、4D (4 g、9.79 mmol) の溶液に、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0.4 g、0.49 mmol) および dppf (0.271 g、0.490 mmol) を加えた後、酢酸カリウム (2.88 g、29.4 mmol) および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (2.74 g、10.77 mmol) を加えた。この混合物を5分間脱気した。この反応混合物を4時間還流し、室温まで温め、セライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (3.2 g、85%) をシロップとして得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 - 2.86 (m, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.78 - 1.6 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.24 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 8.4 Hz, 3H)、ESI-MS m/z = 387 (M+H)⁺。

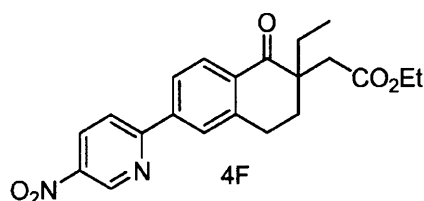
30

40

【0114】

2 - (2 - エチル - 6 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (4F) :

【化61】



アルゴン雰囲気下、エタノール(4 mL)、水(4 mL)およびトルエン(80 mL)の混合物中、4E(3.2 g、8.28 mmol)、2-ブロモ-5-ニトロピリジン(1.84 g、9.11 mmol)および炭酸セシウム(8.1 g、24.85 mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(0.479 g、0.414 mmol)を加えた。得られた混合物をさらに10分間脱気し、100 で48時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を飽和NaCl溶液で処理し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をエタノール中で摩砕し、標題化合物(2.1 g、66%)を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.56 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (m, 3H), 4.11 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。ESI-MS m/z = 383 (M+H)。

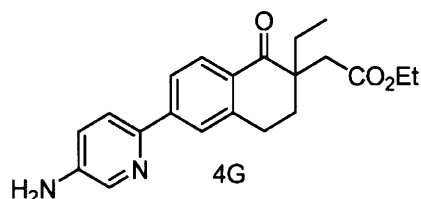
10

20

【0115】

2 - (6 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - エチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (4 G) :

【化62】



30 mLのエタノール-水混合物(5:1)中、4F(2.1 g、5.49 mmol)の溶液に、鉄粉(1.533 g、27.5 mmol)を加えた後、NH₄Cl(0.015 g、0.275 mmol)を加え、この混合物を5時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中40%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(1.65 g、85%)を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。ESI-MS m/z = 353 (M+H)。

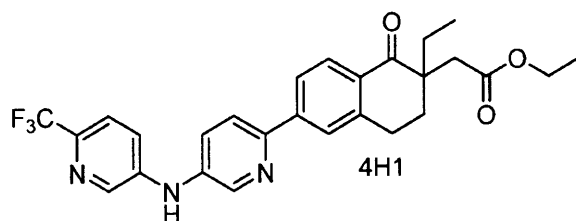
30

40

【0116】

2 - (2 - エチル - 1 - オキソ - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (4 H 1) :

【化63】



アルゴン雰囲気下、20 mL のトルエン中、4 G (1.45 g、4.11 mmol) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.377 g、0.411 mmol) および BINAP (0.256 g、0.411 mmol) を加えた後、炭酸セシウム (4.02 g、12.34 mmol) および 5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1.023 g、4.53 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間脱気した。この反応混合物を 110 で 6 時間攪拌した後、室温とした。この反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、得られた固体をエタノールで摩砕し、ラセミ 4 H (0.85 g、41%) を固体として得た。

【0117】

化合物 4 H (0.85 g) を、下記の条件を用いるキラル HPLC により分割し、4 H 1 (Rt 18.33 分) および 4 H 2 (Rt 20.53 分) を得た。

【0118】

カラム： CHIRAL PAK IA (4.6 x 250 mm) 5 μ

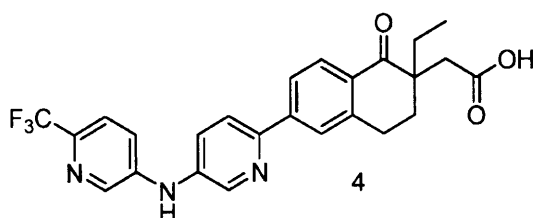
移動相： A : ヘキサン、B : エタノール、無勾配： 70 : 30、流速： 1 mL / 分。

化合物 4H1 の ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.33 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 4H), 7.80 - 7.65 (m, 3H), 4.01 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.2 - 2.95 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.39 (dt, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 12.4 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 498 (M+H)⁺。

【0119】

2 - (2 - エチル - 1 - オキシ - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) (4) :

【化64】



10 mL のジオキサン - 水 (3 : 1) 混合物中、4 H 1 (0.24 g、0.482 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (0.058 g、2.41 mmol) を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水層を、飽和クエン酸溶液を pH 3 となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を 0 に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物 (0.2 g、85%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.09 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 - 7.84 (m, 4H), 7.83 - 7.60 (m, 3H), 3.20 - 2.89 (m, 2H), 2.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.3 (m,

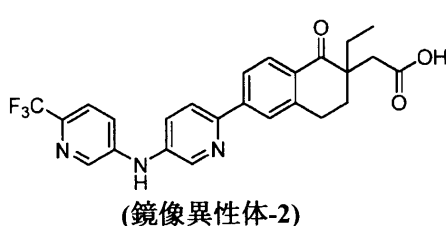
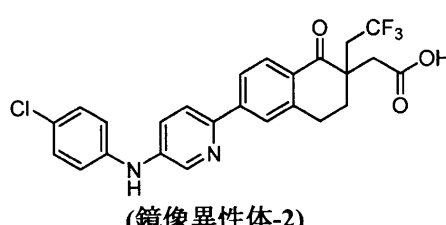
2H), 1.99 (m, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。ESI-MS m/z : 470 (M+H)⁺、HPLC 純度: 96.4%。

【 0 1 2 0 】

実施例 5 ~ 1 3 は、適当な出発材料を用い、実施例 1 ~ 4 に記載されているものと類似の手順を用いて製造した。

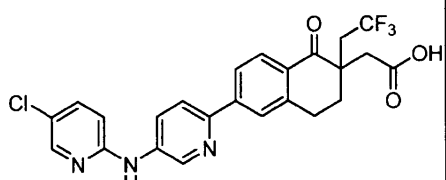
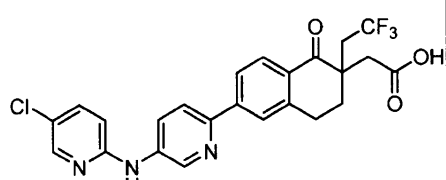
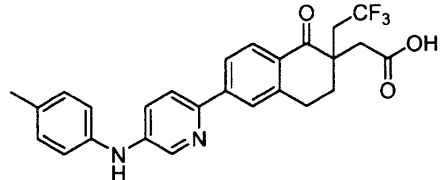
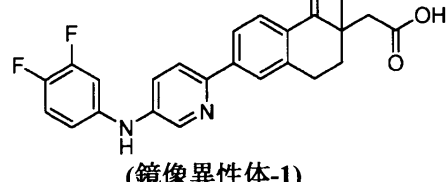
【 0 1 2 1 】

【表 1】

例	構造	分析データ	質量/純度
5	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 - 7.84 (m, 4H), 7.83 - 7.65 (m, 3H), 3.15 - 2.91 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.75 - 1.45 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).	ESI-MS m/z = 470 (M+H) ⁺ ; HPLC 純度 97%.
6	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.03 - 7.87 (m, 4H), 7.55 (dd, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.20 - 2.62 (m, 5H),	ESI-MS m/z = 489 (M+H) ⁺ ; HPLC 純度 95%.

10

20

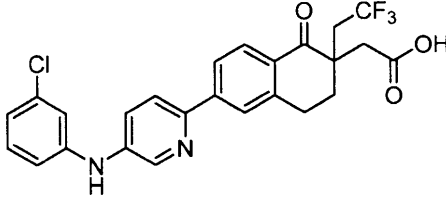
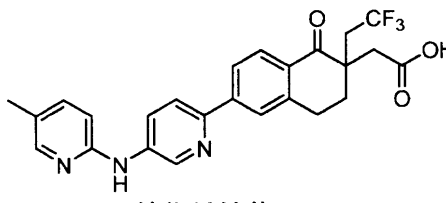
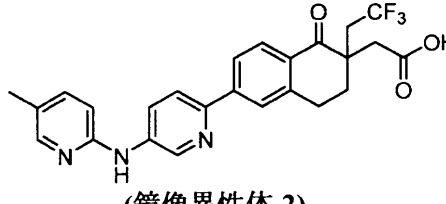
		2.51 – 2.35 (m, 2H), 2.14 (m, 1H).	
7	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.2 (bs, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.08 – 7.90 (m, 4H), 7.73 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.19 – 2.73 (m, 5H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 490 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 96%.
8	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.08 – 7.90 (m, 4H), 7.73 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.20 – 2.73 (m, 4H), 2.72 – 2.49 (m, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 490 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 99%.
9	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.4 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.85 (m, 4H), 7.48 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (q, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H), 3.17 – 2.68 (m, 5H), 2.49 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (m, 1H).	HPLC純度 96.3%.
10	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 7.58 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (q, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> ₁ = 8.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 4.3 Hz, 1H), 3.17 – 2.66 (m, 6H), 2.43 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 491 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 96.7%.

10

20

30

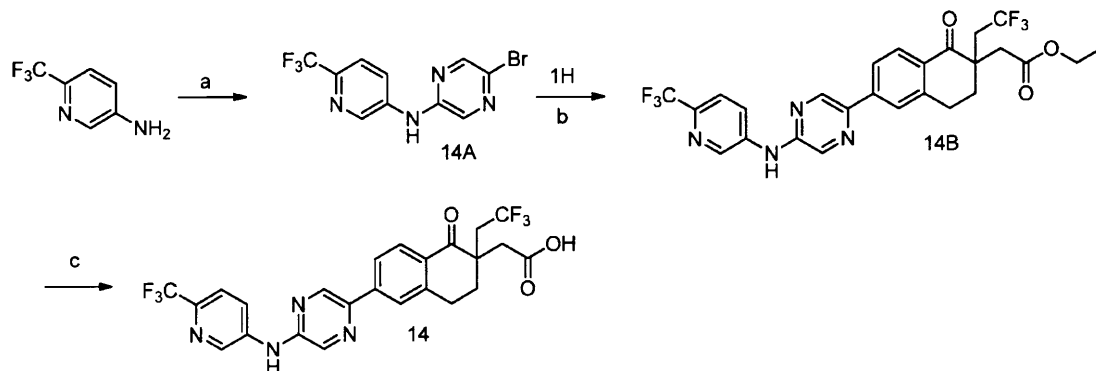
40

<p>11</p>	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.62 (dd, <i>J</i>₁ = 8.7 Hz, <i>J</i>₂ = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i>₁ = 7.9 Hz, <i>J</i>₂ = 2.0 Hz, 1H), 3.25 – 2.7 (m, 6H), 2.14 – 1.95 (m, 2H).</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> = 489 (M+H)⁺; HPLC純度 90%.</p>
<p>12</p>	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.42 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i>₁ = 8.8 Hz, <i>J</i>₂ = 2.7 Hz, 1H), 8.11 – 7.89 (m, 5H), 7.49 (dd, <i>J</i>₁ = 8.4 Hz, <i>J</i>₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.07 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 2.52-2.4 (m, 2H), 2.21 (m, 4H).</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> = 470 (M+H)⁺; HPLC純度 97%.</p>
<p>13</p>	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.42 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i>₁ = 8.8 Hz, <i>J</i>₂ = 2.7 Hz, 1H), 8.11 – 7.89 (m, 5H), 7.49 (dd, <i>J</i>₁ = 8.4 Hz, <i>J</i>₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.18 – 2.84 (m, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 2H), 2.21 (m, 4H).</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> = 470 (M+H)⁺; HPLC純度 90%.</p>

【 0 1 2 2 】

実施例 1 4

【 化 6 5 】



試薬および条件： a) Pd (O A c)₂、 X a n t p h o s、 2 , 5 - ジブロモピラジン、 トルエン、 1 0 0 、 4 h、 b) Pd (P P h₃)₄、 C s₂ C O₃、 ジオキサソ - H₂ O、 8 0 、 3 h、 その後キラル分割、 c) L i O H、 E t O H - H₂ O、 R T、 5 h

【 0 1 2 3 】

手順

10

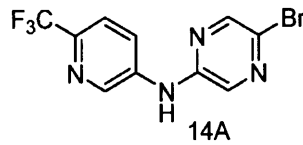
20

30

40

50

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピラジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) :
5 - プロモ - N - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン (1 4 A) :
 【化 6 6】



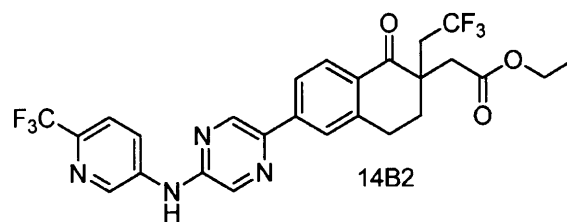
10

アルゴン雰囲気下、15 mL のトルエン中、2, 5 - ジプロモピラジン (2 . 0 5 g 、 8 . 6 4 m m o l) の溶液に、Pd (O A c) ₂ (0 . 0 9 7 g 、 0 . 4 3 2 m m o l) および X a n t p h o s (0 . 2 5 g 、 0 . 4 3 2 m m o l) を加えた後、炭酸セシウム (8 . 4 4 g 、 2 5 . 9 m m o l) および 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン (1 . 4 g 、 8 . 6 4 m m o l) を加えた。この混合物を 1 0 分間脱気した。この反応混合物を 1 0 0 で 4 時間攪拌した後、室温まで温め、酢酸エチルおよび水で希釈した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 2 0 % の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1 g 、 3 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.34 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 - 8.35 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 319 (M+H)⁺。

20

【0124】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピラジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 2) (1 4 B 2) :
 【化 6 7】



30

アルゴン雰囲気下、16 mL の 1 , 4 ジオキサン - H₂O (3 : 1) 混合物中、1 H (1 g 、 2 . 2 7 m m o l) の溶液に、Pd (P P h₃)₄ (0 . 1 3 1 g 、 0 . 1 1 4 m m o l) を加えた後、1 4 A (0 . 7 2 5 g 、 2 . 2 7 m m o l) および炭酸セシウム (2 . 2 2 g 、 6 . 8 1 m m o l) を加えた。この混合物を 1 5 分間脱気した。この反応混合物を 3 時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン中 2 0 % の酢酸エチル用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ラセミ化合物 1 4 B (0 . 8 g 、 5 4 %) を黄色固体として得た。

40

【0125】

化合物 1 4 B (0 . 8 g) を、下記の条件を用いるキラル H P L C により分割し、1 4 B 1 (R_t 7 . 9 6 分) および 1 4 B 2 (R_t 9 . 4 0 分) を得た。

【0126】

カラム: C H I R A L P A K I C (4 . 6 × 2 5 0 m m) 、 5 μ

移動相: A = n - ヘキサン、B = I P A 、 C = D C M 、 無勾配: 6 0 : 2 0 : 2 0 、 流

50

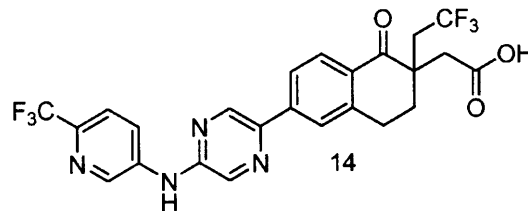
速：1.0 mL / 分。

化合物14B2の¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.45 (s, 1H), 8.98 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 9.1 Hz, 2H), 8.53 (dd, J₁ = 2.5 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.15 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 551 (M-H)⁻。

【0127】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピラジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) (1 4) :

【化68】



6 mLのエタノール - 水 (3 : 1) 混合物中、14B2 (0.3 g、0.543 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (0.114 g、2.72 mmol) を加え、この混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水で希釈した。水層を、飽和クエン酸溶液をpH 3となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を0℃に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物 (0.2 g、88%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.47 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.98 (dd, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 2H), 8.53 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 - 7.93 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 - 2.92 (m, 3H), 2.88 - 2.64 (m, 2H), 2.58 - 2.42 (m, 2H), 2.17 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 525 (M+H)⁺、HPLC 純度: 97%。

【0128】

実施例15～20は、適当な出発材料を用い、実施例14に記載されているものと類似の手順を用いて製造した。

【0129】

【表2】

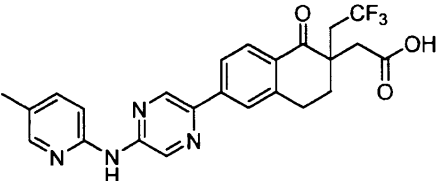
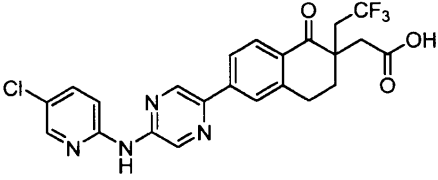
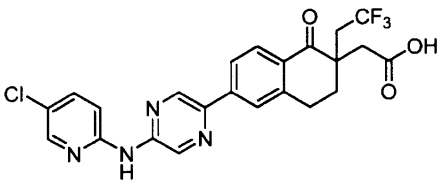
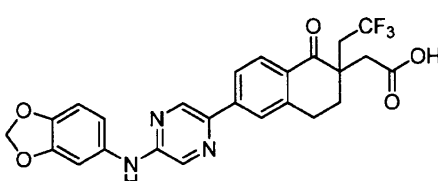
例	構造	分析データ	質量/純度
15	<p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.46 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 - 7.95 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz,	ESI-MS m/z = 525 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 95.5%.

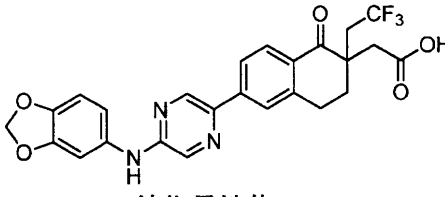
10

20

30

40

		1H), 3.26 – 2.92 (m, 3H), 2.83 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).		
16	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.4 (bs, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.23 – 2.90 (m, 3H), 2.83 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (m, 1H).	ESI-MS $m/z = 471$ (M+H) ⁺ ; HPLC純度 99%.	10
17	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.42 (bs, 1H), 10.47 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 – 7.74 (m, 5H), 3.15 – 2.77 (m, 4H), 2.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.42 – 2.3 (m, 2H), 2.11 (m, 1H).	ESI-MS $m/z = 491$ (M+H) ⁺ ; HPLC純度 90%.	20
18	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.43 (bs, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 3.23 – 2.90 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.76 – 2.44 (m, 3H), 2.18 (m, 1H).	ESI-MS $m/z = 491$ (M+H) ⁺ ; HPLC純度 96%.	30
19	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.2 (bs, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.20 – 2.86 (m, 4H), 2.82 – 2.54 (m, 3H), 2.17 (m, 1H).	ESI-MS $m/z = 500$ (M+H) ⁺ ; HPLC純度 95%.	40

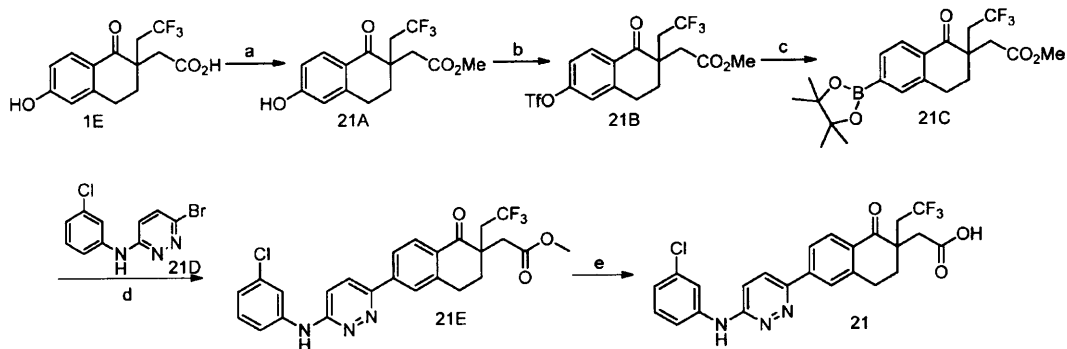
20	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.2 (bs, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.89 (m, 3H), 7.48 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.1 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.18 – 2.87 (m, 3H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.16 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 500 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 93%.
----	----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------

10

実施例 2 1

【 0 1 3 0 】

【 化 6 9 】



20

試薬および条件： a) 触媒 H₂SO₄、MeOH、80、3 h、 b) Tf₂O、Py、CH₂Cl₂、RT、3 h、 c) PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂、KOAc、ジオキサン、80、5 h、 d) Pd(PPh₃)₄、Cs₂CO₃、ジオキサン - H₂O、80、3 h、その後キラル分割、 e) LiOH、EtOH - H₂O、RT、4 h。

30

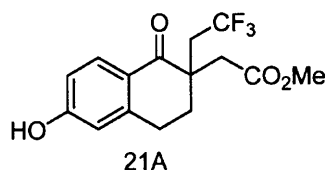
【 0 1 3 1 】

手順

2 - (6 - (6 - (3 - クロロフェニルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) :

2 - (6 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸メチル (2 1 A) :

【 化 7 0 】



40

メタノール (8 0 m L) 中、1 E (8 . 5 g、2 8 . 1 m m o l) の溶液に、硫酸 (2 m L) を加え、この混合物を 8 0 で 3 時間攪拌した。この反応混合物から減圧下でメタノールを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブライン溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (8 . 5 g、9 1 %) をシロップとして得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、D M S O - *d*₆) 1 0 . 4 3 (s、1 H)、7 . 7 7 (d、*J* = 8 . 6 H z、1 H)、6 . 7 5 (d d、*J*₁ = 8 . 7 H z、*J*₂ = 2 . 4 H z、1 H)、6 .

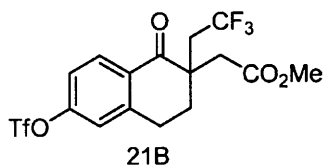
50

65 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 - 2.78 (m, 4H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 317 (M+H)⁺。

【0132】

2 - (1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸メチル (21B) :

【化71】



10

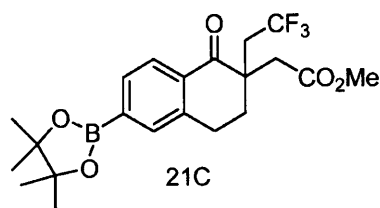
ジクロロメタン (100 mL) 中、21A (8.5 g、26.9 mmol) およびピリジン (2.61 mL、32.3 mmol) の氷冷溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (5.45 mL、32.3 mmol) を加え、この混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaCl水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物 (9 g、74%) をシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.36 (m, 1H)。

20

【0133】

2 - (1 - オキソ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸メチル (21C) :

【化72】



30

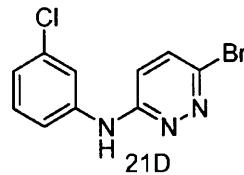
アルゴン雰囲気中、30 mL の 1,4-ジオキササン中、21B (1.4 g、3.12 mmol) の溶液に、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.114 g、0.156 mmol) を加えた後、酢酸カリウム (0.919 g、9.37 mmol) および 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (0.952 g、3.75 mmol) を加えた。この混合物を5分間脱気した。この反応混合物を5時間還流し、室温まで冷却し、セライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサン中10%酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.2 g、51%) を粘稠な液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.46-2.25 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 12H)。ESI-MS m/z: 427 (M+H)⁺。

40

【0134】

6 - プロモ - N - (3 - クロロフェニル) ピリダジン - 3 - アミン (21D) :

【化73】



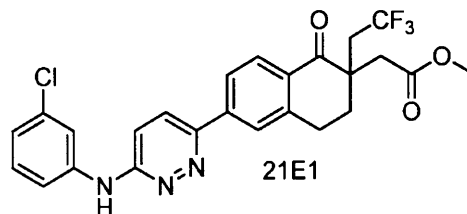
1,4-ジオキサン(10 mL)中、3-クロロアニリン(0.536 g、4.20 mmol)の溶液に、3,6-ジブロモピリダジン(1 g、4.20 mmol)を加えた後、1,4-ジオキサン(6 mL、24 mmol)中4 MのHClを加えた。この混合物を3時間還流した。得られたスラリーを濾過し、粗生成物を分取HPLCにより精製し、標題化合物21D(0.3 g、23%)を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

9.67 (s, 1H), 8.09 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.7 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.5 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 0.9 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 284 (M+H)⁺。

【0135】

2 - (6 - (6 - ((3 - クロロフェニル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸メチル (鏡像異性体 - 1) (21E1) :

【化74】



アルゴン雰囲気下、13 mLの1,4ジオキサン-H₂O(3:1)混合物中、21D(0.7 g、1.642 mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(0.095 g、0.082 mmol)を加えた後、21C(0.374 g、1.314 mmol)および炭酸セシウム(1.605 g、4.93 mmol)を加えた。この混合物を15分間脱気した。この反応混合物を3時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、ヘキサン中35%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、21E(0.3 g、36%)を黄色固体として得た。

【0136】

化合物21E(0.3 g)を、下記の条件の用いるキラルHPLCにより分割し、21E1(Rt 7.41分)および21E2(Rt 8.31分)を得た。

【0137】

カラム: CHIRAL PAK IA 4.6 × 250 mm、5 μ
移動相: A = n-ヘキサン(0.1% DEA)、B = エタノール、無勾配: 60:40
流速: 1.0 mL/分

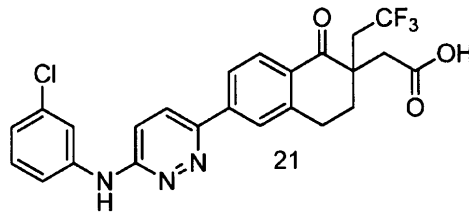
化合物21E1の¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.69 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28 - 2.89 (m, 4H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.17 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 504 (M+H)⁺。

【0138】

2 - (6 - (6 - ((3 - クロロフェニル) アミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキ

ソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) (2 1) :

【化 7 5】



10

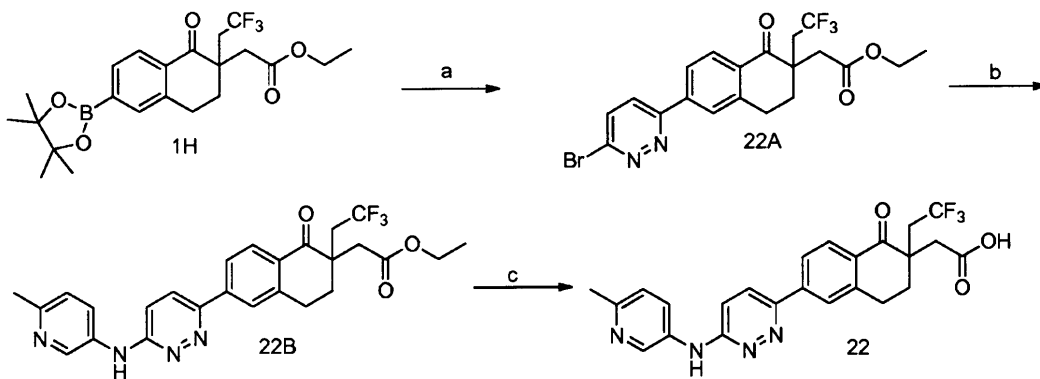
6 mL のエタノール - 水 (3 : 1) 混合物中、2 1 E 1 (0 . 1 5 g 、 0 . 2 9 8 mmol) の溶液に水酸化リチウム (0 . 0 6 3 g 、 1 . 4 9 mmol) を加え、この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水で希釈した。水層を、飽和クエン酸溶液を pH 2 となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を 0 に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物 2 1 (0 . 1 1 8 g 、 7 8 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.6 (bs, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.24 - 2.87 (m, 5H), 2.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 490 (M+H)⁺、HPLC 純度: 97%。

20

【 0 1 3 9 】

実施例 2 2

【化 7 6】



30

試薬および条件: a) PdCl₂(dppf)、3,6-ジブromoピリダジン、Cs₂CO₃、ジオキサン - H₂O、80 °C、2 h、b) 6-メチルピリジン-3-アミン、Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、ジオキサン、80 °C、2 h、その後キラル分割、c) LiOH、EtOH - H₂O、RT、8 h。

【 0 1 4 0 】

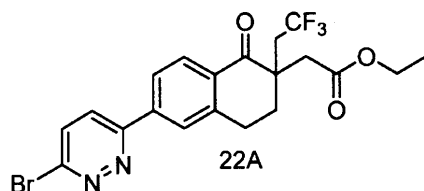
40

手順

2 - (6 - (6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキシソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) :

2 - (6 - (6 - ブロモピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキシソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (2 2 A) :

【化77】

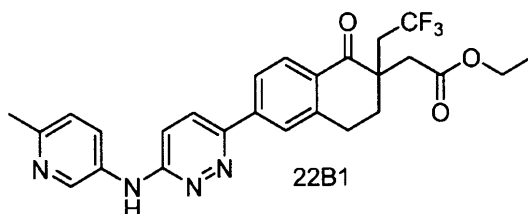


アルゴン雰囲気下、16 mL の 1,4-ジオキサン - H₂O (3 : 1) 混合物中、3,6-ジブロモピリダジン (1 g、4.2 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0.154 g、0.21 mmol) を加えた後、炭酸セシウム (4.11 g、12.61 mmol) および 1H (1.85 g、4.2 mmol) を加えた。この混合物を 5 分間脱気した。この反応混合物を 2 時間還流し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 10% の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0.8 g、40%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.14 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.53 - 2.32 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 471 (M+H)⁺。

【0141】

2 - (6 - (6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) 酢酸エチル (鏡像異性体 - 1) (22B1) :

【化78】



アルゴン雰囲気下、20 mL の 1,4-ジオキサン中、22A (1.5 g、3.18 mmol) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.29 g、0.318 mmol) および Xantphos (0.184 g、0.318 mmol) に加えた後、炭酸セシウム (3.11 g、9.55 mmol) および 6-メチルピリジン-3-アミン (0.344 g、3.18 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間脱気した。この反応混合物を密閉試験管内で 80 °C にて 3 時間攪拌し、室温とした。この反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、クロロホルムを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ラセミ化合物 22B (0.38 g、24%) を固体として得た。

【0142】

化合物 22B (0.37 g) は、鏡像異性体比 1 : 1 のラセミ混合物であり、下記の条件の用いるキラルカラムにて分割し、22B1 (R_t 8.27 分) および 22B2 (R_t 14.7 分) を得た。

【0143】

カラム: CHIRAL PAK IA 4.6 × 250 mm、5 μ
 移動相: A = n-ヘキサン (0.1% DEA)、B = エタノール、無勾配: 30 : 70
 、流速: 1.0 mL / 分。

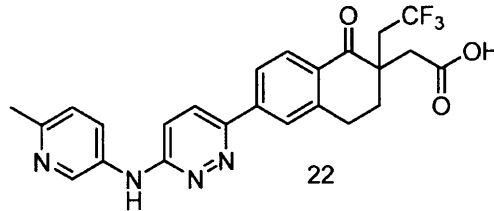
化合物22B1の¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.58 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.15 - 2.97 (m, 3H), 2.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 499 (M+H)⁺。

【0144】

2 - (6 - (6 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタ - レン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 1) (2 2) :

【化79】

10



6 mLのエタノール - 水 (3 : 1) 混合物中、22B1 (0 . 1 2 5 g、0 . 2 5 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (0 . 0 4 2 g、1 mmol) を加え、この反応混合物を室温で8時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水に溶かした。水層を、飽和クエン酸溶液をpH4となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を0℃に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物 (0 . 1 0 5 g、89%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.4 (bs, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 3H), 7.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 3H), 2.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 471 (M+H)⁺、HPLC純度: 98%。

20

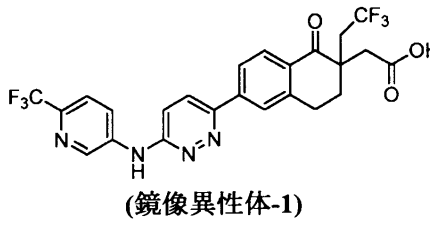
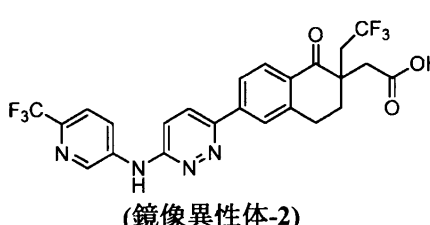
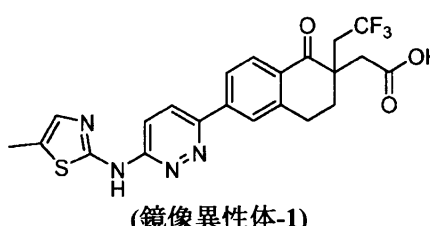
【0145】

実施例23～25は、適当な出発材料を用い、実施例21～22に記載されているものと類似の手順を用いて製造した。

【0146】

30

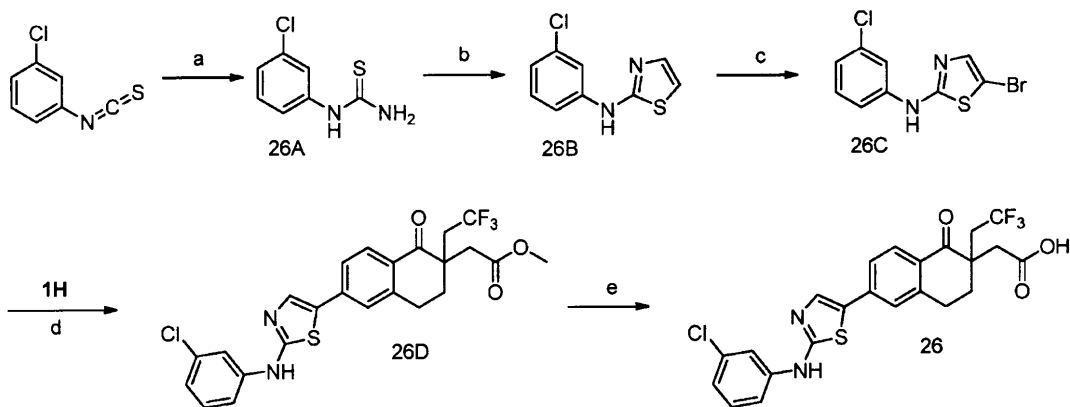
【表 3】

例	構造	分析データ	質量/純度
23	 (鏡像異性体-1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.4 (bs, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.09 – 8.0 (m, 3H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.18 – 2.92 (m, 4H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 525 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 99%.
24	 (鏡像異性体-2)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.4 (bs, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.1 – 7.95 (m, 3H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.20 – 2.92 (m, 4H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 525 (M+H) ⁺ ; HPLC純度 99%.
25	 (鏡像異性体-1)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.57 (bs, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.96 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.16 – 2.85 (m, 5H), 2.71 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (m, 1H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 477 (M+H) ⁺ ; LCMS 純度 ∴ 98%.

【 0 1 4 7 】

実施例 2 6

【化 8 0】



試薬および条件： a) 0.5 M NH₃、ジオキサン、RT、0.16 h、 b) ClCH₂CHO、EtOH-H₂O、60、16 h、 c) NBS、CH₂Cl₂、RT、0.16 h、 d) PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂、Cs₂CO₃、ジオキサン-H₂O、80、3 h、その後キラル分割、 e) LiOH、EtOH-H₂O、RT、1 h。

10

20

30

40

50

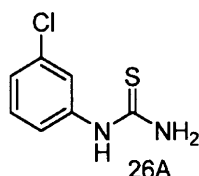
【 0 1 4 8 】

手順

2 - (6 - (2 - (3 - クロロフェニルアミノ) チアゾール - 5 - イル) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) :

1 - (3 - クロロフェニル) チオ尿素 (2 6 A) :

【化 8 1】



10

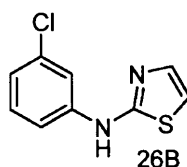
1,4-ジオキササン (8 0 m L) 中、0.5 M アンモニアの溶液に、1-クロロ-3-イソチオシアナトベンゼン (1 5 g、8 8 m m o l) を加え、この混合物を室温で 0.16 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を飽和 N a C l 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮し、標題化合物 (1 5.5 g、8 9 %) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (bs, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (dt, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 187 (M+H)⁺。

20

【 0 1 4 9 】

N - (3 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - アミン (2 6 B) :

【化 8 2】



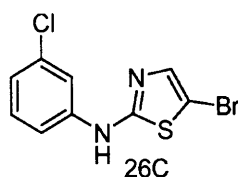
エタノール (1 5 0 m L) 中、2 6 A (1 5.5 g、8 0 m m o l) の溶液に、クロロアセトアルデヒド水溶液 (1 5 m L) を加え、6 0 °C で 1 6 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、酢酸エチルと水とで分液した。分離した有機層を飽和 N a C l で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 1 0 % の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1 5 g、8 1 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.39 (s, 1H), 7.96 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H)。ESI-MS m/z: 211 (M+H)⁺。

30

【 0 1 5 0 】

5 - ブロモ - N - (3 - クロロフェニル) チアゾール - 2 - アミン (2 6 C) :

【化 8 3】



ジクロロメタン (1 5 0 m L) 中、2 6 B (1 0 g、4 7.5 m m o l) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (7.6 0 g、4 2.7 m m o l) を加え、この混合物を室温で 0.16 時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンおよび水で希釈し、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキ

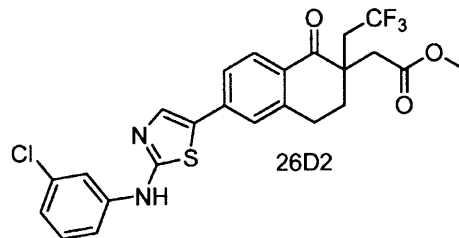
50

サン中15%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(2.54g、18%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.054 (s, 1H), 7.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 7.01 (dt, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H)。ESI-MS m/z: 291 (M+H)⁺。

【0151】

2 - (6 - (2 - (3 - クロロフェニルアミノ) チアゾール - 5 - イル) - 1 - オキシ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸メチル (鏡像異性体 - 2) (26D2) :

【化84】



10

アルゴン雰囲気下、34 mLの1,4ジオキサン-H₂O(3:1)混合物中、26C(2g、4.69 mmol)の溶液にPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.192g、0.235 mmol)を加えた後、1H(1.22g、4.22 mmol)および炭酸セシウム(2.29g、7.04 mmol)を加えた。この反応混合物を15分間脱気した。この反応混合物を3時間還流し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルと水とで分液し、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中25%の酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、ラセミ化合物26D(0.35g、14%)を黄色固体として得た。

20

【0152】

化合物26D(0.35g)は、下記の条件を用いるキラルHPLCにより分割し、26D1(Rt 6.1分)および26D2(Rt 7.38分)を得た。

【0153】

カラム: キラルCEL OX 4.6 × 250 mm、5 μ

30

移動相: A = n-ヘキサン(0.1% TFA)、B = IPA、無勾配: 70:30、流速: 1.0 mL/分。

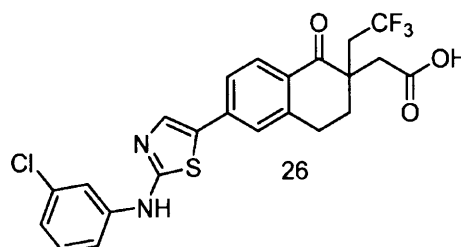
化合物26D2の¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 2.68 - 2.37 (m, 3H), 2.31 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 509 (M+H)⁺。

【0154】

2 - (6 - (2 - (3 - クロロフェニルアミノ) チアゾール - 5 - イル) - 1 - オキシ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸 (鏡像異性体 - 2) (26) :

40

【化85】



50

8 mLのエタノール-水(3:1)混合物中、26D2(0.12 g、0.236 mmol)の溶液に、水酸化リチウム(0.05 g、1.18 mmol)を加え、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣を水に溶かした。水層を、飽和クエン酸溶液をpH2となるまで添加することにより酸性化した。得られた溶液を0に冷却し、得られた固体を濾別し、真空下で乾燥させ、標題化合物(0.07 g、59%)を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.9 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.80 (m, 4H), 2.69 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 2.12 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 495 (M+H)⁺、HPLC 純度: 99%。

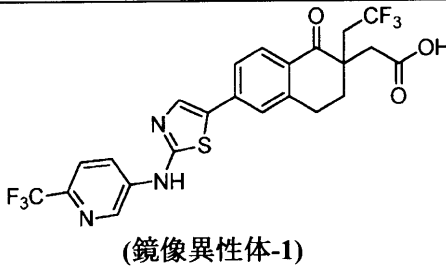
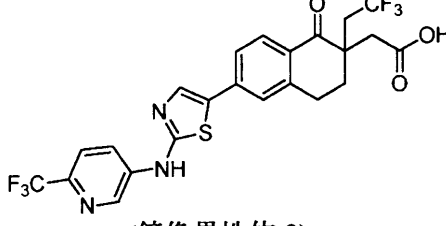
10

【0155】

実施例27~28は、適当な出発材料を用い、実施例26に記載されているものと類似の手順を用いて製造した。

【0156】

【表4】

例	構造	分析データ	質量/純度
27	 <p>(鏡像異性体-1)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.4 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 3H), 2.90 - 2.65 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.12 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 530 (M+H) ⁺ . HPLC純度: 92%.
28	 <p>(鏡像異性体-2)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.4 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.88 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.18 - 2.80 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.12 (m, 1H).	ESI-MS m/z = 530 (M+H) ⁺ . HPLC純度: 98.7%.

20

30

【0157】

生物学的アッセイ

in vitroにおけるヒトDGAT1活性の阻害

ヒトDGAT1を、バキュロウイルス発現系を用いてSf9昆虫細胞で発現させた。ミクロソームを調製し、それぞれ補酵素Aまたはトリデカノイルグリセロール産物の産生を測定する2つの形式のうちのいずれかにおいて、in vitro阻害試験の酵素として使用した。総ての工程を21~23で行った。試験化合物によるDGAT1阻害に関するデータは総て、生成物の形成が反応時間に対して直線となる条件下で収集した。

40

【0158】

CPMアッセイ: CoA生成物の形成の阻害については、試験化合物は、100% DMSO中に調製し、アッセイバッファーで100倍希釈し、10 μLを96ウェルプレート(Greiner 675076)の半分に加えた。等容量(10 μL)のバッファー中3×酵素を加え、これらの成分を30分の予備反応インキュベーションのためにインキュベートし、酵素と試験化合物を結合平衡に到達させた。3×酵素混合物は、完全に阻害された対照ウェルについては、30 μMの{4-[4-(4-アミノ-7,7-ジメチル-7H-ピリミド[4,5-b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸を含んでいた。一部のアッセイは、試験化合物と酵素の予備反応インキュベ

50

オンにおいてジデカノイルグリセロールを含めて行った。DGAT反応(30 μ L)は、10 μ Lの3 \times 基質溶液を添加して開始させた。最終反応条件は、20 mM HEPES pH 7.5、2 mM $MgCl_2$ 、1 mM CHAPS、50 μ Mジデカノイルグリセロール、3 μ Mデカノイル-CoA、1 μ g/mLミクロソームタンパク質、および1% DMSOからなった。60分の反応インキュベーションの後、反応を停止させ、CoA生成物を、10 μ Mの{4-[4-(4-アミノ-7,7-ジメチル-7H-ピリミド[4,5-b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸および50 μ Mの7-ジエチルアミノ-3-(4'-マレイミジルフェニル)-4-メチルクマリン(CPM)を含有する30 μ Lのバッファで誘導体化した。最終溶液の添加から約30分後に、Envisionリーダーを用いてEx 405 nm/Em 480 nmで蛍光を
10
読み取った。阻害は、DMSOまたは10 μ Mの{4-[4-(4-アミノ-7,7-ジメチル-7H-ピリミド[4,5-b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸を含有する対照に対して正規化した。GraphPad Prismを用い、 IC_{50} をS字用量応答(sigmoidal dose response)に当てはめた。

【0159】

LEアッセイ: トリアシルグリセロール生成物形成の阻害については、11 μ Lの反応を、白色ポリプレート-384(PerkinElmer 6007300)にて、5 μ Lの2.2 \times 酵素と、試験化合物または対照化合物、{4-[4-(4-アミノ-7,7-ジメチル-7H-ピリミド[4,5-b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸を含有する1 μ Lの100% DMSOの30分の予備反応インキュベ
20
ーションにより開始して行った。一部のアッセイは、試験化合物と酵素の予備反応インキュベーションにおいてジデカノイルグリセロールを含めて行った。30分の予備反応インキュベーション後に、5 μ Lの2.2 \times 基質の添加により反応を開始させた。最終反応条件は、50 mM HEPES pH 7.5、2 mM $MgCl_2$ 、1 mM CHAPS、25 μ Mジデカノイルグリセロール、0.5 μ Mデカノイル-CoA、0.3 nCi/ μ L [^{14}C]-デカノイル-CoAまたは0.5 nCi/ μ L [3H]-デカノイル-CoA、0.05~4 μ g/mLミクロソームタンパク質、および1% DMSOからなった。60分の反応インキュベーションの後、40 μ Lの45% イソプロパノールおよび水中50 mMの炭酸ナトリウムで反応を停止させ、混合した。トリデカノイルグリセロール生
30
成物の抽出は、30 μ L Microscint-E(Perkin Elmer)の添加と2時間のインキュベーション(密閉)により行った。Microbetaマイクロプレートリーダーにてプレートを読み取った。阻害は、DMSOまたは10 μ Mの{4-[4-(4-アミノ-7,7-ジメチル-7H-ピリミド[4,5-b][1,4]オキサジン-6-イル)フェニル]シクロヘキシル}酢酸を含有する対照に対して正規化した。GraphPad Prismを用い、 IC_{50} をS字用量応答に当てはめた。

【0160】

生物学的データ

例示した本発明の化合物を上記の1以上のDGATアッセイで試験したところ、 $IC_{50} < 10 \mu M$ であるDGAT1の阻害剤であることが判明した。ヒトDGAT1脂質抽出(L E)アッセイで試験した特定の例のデータを、次の通りに下表1に一覧化する: + =
40
10 $\mu M > IC_{50} > 500 nM$ 、++ = 500 nM $IC_{50} > 100 nM$ 、+++ = $IC_{50} > 100 nM$ 。

【0161】

【表 5】

実施例#	hDGAT LE IC ₅₀	実施例#	hDGAT LE IC ₅₀	実施例#	hDGAT LE IC ₅₀
1	+++	11	++	20	+
2	+++	12	+++	21	+++
3	+	13	++	22	+++
4	+++	14	+++	23	+++
5	++	15	+	24	+
6	+++	16	++	25	+
7	+++	17	++	26	++
8	+++	18	++	27	++
9	++	19	++	28	+++
10	+++				

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/50	(2006.01)	A 6 1 K 31/50
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 237/20	(2006.01)	C 0 7 D 237/20
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 277/42	(2006.01)	C 0 7 D 277/42

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100117787

弁理士 勝沼 宏仁

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 ムイ、チュン

アメリカ合衆国ペンシルバニア州、キング、オブ、プルシア、スウェドランド、ロード、709

(72)発明者 ラグラム、エス・タンギラ

インド国ナビ-ムンバイ、シカンデラバード、イースト、マレッドパリー、ティーチャーズ、コロニー、10-3-133

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 特開2008-255024(JP,A)

特表2009-532355(JP,A)

特表2014-525895(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)