

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5386484号
(P5386484)

(45) 発行日 平成26年1月15日 (2014. 1. 15)

(24) 登録日 平成25年10月11日 (2013. 10. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 211/27	(2006. 01)	C O 7 C 211/27	C S P
C O 7 C 211/29	(2006. 01)	C O 7 C 211/29	
C O 7 C 215/30	(2006. 01)	C O 7 C 215/30	
C O 7 C 215/38	(2006. 01)	C O 7 C 215/38	
C O 7 C 215/32	(2006. 01)	C O 7 C 215/32	

請求項の数 62 (全 308 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-514855 (P2010-514855)
(86) (22) 出願日	平成20年6月30日 (2008. 6. 30)
(65) 公表番号	特表2010-532355 (P2010-532355A)
(43) 公表日	平成22年10月7日 (2010. 10. 7)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/008169
(87) 国際公開番号	W02009/005794
(87) 国際公開日	平成21年1月8日 (2009. 1. 8)
審査請求日	平成22年3月16日 (2010. 3. 16)
(31) 優先権主張番号	60/947, 321
(32) 優先日	平成19年6月29日 (2007. 6. 29)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	509288873 アキュセラ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 98021 ワシントン 、ボセル、トゥウェンティサード ドライ ブ サウスイースト 21720
(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(74) 代理人	100143258 弁理士 長瀬 裕子
(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

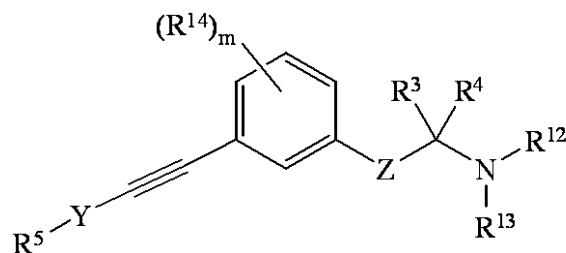
(54) 【発明の名称】 眼の疾患及び障害を治療するアルキニルフェニル誘導体化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式 (A) で表される化合物

【化 1】



式 (A)

[式中、
mは、0又は1であり、

Zは、 $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ 又は $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$ であり、

Yは、結合、 $-C(R^{27})(R^{28})-$ 又は $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$ であり、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ からそれぞれ独立に選択され、

R^{23} 及び R^{24} は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ からそれぞれ独立に選択され、又は R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、又は R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成して二重結合を提供し、

R^{25} 及び R^{26} は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ からそれぞれ独立に選択され、 10

R^3 及び R^4 は、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R^5 は、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクリルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^9 は、同じか異なり、それぞれ独立に、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、又は $C_5 \sim C_8$ アルキルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、又は CO_2R^9 であり、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり 20

、
各 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} は、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、

R^{30} は、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである]。

【請求項2】

3-(3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-アミノ-1-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オール； 30

3-(3-(ナフタレン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール；

5-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ペント-4-イン-2-オール；

3-(3-(ペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-アミノ-1-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール；

3-アミノ-1-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール； 40

6-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オール；

4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール；

3-アミノ-1-(3-(ヘプト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール；

3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール；

3-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン；

3-アミノ-1-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1- 50

オール；

6－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）ヘキス－5－イン－1－オール；

3－（3－（6－メトキシヘキス－1－イニル）フェニル）プロパン－1－アミン；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－3－エチルペント－1－イン－3－オール；

4－（（3－（3－アミノプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン－4－オール；

5－（（3－（3－アミノプロピル）フェニル）エチニル）ノナン－5－オール；

3－（3－（3－メトキシ－3－プロピルヘキス－1－イニル）フェニル）プロパン－1－アミン；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－3－メチルヘキス－1－イン－3－オール； 10

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－3，4－ジメチルペント－1－イン－3－オール；

4－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－2－メチルブト－3－イン－2－オール；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）ヘキス－1－イン－3－オール；

3－（3－（3－メトキシプロプ－1－イニル）フェニル）プロパン－1－アミン；

3－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）プロプ－2－イン－1－オール；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－3－tert－ブチル－4，4－ジメチルペント－1－イン－3－オール； 20

（R）－1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）オクト－1－イン－3－オール；

（S）－1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）オクト－1－イン－3－オール；

（R）－3－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－1－フェニルプロプ－2－イン－1－オール；

4－（（3－（3－アミノ－1－ヒドロキシプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン－4－オール；

4－（（3－（3－アミノ－2，2－ジメチルプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン－4－オール； 30

4－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－2－フェニルブト－3－イン－2－オール；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－4－メチルペント－1－イン－3－オール；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－3，4，4－トリメチルペント－1－イン－3－オール；

（R）－3－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－1－フェニルプロプ－2－イン－1－オール；

1－（3－（3－アミノプロピル）フェニル）－3－イソプロピル－4－メチルペント－1－イン－3－オール； 40

4－（（3－（3－アミノプロピル）フェニル）エチニル）－2，6－ジメチルヘプタン－4－オール；

1－（3－（3－アミノ－1－ヒドロキシプロピル）フェニル）－3－エチルペント－1－イン－3－オール；

1－（3－（3－アミノ－1－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）フェニル）－3－エチルペント－1－イン－3－オール；

4－（（3－（3－アミノ－1－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン－4－オール；

4－（（3－（3－アミノ－2－ヒドロキシプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン－4－オール； 50

- 3- (3- (シクロペンチルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン;
 3- (3- (シクロヘキシルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン;
 3-アミノ-1- (3- (シクロペンチルエチニル) フェニル) プロパン-1-オール;
 ;
 3-アミノ-1- (3- (シクロヘキシルエチニル) フェニル) プロパン-1-オール;
 ;
 1- ((3- (3-アミノプロピル) フェニル) エチニル) シクロヘキサノール;
 1- ((3- (3-アミノプロピル) フェニル) エチニル) -2, 2, 6, 6-テトラ
 メチルシクロヘキサノール;
 1- ((3- (3-アミノプロピル) フェニル) エチニル) シクロペンタノール; 10
 3- (3- (シクロヘプチルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン;
 3-アミノ-1- (3- (シクロヘプチルエチニル) フェニル) プロパン-1-オール;
 ;
 1- ((3- (3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) シクロペ
 ンタノール;
 1- ((3- (3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) シクロペ
 ンタノール;
 1- ((3- (3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) シクロヘ
 キサノール;
 1- ((3- (3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) シクロヘ 20
 キサノール;
 1- ((3- (3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) シクロヘ
 プタノール;
 1- ((3- (3-アミノプロピル) フェニル) エチニル) シクロヘプタノール;
 N- (3-ヒドロキシ-3- (3- ((1-ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル) フェ
 ニル) プロピル) アセトアミド;
 3- (3- (ピリジン-2-イルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン;
 3- (3- (ピリジン-3-イルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン;
 3- (3- (ピリジン-4-イルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン;
 3- (3- (チオフェン-2-イルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン; 及び 30
 3- (3- (チオフェン-3-イルエチニル) フェニル) プロパン-1-アミン
 から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキ
 シド、立体異性体、若しくは幾何異性体。

【請求項3】

Zが $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ である、請求項1に記載の化合
 物。

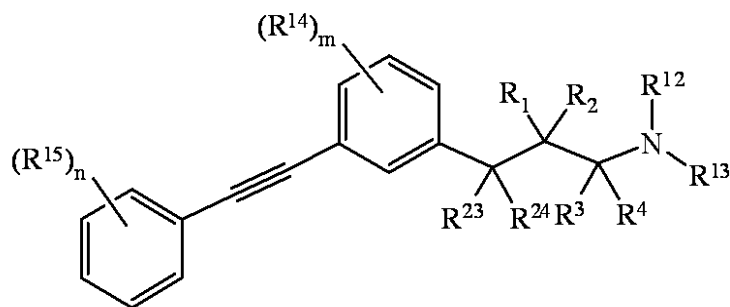
【請求項4】

R^5 が $C_6 \sim C_{12}$ アリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和
 物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式(B)で表され
 る

【化 2】



式(B)

10

〔式中、

mは、0又は1であり、

nは、0、1、2、3、4又は5であり、

R^1 及び R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ からそれぞれ独立に選択され、

R^3 及び R^4 は、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

20

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ であり、或いは R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり、

各 R^{15} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-OR^6$ 、ハロ、フルオロアルキル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである〕、化合物。

【請求項 6】

30

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、請求項 7 に記載の化合物。

40

【請求項 9】

mが0であり、nが、0、1又は2であり、各 R^{15} が、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-OR^6$ 又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^5 が 1-ナフチル又は 2-ナフチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である、請求項 10 に記載の化合物。

50

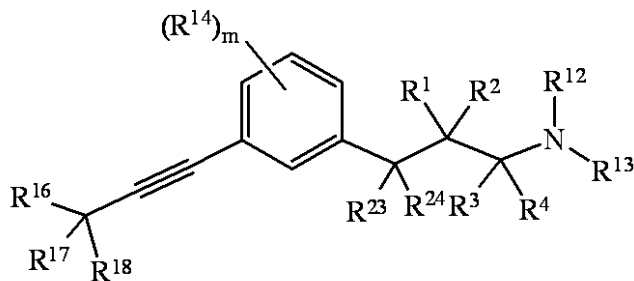
【請求項 1 2】

mが0である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式 (C) で表される

【化 3】



式(C)

[式中、

mは、0又は1であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ であり、

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ であり、或いは R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキシを形成しており、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり、

各 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-OR^6$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである]、化合物。

【請求項 1 4】

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

mが0であり、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{16} が $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 19】

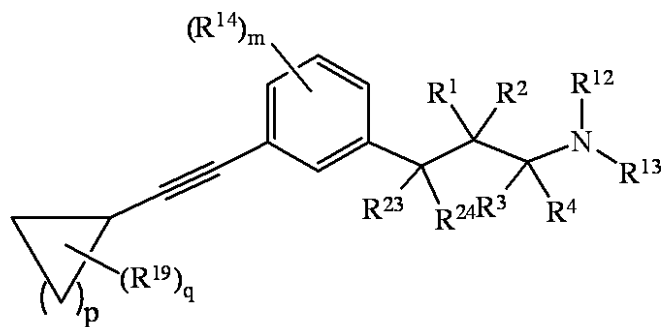
R^5 が $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式 (D) で表される

10

【化 4】



式(D)

20

[式中、

m は、0 又は 1 であり、

p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

q は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 又は 9 であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ であり、

30

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OR^6$ であり、或いは R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり、

各 R^{19} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、又は $-OH$ である]、化合物。

40

【請求項 21】

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

50

pが3であり、R⁵がシクロペンチルである；pが4であり、R⁵がシクロヘキシルである；或いはpが5であり、R⁵がシクロヘプチルである、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

R¹及びR²が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R²³及びR²⁴が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴がそれぞれ水素である、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

mが0である、請求項24に記載の化合物。

【請求項26】

qが0である；或いはqが、1、2、3、4又は5であり、各R¹⁹が、－OR⁶であり、R⁶が水素である、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

R¹²が水素であり、R¹³が－C(=O)R⁹であり、R⁹がメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、又はC₅～C₈アルキルである、請求項19に記載の化合物。

【請求項28】

R¹及びR²が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R²³及びR²⁴が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴がそれぞれ水素である、請求項27に記載の化合物。

【請求項29】

mが0である、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

qが、1、2、3、4又は5である、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

pが4であり、R⁵がシクロヘキシルである、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

R⁵がC₅～C₆ヘテロシクリルであり、Yが結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項33】

前記C₅～C₆ヘテロシクリルが－OR⁶で置換されており、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルである、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

R¹²及びR¹³のそれぞれが水素である、請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

(i) R¹及びR²が、それぞれ独立に、水素、C₁～C₅アルキル又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R²³及びR²⁴が、それぞれ独立に、水素、C₁～C₅アルキル又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴が、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₅アルキルである；或いは

(ii) R¹、R²、R³、R⁴、R²³及びR²⁴のそれぞれが、水素である、請求項34に記載の化合物。

【請求項36】

R⁵がC₅～C₆ヘテロアリールであり、Yが結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項37】

R¹²及びR¹³のそれぞれが水素である、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】

R¹及びR²が、それぞれ独立に、水素、C₁～C₅アルキル又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R²³及びR²⁴が、それぞれ独立に、水素、C₁～C₅アルキル又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴が、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₅アルキルである、請求項37に記載

10

20

30

40

50

の化合物。

【請求項 39】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である、請求項 38 に記載の化合物。

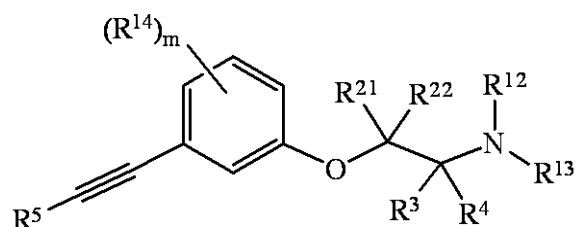
【請求項 40】

m が 0 である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式 (E) で表される化合物

【化 5】



式 (E)

[式中、

m は、0 又は 1 であり、

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^3 及び R^4 はそれぞれ、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^5 は、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_6$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクリルであり、

R^9 は、アルキルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、 $-CO_2R^9$ 又は $-C(=O)R^9$ であり、

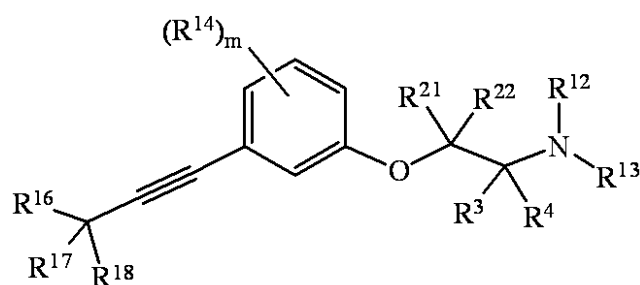
各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである]。

【請求項 42】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式 (F) で表される

【化 6】



式 (F)

[式中、
 m は、0又は1であり、
 R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、
 、
 各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、
 R^9 は、アルキルであり、
 各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり、
 、
 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、 $-OR^6$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである]、化合物。

10

【請求項43】

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである；、請求項43に記載の化合物。

【請求項45】

m が0である、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又は $-OR^6$ であり、各 R^6 が、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである；或いは R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリールである、請求項45に記載の化合物。

20

【請求項47】

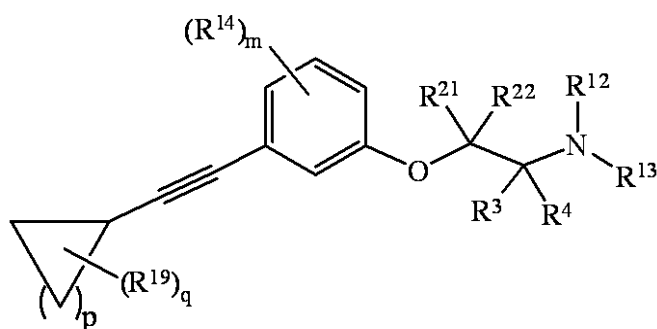
R^5 が $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルである、請求項41に記載の化合物。

【請求項48】

互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、又は幾何異性体としての、式(G)で表される

【化7】

30



式(G)

40

[式中、
 m は、0又は1であり、
 p は、1、2、3、4又は5であり、
 q は、0、1、2、3、4、5、6、7、8又は9であり、
 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、
 R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、
 、

50

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、
 R^9 は、アルキルであり、
 各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、又は $-OR^6$ であり、
 各 R^{19} は、同じか異なり、独立に、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OH$ である]、化合物。

【請求項 49】

R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

m が 0 である、請求項 49 に記載の化合物。

10

【請求項 51】

R^{21} 及び R^{22} が、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

q が 0 又は 1 である、請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

R^5 が $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクリルである、請求項 41 に記載の化合物。

20

【請求項 55】

m が 0 であり、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 56】

R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

R^5 が $C_6 \sim C_{12}$ アリールである、請求項 41 に記載の化合物。

【請求項 58】

薬学的に許容される担体及び請求項 1 から 57 までのいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

30

【請求項 59】

レチノイドサイクルにおける発色団フラックスを調節するための、又は対象における眼の疾患又は障害を治療するための請求項 1 から 57 までのいずれか一項に記載の化合物又は請求項 58 に記載の医薬組成物。

【請求項 60】

前記眼の疾患又は障害が加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーであり、或いは網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体桿体ジストロフィー、ソーズビー眼底ジストロフィー、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は虚血再灌流関連網膜損傷、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、近視、及び A I D S に伴う網膜障害から選択される、請求項 59 に記載の化合物又は医薬組成物。

40

【請求項 61】

眼の疾患又は障害を治療するための請求項 59 又は 60 に記載の化合物又は医薬組成物であって、前記治療が結果として、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する、化合物又は医薬組成物。

【請求項 62】

50

リポフスチン色素がN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン (A 2 E) である、請求項 6 1 に記載の化合物又は医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2007年6月29日に出願された米国仮特許出願第60/947,321号の利益を主張する。この出願の全ては、その全体が、参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

神経変性疾患、例えば緑内障、黄斑変性及びアルツハイマー病は世界中で何百万人もの患者に影響を及ぼしている。これらの疾患に関連する生活の質の損失は考慮すべきであるため、本分野における薬物の研究開発は非常に重要である。

10

【0003】

黄斑変性は米国では1000万～1500万人の患者に影響を及ぼし、世界中で高齢人口の失明の主な原因である。加齢黄斑変性 (AMD) は中心視に影響を及ぼし、黄斑と呼ばれる網膜の中心部の光受容体細胞の消失を引き起こす。黄斑変性は2種類：ドライタイプ及びウェットタイプに分類され得る。ドライタイプはウェットタイプよりも一般的であり、加齢黄斑変性患者の約90%がドライタイプと診断される。疾患のウェットタイプ及びドライタイプAMDの末期表現型である地図状萎縮は、より深刻な失明を引き起こす。ウェットタイプAMDを発症する患者は全て、先に長期間にわたってドライタイプAMDを発症していた。加齢黄斑変性の正確な原因は、なお不明である。AMDのドライタイプは、黄斑網膜色素上皮への色素沈着を伴う黄斑組織の加齢及び薄層化から生じ得る。ウェットタイプAMDにおいて、新たな血管が網膜の下で成長し、瘢痕組織を形成し、出血し、体液を漏出する。覆っている網膜は激しく損傷することがあり、中心視に「盲」範囲を形成する。

20

【0004】

ドライタイプの黄斑変性を有する患者の圧倒的多数にとって、利用可能な治療法がない。ドライタイプは黄斑変性のウェットタイプの発症に先行するので、ドライタイプの疾患進行を予防又は遅延する治療介入はドライタイプAMDを有する患者に恩恵をもたらすことができ、ウェットタイプの発症を低減し得る。

30

【0005】

患者によって認められた視覚の衰え、又は日常的な眼科検診中に眼科医によって検出された特性が、加齢黄斑変性の最初の指標であり得る。黄斑の網膜色素上皮下の「ドルーゼン」、即ち膜様残屑の形成は、AMDが発症する最初の身体的徴候であることが多い。遅発性症状は直線の歪みの認知を含み、進行した症例では、視覚中心に暗くぼやけた範囲又は視覚喪失を有する範囲が現れ、及び／又は色覚が変化することがある。

【0006】

より若い患者では、異なる形の遺伝的に関係のある黄斑変性も発生し得る。他の黄斑変性では、疾患における因子は遺伝、栄養、外傷、感染又は他の生態学的因子である。

【0007】

40

緑内障は、通常、無症候性でゆっくりと進行する視野消失を引き起こす疾患の群を説明するのに使用される幅広い用語である。症状がないことは、疾患末期までの緑内障の診断遅延につながり得る。緑内障の患者数は米国で220万人と推定され、失明の約120,000症例が該状態に起因する。緑内障は日本で特に蔓延しており、400万症例が報告されている。世界の多くの地域では、米国や日本よりも治療が受けにくいため、緑内障は世界中で失明の主な要因として位置づけられている。緑内障に罹患した対象が失明しなくても、その視力は著しく損なわれることが多い。

【0008】

緑内障における周辺視の進行性消失は、網膜の神経節細胞の死によって引き起こされる。神経節細胞は眼を脳に連結する特定の種類の投射ニューロンである。緑内障は通常、眼

50

圧の上昇を伴う。現在の治療は、眼圧を低下させる薬物の使用を含むが、眼圧を低下させる現代の方法は、疾患進行を完全に停止させるには不十分であることが多い。神経節細胞は、圧力に影響されやすいと考えられており、眼圧を低下させる前に永久変性を被ることがある。眼圧の上昇が認められずに神経節細胞が変性する、正常眼圧緑内障の症例数の増加が見られている。現在の緑内障薬は眼圧のみを治療し、神経節細胞の変性を予防する、又は逆行させるには無効である。

【0009】

最近の報告は、緑内障が、網膜ニューロンに特異的に影響を及ぼすことを除いて、脳におけるアルツハイマー病及びパーキンソン病に類似した神経変性疾患であることを示唆している。眼の網膜ニューロンは、脳の間脳ニューロンから生じる。網膜ニューロンは脳の10

【0010】

アルツハイマー病（AD）は、高齢者間で最も一般的な認知症の形である。認知症は、ヒトが日常生活を営む能力に深刻な影響を及ぼす脳障害である。アルツハイマーは、米国だけで400万人に影響を及ぼす疾患である。それは記憶及び他の精神機能に不可欠である脳の範囲における神経細胞の消失を特徴とする。現在入手可能な薬物はAD症状を有限の期間にわたって予防し得るが、疾患を治療する、又は精神機能の進行性低下を完全に停止させる薬物は存在しない。近年の研究は、ニューロン又は神経細胞を補助するグリア細胞がAD罹患者において欠陥を有し得ることを示唆しているが、ADの原因は不明のまま20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

これらの疾患の病状の根底には神経細胞の死がある。残念ながら、網膜神経細胞の生存、特に光受容体細胞の生存を向上させる組成物及び方法はごくわずかししか発見されていない。したがって、それらの病原の主要な、又は関連した要素として神経細胞の死を有する多くの網膜疾患及び障害の治療及び予防に使用され得る組成物を同定及び開発することが求められている。30

【0012】

脊椎動物の光受容体細胞において、光子の発光は11-シス-レチニリデン発色団のオールトランス-レチニリデンへの異性化及び視覚オプシン受容体からのアンカップリングを引き起こす。この光異性化は、オプシンの配座変化を誘発し、これが次に光伝達と呼ばれる生化学反応の連鎖を開始させる（Filipekら、Annu. Rev. Physiol. 65: 851~79（2003））。視覚色素の再生は、色素団がレチノイド（視覚）サイクルと集合的に呼ばれるプロセスにおいて11-シス配置に再度変換されることを必要とする（例えば、McBeeら、Prog. Retin. Eye Res. 20: 469~52（2001））を参照されたい）。まず、色素団がオプシンから放出され、レチノールデヒドロゲナーゼによって光受容体において還元される。生成物のオールトランス-レチノールは、付近の網膜色素上皮（RPE）に、レチノソームとして既知の細胞下構造の不溶性脂肪酸エステルで捕捉される（Imanishiら、J. Cell Biol. 164: 373~87（2004））。40

【0013】

フリッパーゼとして作用するABCRTランスポータの突然変異に関連する疾患であるシュタルガルト病（Allikmetsら、Nat. Genet. 15: 236~46（50

1997)) において、オールトランスレチナールの蓄積は、リポフスチン色素A2Eの形成を担うことがあり、A2Eは網膜色素上皮細胞に対して毒性であり、進行性網膜変性を引き起こし、その結果、視力消失を引き起こす (Mataら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 7154~59 (2000); Wengら、Cell 98: 13~23 (1999))。患者をレチノールデヒドロゲナーゼの阻害剤、13-シス-R A (イソトレチノイン、Accutane (登録商標)、Roche) によって治療することは、A2Eの形成を予防又は低速化させることがあり、正常な視力を維持するための防御特性を有し得る治療として考えられてきた (Raduら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 4742~47 (2003))。13-シス-R Aは11-シス-RDHの阻害により11-シスレチナールの合成を低速化させるのに使用されてきた (Lawら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 161: 825~9 (1989)) が、その使用は重大な夜盲症と関連付けられ得る。一方、13-シス-R Aが眼における異性化プロセスに不可欠なタンパク質であるRPE65を結合することによって発色団再生を予防するよう作用することが提唱されている (Golllapalliら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 10030~35 (2004))。Golllapalliらは、13-シス-R AがA2Eの形成を遮断することを報告し、この治療がリポフスチン蓄積を阻害し、それによって網膜色素関連リポフスチン蓄積に関連するシュタルガルト病における視力喪失の開始又は加齢黄斑変性のどちらかを遅延させ得ることを示唆した。しかし、レチノイドサイクルの遮断及びリガンド非結合オプシンの生成は、より重篤な結果及び患者の予後の悪化を生じ得る (例えば、Van Hooserら、J. Biol. Chem. 277: 19173~82 (2002); Woodruffら、Nat. Genet. 35: 158~164 (2003) を参照されたい)。発色団の生成の失敗は、進行性網膜変性につながることもあり、レーバー先天黒内障 (LCA) と同様の表現型を生成することがある。この疾患は、誕生直後に小児に影響を及ぼす非常にまれな遺伝疾患である。

【0014】

進行性網膜変性、LCA様状態、夜盲症、又は全身性ビタミンA欠乏症などの所望されていないさらなる副作用を引き起こさないシュタルガルト病及び加齢黄斑変性 (AMD) の有効な治療が当技術分野で求められている。網膜に悪影響を及ぼすその他の眼の疾患及び障害の有効な治療も当技術分野で求められている。

【課題を解決するための手段】

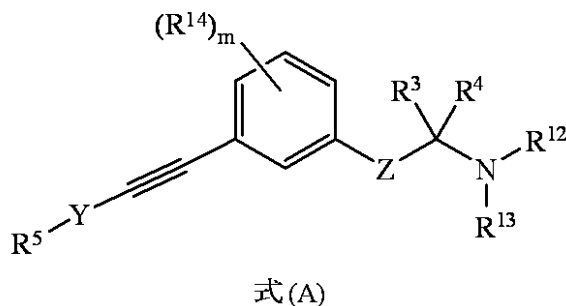
【0015】

本発明は、レチノイドサイクルの異性化ステップの阻害剤であり、眼の疾患及び障害を治療するのに有用なアルキニルフェニル誘導体化合物に関する。アルキニルフェニル誘導体化合物を含む医薬組成物及びこれらの化合物を使用して様々な眼疾患を治療する方法も提供する。

【0016】

一実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、式 (A) の構造を有する化合物

【化 1】



10

〔式中、

mは、0、1、2又は3であり、

Zは、結合、 $-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-X-C(R^{21})(R^{22})-$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ 又は $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-$ であり、

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{31})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(=N-NR^{35})-$ 又は $-C(=N-OR^{35})-$ であり、

20

Yは、結合、 $-C(R^{27})(R^{28})-$ 又は $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$ であり、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 又は $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、或いは R^1 及び R^2 は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{32} 及び R^{33} は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又はフルオロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

R^{23} 及び R^{24} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、又は R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、又は場合により、 R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成して二重結合を提供し、又は場合により、 R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成しており、 R^{24} 及び隣接する R^2 は一緒になって、直接結合を形成して三重結合を提供し、

30

R^{25} 及び R^{26} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 又は $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、或いは R^{25} 及び R^{26} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル又はC結合ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、又は R^3 及び R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成しており、又は R^3 及び R^4 は一緒になって、イミノを形成しており、

40

R^5 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 又は $SO_2N(R^9)_2$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

50

各 R^9 は、同じか異なり、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 又は $SO_2N(R^9)_2$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{31} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-OR^6$ であり、

R^{30} 及び R^{35} は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである] を提供する。

【0017】

別の実施形態では、Z が $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ である、式 (A) の化合物を提供する。

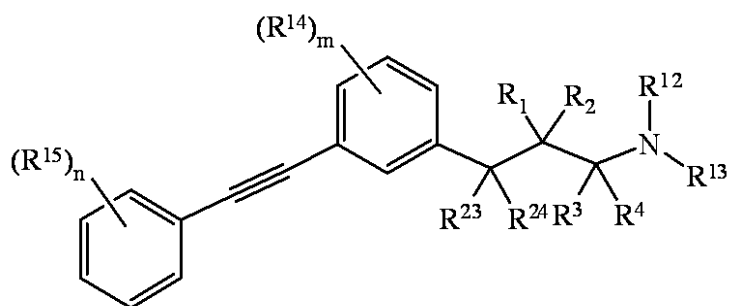
【0018】

別の実施形態では、 R^5 がアリールである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 が不飽和カルボシクリルである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 が二環式カルボシクリルである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 がノルボルニルである、式 (A) の化合物を提供する。

【0019】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 がフェニルであり、Y が結合であり、式 (B) の構造を有する、式 (A) の化合物

【化2】



式(B)

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

n は、0、1、2、3、4 又は 5 であり、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、又は R^1 及び R^2 は一緒にあって、オキソを形成しており、

R^3 及び R^4 は、水素又はアルキルからそれぞれ独立に選択され、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^9 は、同じか異なり、独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又はカルボシクリルであり、或いは R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 N -ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{15} は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR^6$ 、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、アリール又はアラルキルである] を提供する。

【0020】

別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、式 (B) の化合物を提供する。

【0021】

別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (B) の化合物を提供する。

【0022】

別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、式 (B) の化合物を提供する。

【0023】

別の実施形態では、 m が 0 であり、 n が、0、1 又は 2 であり、各 R^{15} が、独立に、アルキル、 $-OR^6$ 又はアリールである、式 (B) の化合物を提供する。

【0024】

別の実施形態では、化合物は、3-(3-(2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(ビフェニル-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；及び3-アミノ-1-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オールから選択される。

【0025】

別の実施形態では、 R^5 が1-ナフチル又は2-ナフチルである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である、式 (A) の化合物を提供する。

【0026】

別の実施形態では、化合物 3-(3-(ナフタレン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを提供する。

【0027】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、 N -オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 が $C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり、 Y が結合であり、式 (C) の構造を有する、式 (A) の化合物

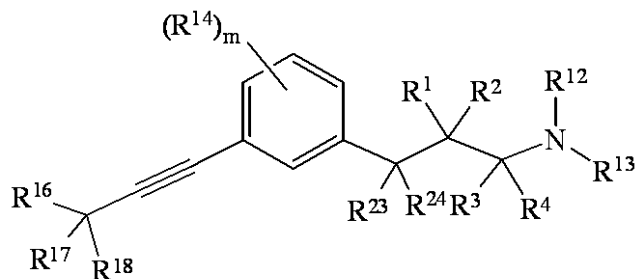
10

20

30

40

【化 3】



式(C)

10

〔式中、

mは、0、1、2又は3であり、

R¹及びR²はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅アルキル、フルオロアルキル、－OR⁶、－NR⁷R⁸又はカルボシクリルであり、或いはR¹及びR²はオキソを形成しており、

R³及びR⁴はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

各R⁶は、同じか異なり、独立に、水素又はC₁～C₅アルキルであり、

各R⁷及び各R⁸はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は－C(=O)R⁹であり、或いはR⁷及びR⁸は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N－ヘテロシクリルを形成しており、

20

各R⁹は、同じか異なり、独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R²³及びR²⁴は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅アルキル、フルオロアルキル、－OR⁶、－NR⁷R⁸であり、或いはR²³及びR²⁴は一緒にあって、オキソを形成しており、

R¹²及びR¹³は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は－C(=O)R⁹であり、或いはR¹²及びR¹³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N－ヘテロシクリルを形成しており、

30

各R¹⁴は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は－OR⁶であり、

各R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、－OR⁶、カルボシクリル又はアリールである〕を提供する。

【0028】

別の実施形態では、R¹²及びR¹³のそれぞれが水素である、式(C)の化合物を提供する。別の実施形態では、R¹及びR²が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅アルキル又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R²³及びR²⁴が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅アルキル又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式(C)の化合物を提供する。別の実施形態では、mが0であり、R¹及びR²が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R²³及びR²⁴が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴がそれぞれ水素である、式(C)の化合物を提供する。別の実施形態では、R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸のそれぞれが、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又はアリールである、式(C)の化合物を提供する。

40

【0029】

別の実施形態では、4－(3－(3－アミノプロピル)フェニル)ブト－3－イン－1－オール；5－(3－(3－アミノプロピル)フェニル)ペント－4－イン－2－オール；2－(3－(3－シクロペンチルプロプ－1－イニル)フェノキシ)エタンアミン；3

50

- (3 - (3, 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 -
 (3 - (3 - フェニルプロプ - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - (3 -
 (ペント - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - (3 - (ヘキス - 1 -
 イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - アミノ - 1 - (3 - (3 - シクロペンチ
 ルプロプ - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オール; 3 - アミノ - 1 - (3 - (3 -
 フェニルプロプ - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オール; 6 - (3 - (3 - ア
 ミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) ヘキス - 5 - イン - 1 - オール; 4 - (3 -
 (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) ブト - 3 - イン - 1 - オール; 3 -
 アミノ - 1 - (3 - (ヘプト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オール; 3 - (3 -
 (4 - フェニルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - アミノ - 1
 - (3 - (4 - シクロペンチルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オール; 3 -
 (3 - (5 - メトキシペント - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - ア
 ミノ - 1 - (3 - (4 - フェニルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オール;
 6 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) ヘキス - 5 - イン - 1 - オール; 及び 3 -
 (3 - (6 - メトキシヘキス - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミンから選択さ
 れる化合物を提供する。

【0030】

別の実施形態では、 R^{16} が $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであ
 り、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又はアリールである、式 (

【0031】

別の実施形態では、1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 3 - エチルペン
 ト - 1 - イン - 3 - オール; 4 - ((3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) エチニル) ヘ
 プタン - 4 - オール; 5 - ((3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) エチニル) ノナン
 - 5 - オール; 3 - (3 - (3 - メトキシ - 3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェニル)
 プロパン - 1 - アミン; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 3 - メチルヘ
 キス - 1 - イン - 3 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 3, 4 -
 ジメチルペント - 1 - イン - 3 - オール; 4 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル)
 - 2 - メチルブト - 3 - イン - 2 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル)
 ヘキス - 1 - イン - 3 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 3,
 4 - ジメチルヘキス - 1 - イン - 3 - オール; 3 - (3 - (3 - メトキシプロプ - 1 - イ
 ニル) フェニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル)
 プロプ - 2 - イン - 1 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 3 - t
 e r t - ブチル - 4, 4 - ジメチルペント - 1 - イン - 3 - オール; (R) - 1 - (3 -
 (3 - アミノプロピル) フェニル) オクト - 1 - イン - 3 - オール; (R) - 1 - (3 -
 (3 - アミノプロピル) フェニル) オクト - 1 - イン - 3 - オール; (R) - 3 - (3 -
 (3 - アミノプロピル) フェニル) - 1 - フェニルプロプ - 2 - イン - 1 - オール; 4 -
 ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン - 4 -
 オール; 4 - ((3 - (3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルプロピル) フェニル) エチニル)
 ヘプタン - 4 - オール; 4 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 2 - フェニルブ
 ト - 3 - イン - 2 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 4 - メチル
 ペント - 1 - イン - 3 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 3, 4
 , 4 - トリメチルペント - 1 - イン - 3 - オール; (R) - 3 - (3 - (3 - アミノプロ
 ピル) フェニル) - 1 - フェニルプロプ - 2 - イン - 1 - オール; 1 - (3 - (3 - アミ
 ノプロピル) フェニル) - 3 - イソプロピル - 4 - メチルペント - 1 - イン - 3 - オール
 ; 4 - ((3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) エチニル) - 2, 6 - ジメチルヘプタ
 ン - 4 - オール; 1 - (3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) - 3 -
 エチルペント - 1 - イン - 3 - オール; 3 - (3 - (3 - エチルペント - 1 - イニル) フェ
 ニル) プロパン - 1 - アミン; 3 - (3 - (3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェニ
 ル) プロパン - 1 - アミン; 3 - アミノ - 1 - (3 - (3 - エチルペント - 1 - イニル)

フェニル) プロパン-1-オール; 3-アミノ-1-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル) フェニル) プロパン-1-オール; 3-アミノ-1-(3-(3-エチルペント-1-イニル) フェニル) -2-メチルプロパン-1-オール; 1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル) -3-エチルペント-1-イン-3-オール; 1-アミノ-3-(3-(3-エチルペント-1-イニル) フェニル) プロパン-2-オール; 1-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) フェニル) -3-エチルペント-1-イン-3-オール; 3-アミノ-2-メチル-1-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル) フェニル) プロパン-1-オール; 4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン-4-オール; 4-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン-4-オール; 1-アミノ-3-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル) フェニル) プロパン-2-オールから選択される化合物を提供する。

10

【0032】

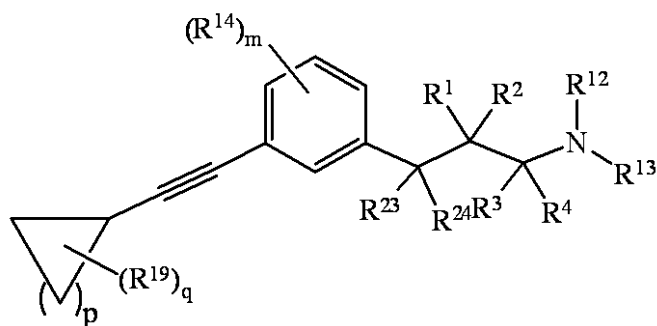
別の実施形態では、Zが $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 R^5 がカルボシクリルである、式(A)の化合物を提供する。

【0033】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 がシクロアルキルであり、Yが結合であり、式(D)の構造を有する、式(A)の化合物

20

【化4】



30

式(D)

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

pは、1、2、3、4、5又は6であり、

qは、0、1、2、3、4、5、6、7、8又は9であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又はカルボシクリルであり、或いは R^1 及び R^2 は一緒になって、オキソを形成しており、

40

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^9 は、同じか異なり、独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又はカルボシクリルであり、或いは

50

$R^{2\ 3}$ 及び $R^{2\ 4}$ は一緒になって、オキシを形成しており、

$R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 $R^{1\ 4}$ は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 $R^{1\ 9}$ は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR^6$ 、ハロ又はフルオロアルキルである」を提供する。

【0034】

別の実施形態では、 $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ のそれぞれが水素である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^{2\ 3}$ 及び $R^{2\ 4}$ が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 p が 3 であり、 R^5 が置換又は非置換のシクロペンチルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 p が 4 であり、 R^5 が置換又は非置換のシクロヘキシルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 p が 5 であり、 R^5 が置換又は非置換のシクロヘプチルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^{2\ 3}$ 及び $R^{2\ 4}$ が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 q が 0 である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 q が、1、2、3、4 又は 5 であり、各 $R^{1\ 9}$ が、独立に、アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (D) の化合物を提供する。

【0035】

別の実施形態では、3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；3-アミノ-1-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；1-アミノ-3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-2-オール；1-アミノ-3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-2-オール；1-アミノ-3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-2-オール；1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール；1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール；及び1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノールから選択される化合物を提供する。

【0036】

別の実施形態では、 $R^{1\ 2}$ が水素であり、 $R^{1\ 3}$ が $-C(=O)R^9$ であり、 R^9 がア

10

20

30

40

50

ルキルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 q が、1、2、3、4 又は 5 であり、各 R^{19} が、独立に、アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 36 に記載の化合物を提供する。別の実施形態では、 p が 4 であり、 R^5 が置換又は非置換のシクロヘキシルである、式 (D) の化合物を提供する。

【0037】

10

別の実施形態では、化合物 $N-(3\text{-ヒドロキシ}-3-(3-(1\text{-ヒドロキシシクロヘキシル})\text{エチニル})\text{フェニル})\text{プロピル})\text{アセトアミド}$ を提供する。

【0038】

別の実施形態では、 Z が $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 R^5 がヘテロシクリルであり、 Y が結合である、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、ヘテロシクリルが $-OR^6$ で場合によって置換されていることができ、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である化合物を提供する。

【0039】

別の実施形態では、 Z が $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 Y が結合であり、 R^5 がヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルが $-OR^6$ で場合によって置換されていることができ、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素であり、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (A) の化合物を提供する。

20

【0040】

別の実施形態では、 Z が $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 Y が結合であり、 R^5 がヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルが $-OR^6$ で場合によって置換されていることができ、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である化合物を提供する。

30

【0041】

別の実施形態では、 $4-(3-(3\text{-アミノプロピル})\text{フェニル})\text{エチニル})\text{テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール}$ ；及び $4-(3-(3\text{-アミノプロピル})\text{フェニル})\text{エチニル})\text{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール}$ から選択される化合物を提供する。

【0042】

40

別の実施形態では、 Z が $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 R^5 がヘテロアリールであり、 Y が結合である、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である化合物を提供する。

【0043】

50

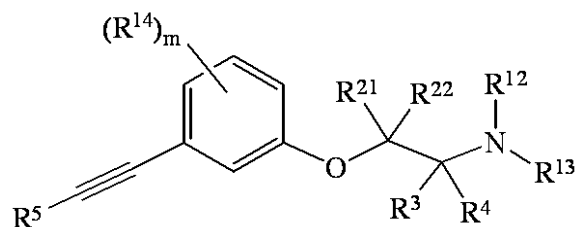
別の実施形態では、化合物が 3-（3-（ピリジン-2-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミン；3-（3-（ピリジン-3-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミン；3-（3-（ピリジン-4-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミン；3-（3-（チオフェン-2-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミン；及び 3-（3-（チオフェン-3-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミンから選択される化合物を提供する。

【0044】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、Z が $-O-C(R^{21})(R^{22})-$ であり、Y が結合であり、式 (E) の構造を有する、式 (A) の化合物

10

【化5】



式(E)

20

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又はフルオロアルキルであり、

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R^5 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

30

R^9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ である]を提供する。

【0045】

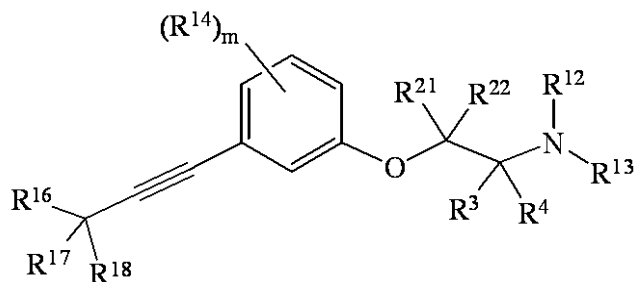
別の実施形態では、 R^5 が不飽和カルボシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 が二環式カルボシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 がノルボルニルである、式 (E) の化合物を提供する。

40

【0046】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 が $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり、Y が結合であり、式 (F) の構造を有する、式 (E) の化合物

【化 6】



式(F)

10

〔式中、

mは、0、1、2又は3であり、

R²¹及びR²²は、それぞれ独立に、水素、C₁～C₅アルキル又はフルオロアルキルであり、R³及びR⁴はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、各R⁶は、同じか異なり、独立に、水素又はC₁～C₅アルキルであり、R⁹は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

20

R¹²及びR¹³は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は—C(=O)R⁹であり、或いはR¹²及びR¹³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N—ヘテロシクリルを形成しており、各R¹⁴は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は—OR⁶であり、R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、—OR⁶、カルボシクリル又はアリールである〕を提供する。

【0047】

別の実施形態では、R¹²及びR¹³のそれぞれが水素である、式(F)の化合物を提供する。別の実施形態では、R²¹、R²²、R³及びR⁴のそれぞれが、独立に、水素又はC₁～C₅アルキルである、式(F)の化合物を提供する。別の実施形態では、mが0である、式(F)の化合物を提供する。別の実施形態では、R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又は—OR⁶であり、各R⁶が、独立に、水素又はC₁～C₅アルキルである、式(F)の化合物を提供する。別の実施形態では、R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又はアリールである、式(F)の化合物を提供する。

30

【0048】

別の実施形態では、4—((3—(2—アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ヘプタン—4—オール；1—(3—(2—アミノエトキシ)フェニル)—3—エチルペント—1—イン—3—オール；1—(3—(2—アミノエトキシ)フェニル)—3—イソプロピル—4—メチルペント—1—イン—3—オール；5—((3—(2—アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ノナン—5—オール；4—(3—(2—アミノエトキシ)フェニル)—2—メチルブト—3—イン—2—オール；2—(3—(ヘプト—1—イニル)フェノキシ)エタンアミン；4—(3—(2—アミノエトキシ)フェニル)ブト—3—イン—1—オール；2—(3—(3—フェニルプロプ—1—イニル)フェノキシ)エタンアミン；2—(3—(4—メチルペント—1—イニル)フェノキシ)エタンアミン；6—(3—(2—アミノエトキシ)フェニル)ヘキス—5—イン—1—オール；2—(3—(3—エチルペント—1—イニル)フェノキシ)プロパン—1—アミン；2—(3—(3—プロピルヘキス—1—イニル)フェノキシ)プロパン—1—アミン；1—(3—(2—アミノエトキシ

40

50

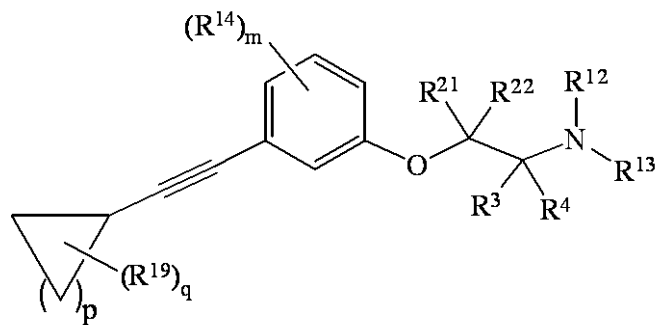
フェニル) - 3 - エチルペント - 1 - イン - 3 - オール; 4 - ((3 - (1 - アミノプロパン - 2 - イルオキシ) フェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オール; 2 - (3 - (3 - エチルペント - 1 - イニル) フェノキシ) エタンアミン; 及び 2 - (3 - (3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェノキシ) エタンアミンから選択される化合物を提供する。

【0049】

別の実施形態では、 R^5 がカルボシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 がシクロアルキルであり、Y が結合であり、式 (G) の構造を有する、式 (E) の化合物

10

【化7】



20

式(G)

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

p は、1、2、3、4 又は 5 であり、

q は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 又は 9 であり、

R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又はフルオロアルキルであり、

30

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{19} は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR^6$ 、ハロ又はフルオロアルキルである] を提供する。

40

【0050】

別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、式 (G) の化合物を提供する。別の実施形態では、m が 0 である、式 (G) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{21} 及び R^{22} が、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (G) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (G) の化合物を提供する。別の実施形態では、q が 0 又は 1 であり、各 R^{19} が、独立に、アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (G) の化合物を提供する。

50

【0051】

別の実施形態では、1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；2-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェノキシ)エタンアミン-1-((3-(1-アミノプロパン-2-イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1-((3-(1-アミノプロパン-2-イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(1-アミノプロパン-2-イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール；2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エタンアミン；2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)プロパン-1-アミン；2-(3-(シクロペンチルエチニル)フェノキシ)プロパン-1-アミン；2-(3-(シクロペンチルエチニル)フェノキシ)-エタンアミン；及び1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)-シクロヘプタノールから選択される化合物を提供する。

10

【0052】

別の実施形態では、R⁵がヘテロシクリルである、式(E)の化合物を提供する。別の実施形態では、mが0であり、R^{1 2}及びR^{1 3}のそれぞれが水素である、式(E)の化合物を提供する。別の実施形態では、R^{2 1}、R^{2 2}、R³及びR⁴のそれぞれが、独立に、水素又はC₁~C₅アルキルである、式(E)の化合物を提供する。

【0053】

別の実施形態では、化合物2-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを提供する。

20

【0054】

別の実施形態では、R⁵がアリールである、式(E)の化合物を提供する。

【0055】

別の実施形態では、化合物2-(3-(フェニルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを提供する。

【0056】

別の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び式(A)~(G)のいずれか1つの化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0057】

30

さらに別の実施形態では、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約1µM又はそれより低いIC₅₀で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物が提供される。特定の実施形態では、化合物は、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約100nM又はそれより低いIC₅₀で11-シス-レチノール生成を阻害し、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である。さらなる実施形態では、化合物は、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約10nM又はそれより低いIC₅₀で11-シス-レチノール生成を阻害し、溶液中で少なくとも約1週間、1カ月、2カ月、4カ月、6カ月、8カ月、10カ月、1年、2年、5年又はそれ以上、室温で安定である。

40

【0058】

追加の実施形態では、11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1mg/kg以下のED₅₀値を有する化合物が提供される。さらなる実施形態では、ED₅₀値が、単回用量の化合物を前記対象に約2時間以上投与した後に測定される非レチノイド化合物が提供される。追加の実施形態では、化合物はアルキニルフェニル結合アミン化合物である。さらなる実施形態では、化合物は非レチノイド化合物である。

【0059】

50

さらなる実施形態では、薬学的に許容される担体、及びRPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC50で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物を含む医薬組成物が提供される。追加の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg以下のED50値を有する非レチノイド化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0060】

別の実施形態では、本発明は、式(A)～(G)及びそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物を含む本明細書で開示した化合物を対象に導入することを含む、レチノイドサイクルにおける発色団フラックスを調節する方法を提供する。さらなる実施形態では、該方法は、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する。さらに別の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。

10

【0061】

さらに別の実施形態では、本明細書で記載した化合物又は医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における眼の疾患又は障害を治療する方法を提供する。さらなる実施形態では、眼の疾患又は障害は加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーである。さらに別の実施形態では、該方法は、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する。さらに別の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。

20

【0062】

追加の実施形態では、眼の疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体桿体ジストロフィー、ソーズビー眼底ジストロフィー、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、近視、及びAIDSに伴う網膜障害から選択される。

30

【0063】

さらなる実施形態では、式(A)～(G)及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物を含む本明細書で開示した化合物と網膜を接触させることを含む、網膜の桿体視細胞の暗順応を阻害する方法を提供する。

【0064】

追加の実施形態では、網膜を式(A)～(G)及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC50で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg以下のED50値を有する化合物と接触させることを含む、網膜の桿体視細胞のロドプシンの再生を阻害する方法を提供する。

40

【0065】

さらなる実施形態では、式(A)～(G)及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC50で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物で

50

あって、対象に投与した場合、 1 mg/kg 以下のED50値を有する化合物の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼の虚血を低減する方法が提供される。さらなる実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で該医薬組成物を投与して、眼の虚血を低減する。

【0066】

さらなる実施形態では、式(A)～(G)及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼の網膜における血管新生を阻害する方法を提供する。特定の実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で医薬組成物を投与して、網膜における血管新生を阻害する。

【0067】

さらなる実施形態では、網膜を式(A)の化合物の化合物、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約 $1\text{ }\mu\text{M}$ 又はそれより低いIC50で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、 1 mg/kg 以下のED50値を有する化合物の化合物と接触させることを含む、網膜における網膜細胞の変性を阻害する方法が提供される。さらなる実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で医薬組成物を投与して、眼の虚血を低減する。特定の実施形態では、網膜細胞が網膜神経細胞である方法が提供される。ある実施形態では、網膜神経細胞は光受容体細胞である。

【0068】

別の実施形態では、薬学的に許容される担体、並びに上記及び本明細書で記載した通りの式(A)～(G)のいずれかの構造を有する化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼疾患又は障害を治療する方法を提供する。一実施形態では、眼疾患又は障害は網膜疾患又は障害である。特定の実施形態では、網膜疾患又は障害は加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーである。別の実施形態では、眼疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性網膜疾患、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、及びAIDSに伴う網膜障害から選択される。さらに別の実施形態では、眼疾患又は障害は、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷から選択される。

【0069】

本明細書で記載した医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の網膜に蓄積したリポフスチン色素を減少させる方法をさらに提供する。一実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。

【0070】

別の実施形態では、細胞中の少なくとも1つの視覚サイクルトランス-シスイソメラーゼを阻害する方法を提供し、この方法は、本明細書で記載した式(A)～(G)のいずれかの構造を有する化合物に細胞を接触させ、それにより少なくとも1つの視覚サイクルトランス-シスイソメラーゼを阻害することを含む。1つのある実施形態では、細胞は網膜色素上皮(RPE)細胞である。

【0071】

本明細書の別の実施形態ではまた、薬学的に許容される担体及び本明細書で記載した式(A)～(G)のいずれかの構造を有する化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における少なくとも1つの視覚サイクルトランス-シスイソメラーゼを阻害する方法を提供する。ある実施形態では、対象はヒトであり、又は非ヒト動物である。

【0072】

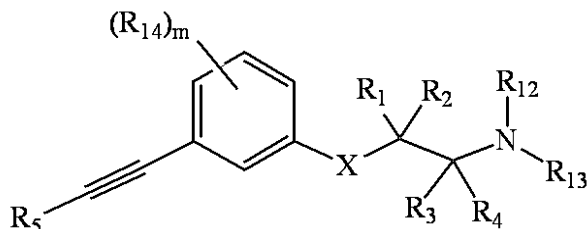
上記及び本明細書で記載した方法の特定の実施形態では、リポフスチン色素の蓄積は対象の眼において阻害され、ある特定の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン (A 2 E) である。その他のある実施形態では、網膜細胞の変性は阻害される。特定の実施形態では、網膜細胞は網膜神経細胞であり、網膜神経細胞は、光受容体細胞、アマクリン細胞、水平細胞、神経節細胞又は双極細胞である。別の特定の実施形態では、網膜細胞は網膜色素上皮 (R P E) 細胞である。

【0073】

さらに、一実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド又はプロドラッグとしての、式 (I) の構造を有する化合物

10

【化8】



式 (I)

20

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

R₁ 及び R₂ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、-OR₆、-NR₇R₈ 又はカルボシクリルであり、或いは

R₁ 及び R₂ はオキソを形成しており、

R₃ 及び R₄ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R₅ は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

30

R₆ は、水素又はアルキルであり、

R₇ 及び R₈ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は -C(=O)R₉ であり、或いは R₇ 及び R₈ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

R₉ は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

Xは、-C(R₁₀)(R₁₁)-又は-O-であり、

R₁₀ 及び R₁₁ は、それぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、-OR₆、-NR₇R₈ 又はカルボシクリルであり、或いは

R₁₀ 及び R₁₁ はオキソを形成しており、

40

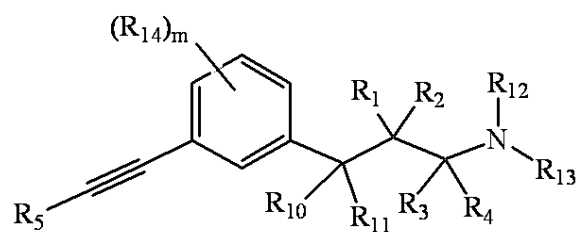
R₁₂ 及び R₁₃ は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は -C(=O)R₉ であり、或いは R₁₂ 及び R₁₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R₁₄ は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は -OR₆ である」を提供する。

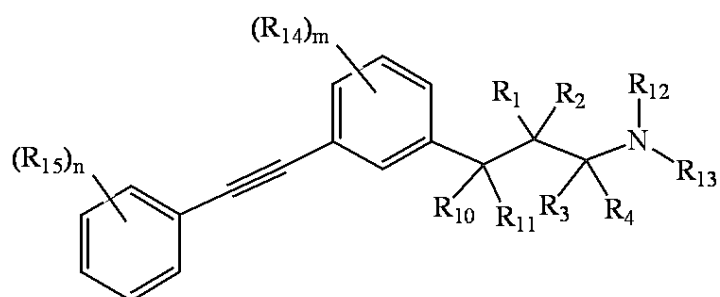
【0074】

式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa) 及び (IIIb) の構造を有する化合物

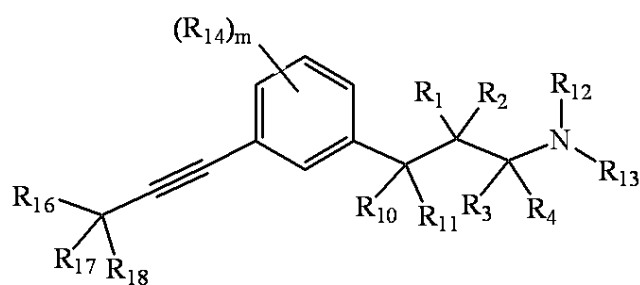
【化 9 - 1】



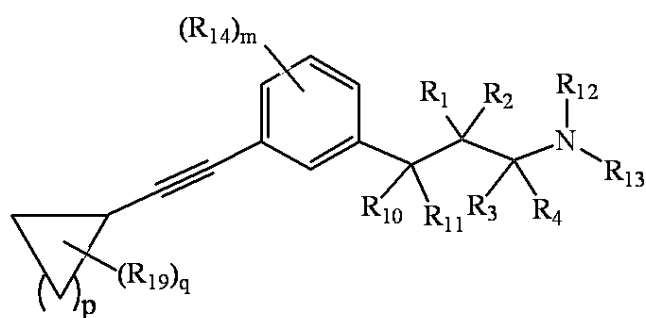
式 (II)



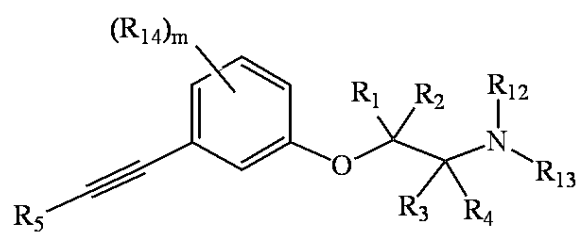
式 (IIa)



式 (IIb)

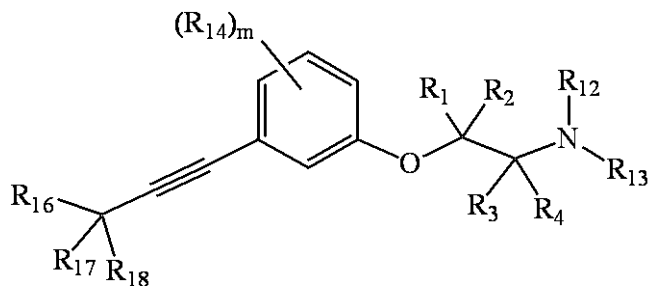


式 (IIc)



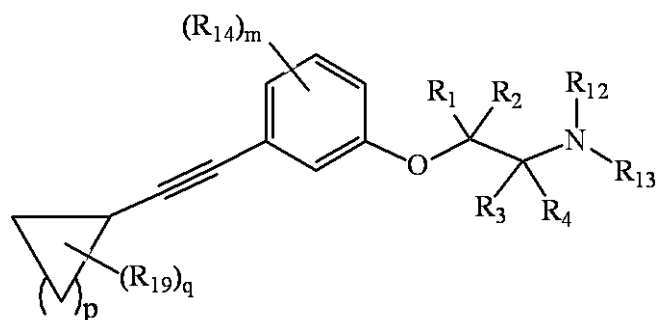
式 (III)

【化 9 - 2】



式(IIIa)

10



式(IIIb)

20

〔式中、 m 、 n 、 p 、 q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 及び R_{19} は上記及び本明細書で定義した通りである（「発明を実施するための形態」を参照されたい）〕

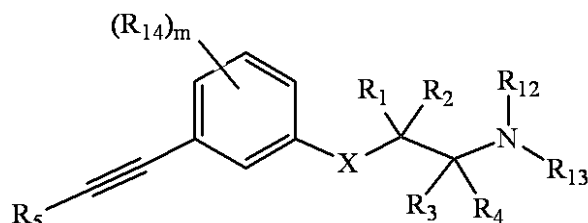
も提供される。

【0075】

30

別の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド又はプロドラッグとしての、式（I）の構造を有する化合物

【化10】



式(I)

40

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 及び X は本明細書で定義した通りである〕

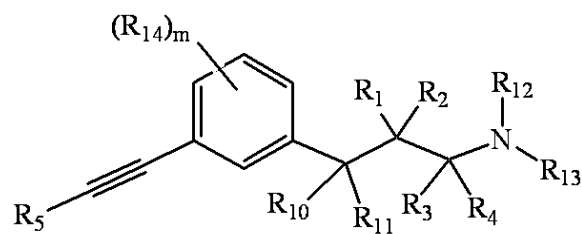
を含む医薬組成物を提供する。

【0076】

式（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（III）、（IIIa）及び（IIIb）のいずれかの構造を有する化合物

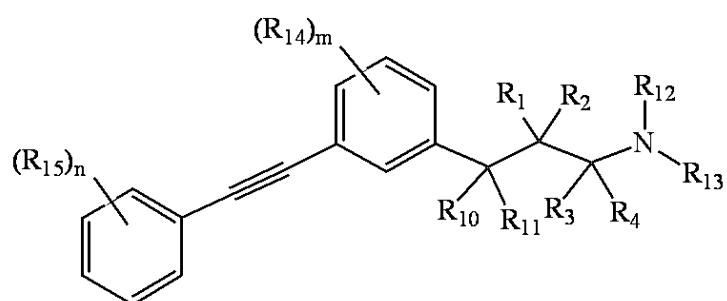
50

【化 1 1 - 1】



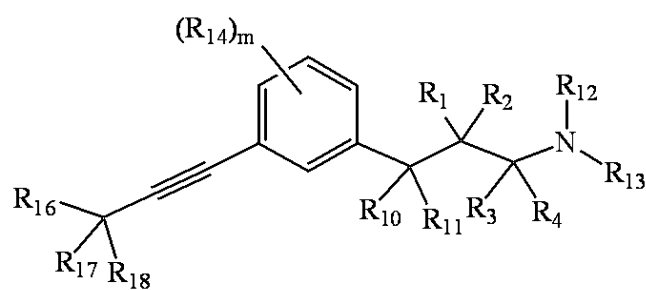
式 (II)

10



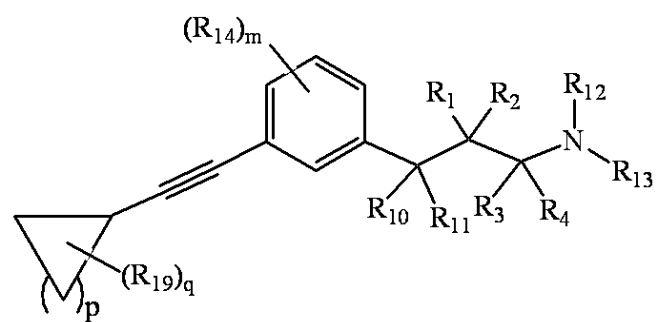
式 (IIa)

20



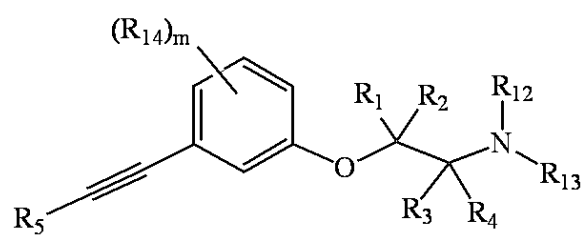
式 (IIb)

30



式 (IIc)

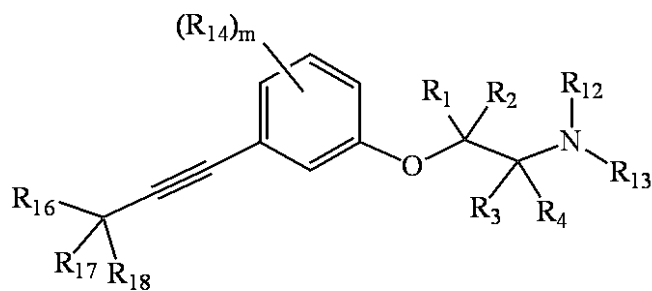
40



式 (III)

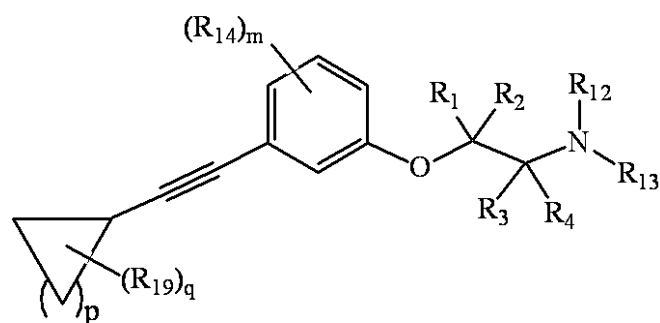
50

【化 1 1 - 2】



式 (IIIa)

10



式 (IIIb)

20

〔式中、 m 、 n 、 p 、 q 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 及び R_{19} は上記及び本明細書で定義した通りである（「発明を実施するための形態」を参照されたい）〕

を含む医薬組成物も提供される。

【0077】

30

追加の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び限定するものではないが、式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (III) のそれぞれの下部構造のいずれか 1 つの化合物を含む本明細書で開示した化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0078】

さらに別の実施形態では、RPE65 及び LRAAT を発現する細胞の抽出物であり、CRAALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 $1 \mu\text{M}$ 又はそれより低い IC_{50} で 11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約 1 週間、室温で安定である化合物を提供する。特定の実施形態では、化合物は、RPE65 及び LRAAT を発現する細胞の抽出物であり、CRAALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 100 nM 又はそれより低い IC_{50} で 11-シス-レチノール生成を阻害し、溶液中で少なくとも約 1 週間、室温で安定である。さらなる実施形態では、化合物は、RPE65 及び LRAAT を発現する細胞の抽出物であり、CRAALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 10 nM 又はそれより低い IC_{50} で 11-シス-レチノール生成を阻害し、溶液中で少なくとも約 1 週間、1 カ月、2 カ月、4 カ月、6 カ月、8 カ月、10 カ月、1 年、2 年、5 年又はそれ以上、室温で安定である。

40

【0079】

追加の実施形態では、11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE 中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、 1 mg/kg 以下の ED_{50} 値を有する化合物が提供される。さらなる実施形態

50

では、ED₅₀値が、単回用量の化合物を前記対象に約2時間以上投与した後に測定される非レチノイド化合物が提供される。追加の実施形態では、化合物はアルキニルフェニル結合アミン化合物である。さらなる実施形態では、化合物は非レチノイド化合物である。

【0080】

さらなる実施形態では、薬学的に許容される担体、及びRPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC₅₀で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物を含む医薬組成物が提供される。追加の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg以下のED₅₀値を有する非レチノイド化合物を含む医薬組成物が提供される。

10

【0081】

特定の実施形態では、本発明は、及び式(A)～(G)及び(I)～(III)のそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物を含む本明細書で開示した化合物を対象に導入することを含む、レチノイドサイクルにおける発色団フラックスを調節する方法を提供する。さらなる実施形態では、該方法は、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する。さらに別の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。

【0082】

20

さらに別の実施形態では、本明細書で記載した化合物又は医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における眼の疾患又は障害を治療する方法を提供する。さらなる実施形態では、眼の疾患又は障害は加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーである。さらに別の実施形態では、該方法は、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する。さらに別の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。

【0083】

追加の実施形態では、眼の疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体桿体ジストロフィー、ソーズビー眼底ジストロフィー、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、近視、及びAIDSに伴う網膜障害から選択される。

30

【0084】

さらなる実施形態では、網膜を式(A)～(G)及び(I)～(III)のそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物のいずれか1つの化合物を含む本明細書で開示した化合物と接触させることを含む、網膜の桿体視細胞の暗順応を阻害する方法を提供する。

【0085】

追加の実施形態では、網膜を式(A)～(G)及び(I)～(III)のそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて*in vitro*でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC₅₀で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg以下のED₅₀値を有する化合物と接触させることを含む、網膜の桿体視細胞のロドプシンの再生を阻害する方法を提供する。

40

【0086】

さらなる実施形態では、式(A)～(G)及び(I)～(III)のそれぞれの下部構

50

造のいずれか1つの化合物、R P E 6 5 及び L R A T を発現する細胞の抽出物であり、C R A L B P をさらに含む抽出物を用いて *i n v i t r o* でアッセイした場合、約 $1 \mu\text{M}$ 又はそれより低い IC_{50} で 11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、R P E 中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 以下の ED_{50} 値を有する化合物の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼の虚血を低減する方法が提供される。さらなる実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で該医薬組成物を投与して、眼の虚血を低減する。

【0087】

さらなる実施形態では、式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (III) のそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼の網膜における血管新生を阻害する方法が提供される。特定の実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で医薬組成物を投与して、網膜における血管新生を阻害する。

【0088】

さらなる実施形態では、網膜を式 (A) の化合物の化合物、R P E 6 5 及び L R A T を発現する細胞の抽出物であり、C R A L B P をさらに含む抽出物を用いて *i n v i t r o* でアッセイした場合、約 $1 \mu\text{M}$ 又はそれより低い IC_{50} で 11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、R P E 中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、 $1\text{mg}/\text{kg}$ 以下の ED_{50} 値を有する化合物と接触させることを含む、網膜における網膜細胞の変性を阻害する方法が提供される。さらなる実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で医薬組成物を投与して、眼の虚血を低減する。特定の実施形態では、網膜細胞が網膜神経細胞である方法が提供される。ある実施形態では、網膜神経細胞は光受容体細胞である。

【0089】

別の実施形態では、薬学的に許容される担体、並びに上記及び本明細書で記載した通りの式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (III) のいずれかの構造を有する化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼疾患又は障害を治療する方法を提供する。一実施形態では、眼疾患又は障害は網膜疾患又は障害である。特定の実施形態では、網膜疾患又は障害は加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーである。別の実施形態では、眼疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性網膜疾患、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、及び A I D S に伴う網膜障害から選択される。さらに別の実施形態では、眼疾患又は障害は、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷から選択される。

【0090】

本明細書で記載した医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の網膜に蓄積したリポフスチン色素を減少させる方法をさらに提供する。一実施形態では、リポフスチン色素は N-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン (A 2 E) である。

【0091】

別の実施形態では、細胞中の少なくとも1つの視覚サイクルトランス-シスイソメラーゼを阻害する方法を提供し、この方法は、本明細書で記載した式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (III) のいずれかの構造を有する化合物に細胞を接触させ、それにより少なくとも1つの視覚サイクルトランス-シスイソメラーゼを阻害することを含む。1つのある実施形態では、細胞は網膜色素上皮 (R P E) 細胞である。

【0092】

本明細書の別の実施形態ではまた、薬学的に許容される担体及び本明細書で記載した式(A)～(G)及び(I)～(III)のいずれかの構造を有する化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における少なくとも1つの視覚サイクルトランスシスイソメラーゼを阻害する方法が提供される。ある実施形態では、対象はヒトであり、又は非ヒト動物である。

【0093】

上記及び本明細書で記載した方法の特定の実施形態では、リポフスチン色素の蓄積は対象の眼において阻害され、ある特定の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。その他のある実施形態では、網膜細胞の変性は阻害される。特定の実施形態では、網膜細胞は網膜神経細胞であり、網膜神経細胞は、光受容体細胞、アマクリン細胞、水平細胞、神経節細胞又は双極細胞である。別の特定の実施形態では、網膜細胞は網膜色素上皮(RPE)細胞である。

10

【0094】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「a」、「and」及び「the」は、文脈から明らかに違わない限り複数への言及を含む。よって、例えば「薬剤(an agent)」への言及は複数のそのような薬剤を含み、「細胞(cell)」への言及は1つ又は複数の細胞への(又は複数の細胞への)、及び当業者に知られたその同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特性について本明細書で範囲が使用される場合、本明細書の範囲及び特定の実施形態の全ての組合せ及び下位組合せが含まれることを意図する。用語「約」は、数又は数的範囲に言及する場合、言及した数又は数的範囲が実験的変動内(又は統計的実験的誤差内)の近似値であることを意味し、したがってその数又は数的範囲は、述べられた数又は数的範囲の1%から15%の間で変化し得る。用語「含む(comprising)」、「及び含む(comprise)」又は「含む(comprises)」又は「有する(having)」又は「含む(including)」などの関連用語は、他のある実施形態において、例えば、本明細書で記載した、物質の任意の組成物、組成物、方法又はプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる」又は「から本質的になる」ことがあるのを排除する意図はない。

20

【0095】

参照による援用

本明細書に挙げた刊行物、特許、特許出願は全て、各個々の刊行物、特許、特許出願が参照により援用されていると特に及び個々に示されるのと同程度に、本明細書に参照により援用する。

30

【0096】

本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲に特に挙げる。本発明の特徴及び利点は、本発明の原理を利用する例示的な実施形態を挙げる以下の詳細な説明、及び添付の図面を参照することにより、より良く理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0097】

40

【図1】in vitro組換えRPE65/LRAT系における化合物2によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図2】in vivoでの化合物2によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図3】in vivoでの化合物18によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図4】in vivoでの化合物19によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図5】in vivoでの化合物2によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図6】in vivoにおける化合物18によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

50

【図7】 *in vivo*における化合物19によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図8】 *in vivo*における化合物100によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図9】 *in vivo*における化合物101によるイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を示す。

【図10】 *in vivo*での化合物2のイソメラーゼ活性の阻害%の時間的経過を示す。

【図11】 *in vivo*での化合物18のイソメラーゼ活性の阻害%の時間的経過を示す。

【図12】 *in vivo*での化合物19のイソメラーゼ活性の阻害%の時間的経過を示す。

【図13】 1mg/kgにおける化合物36の単回経口投与を示す。

【図14】 5mg/kgにおける化合物36の単回経口投与を示す。

【発明を実施するための形態】

【0098】

レチノイドサイクルの異性化ステップを阻害するアルキニルフェニル誘導体化合物を本明細書で記載する。これらの化合物及びこれらの化合物を含む組成物は、網膜細胞の変性を阻害する、又は網膜細胞の生存を強化するのに有用であることがある。したがって、本明細書で記載した化合物は、加齢黄斑変性及びシュタルガルト病などの眼の疾患及び障害を治療するのに有用であることがある。

【0099】

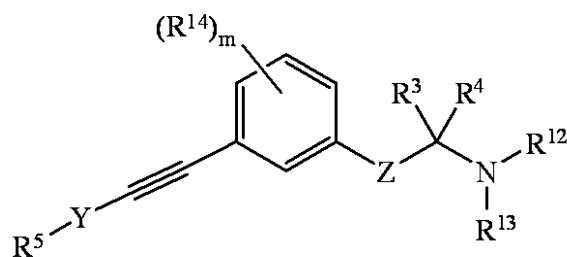
I. アルキニルフェニル誘導体化合物

ある実施形態では、窒素含有部分で終わるメタ置換結合を含むアルキニルフェニル誘導体化合物が提供される。窒素含有部分は、例えば、アミン（例えば、第一級、第二級及び第三級アミン）、アミド又はN-ヘテロシクリルであることができる。結合原子は、炭素-炭素結合、炭素-酸素結合などを含む、鎖状に構築された安定な化学結合の組合せを形成する。

【0100】

一実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、式(A)の構造を有する化合物

【化12】



式(A)

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

Zは、結合、 $-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-X-C(R^{21})(R^{22})-$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ 又は $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-$ であり、

10

20

30

40

50

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{31})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(=N-NR^{35})-$ 又は $-C(=N-OR^{35})-$ であり、

Yは、結合、 $-C(R^{27})(R^{28})-$ 又は $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$ であり、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 又は $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、或いは R^1 及び R^2 は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{32} 及び R^{33} は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又はフルオロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

R^{23} 及び R^{24} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、又は R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、又は場合により、 R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成して二重結合を提供し、又は場合により、 R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成しており、 R^{24} 及び隣接する R^2 は一緒になって、直接結合を形成して三重結合を提供し、

R^{25} 及び R^{26} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 又は $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、或いは R^{25} 及び R^{26} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル又はC結合ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、又は R^3 及び R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成しており、又は R^3 及び R^4 は一緒になって、イミノを形成しており、

R^5 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 SO_2NHR^9 又は $SO_2N(R^9)_2$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^9 は、同じか異なり、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 SO_2NHR^9 又は $SO_2N(R^9)_2$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{31} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-OR^6$ であり、

R^{30} 及び R^{35} は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである]を提供する。

【0101】

別の実施形態では、Zが $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ である、式(A)の化合物を提供する。

【0102】

別の実施形態では、 R^5 がアリールである、式(A)の化合物を提供する。別の実施形

10

20

30

40

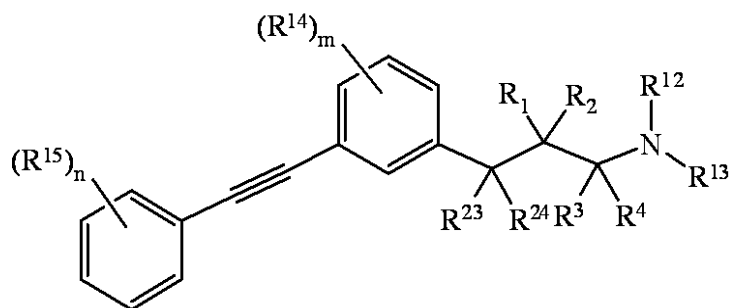
50

態では、 R^5 が不飽和カルボシクリルである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 が二環式カルボシクリルである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^5 がノルボルニルである、式 (A) の化合物を提供する。

【0103】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 がフェニルであり、Yが結合であり、式 (B) の構造を有する、式 (A) の化合物

【化13】



式(B)

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

n は、0、1、2、3、4 又は 5 であり、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、又は R^1 及び R^2 は一緒になって、オキソを形成しており、

R^3 及び R^4 は、水素又はアルキルからそれぞれ独立に選択され、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^9 は、同じか異なり、独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{23} 及び R^{24} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又はカルボシクリルであり、或いは R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{15} は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR^6$ 、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、アリール又はアラルキルである] を提供する。

【0104】

別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、式 (B) の化合物を提供する。

【0105】

別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24}

⁴ が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル又は－OR⁶ であり、R⁶ が水素又はC₁～C₅ アルキルであり、R³ 及びR⁴ が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (B) の化合物を提供する。

【0106】

別の実施形態では、R¹ 及びR² が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶ であり、R⁶ が水素又はC₁～C₅ アルキルであり、R²³ 及びR²⁴ が、それぞれ独立に、水素又は－OR⁶ であり、R⁶ が水素又はC₁～C₅ アルキルであり、R³ 及びR⁴ がそれぞれ水素である、式 (B) の化合物を提供する。

【0107】

別の実施形態では、mが0であり、nが、0、1又は2であり、各R¹⁵ が、独立に、アルキル、－OR⁶ 又はアリールである、式 (B) の化合物を提供する。

10

【0108】

別の実施形態では、化合物は3－（3－（（2，6－ジメチルフェニル）エチニル）フェニル）プロパン－1－アミン；3－（3－（（2－メトキシフェニル）エチニル）フェニル）プロパン－1－アミン；3－（3－（フェニルエチニル）フェニル）プロパン－1－アミン；3－アミノ－1－（3－（ビフェニル－3－イルエチニル）フェニル）プロパン－1－オール；及び3－アミノ－1－（3－（（2－メトキシフェニル）エチニル）フェニル）プロパン－1－オールから選択される。

【0109】

別の実施形態では、R⁵ が1－ナフチル又は2－ナフチルである、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、R¹、R²、R³、R⁴、R²³ 及びR²⁴ のそれぞれが、水素である化合物を提供する。別の実施形態では、mが0である、式 (A) の化合物を提供する。

20

【0110】

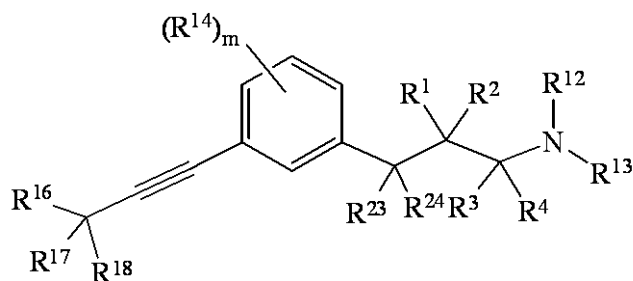
別の実施形態では、化合物3－（3－（ナフタレン－2－イルエチニル）フェニル）プロパン－1－アミンを提供する。

【0111】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N－オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、R⁵ がC(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり、Yが結合であり、式 (C) の構造を有する、式 (A) の化合物

30

【化14】



式(C)

40

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

R¹ 及びR² はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル、フルオロアルキル、－OR⁶、－NR⁷R⁸ 又はカルボシクリルであり、或いはR¹ 及びR² はオキソを形成しており、

R³ 及びR⁴ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

各R⁶ は、同じか異なり、独立に、水素又はC₁～C₅ アルキルであり、

50

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^9 は、同じか異なり、独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{23} 及び R^{24} は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ であり、或いは R^{23} 及び R^{24} は一緒にあって、オキソを形成しており、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

10

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、 $-OR^6$ 、カルボシクリル又はアリールである] を提供する。

【0112】

別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、式 (C) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (C) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 であり、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、式 (C) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又はアリールである、式 (C) の化合物を提供する。

20

【0113】

別の実施形態では、4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール；5-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ペント-4-イン-2-オール；2-(3-(3-シクロペンチルプロ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン；3-(3-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(3-フェニルプロ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(3-(3-フェニルプロ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(3-(3-(3-フェニルプロ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(3-シクロペンチルプロ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール；3-アミノ-1-(3-(3-フェニルプロ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール；6-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オール；4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール；3-アミノ-1-(3-(3-(3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール)フェニル)プロパン-1-オール；3-(3-(3-(3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(3-(3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール)フェニル)プロパン-1-オール；3-(3-(3-(3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(3-(3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール)フェニル)プロパン-1-オール；6-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オール；及び3-(3-(3-(3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール)フェニル)プロパン-1-アミンから選択される化合物を提供する。

30

40

【0114】

別の実施形態では、 R^{16} が $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{17} 及び R^{18} のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又はアリールである、式 (

50

C) の化合物を提供する。

【0115】

別の実施形態では、1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-エチルペン
 ト-1-イン-3-オール；4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ヘ
 プタン-4-オール；5-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ノナン
 -5-オール；3-(3-(3-メトキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)
)プロパン-1-アミン；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-メチルヘ
 キス-1-イン-3-オール；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3, 4-
 ジメチルペント-1-イン-3-オール；4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)
 -2-メチルブト-3-イン-2-オール；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル) 10
)ヘキス-1-イン-3-オール；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3,
 4-ジメチルヘキス-1-イン-3-オール；3-(3-(3-メトキシプロプ-1-イ
 ニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)
 プロプ-2-イン-1-オール；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-*tert*-
 ブチル-4, 4-ジメチルペント-1-イン-3-オール；(R)-1-(3-
 (3-アミノプロピル)フェニル)オクト-1-イン-3-オール；(R)-1-(3-
 (3-アミノプロピル)フェニル)オクト-1-イン-3-オール；(R)-3-(3-
 (3-アミノプロピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イン-1-オール；4-
 ((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-
 オール；4-(3-(3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル)エチニル) 20
 ヘプタン-4-オール；4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-2-フェニルブ
 ト-3-イン-2-オール；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-4-メチル
 ペント-1-イン-3-オール；1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3, 4,
 4-トリメチルペント-1-イン-3-オール；(R)-3-(3-(3-アミノプロ
 ピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イン-1-オール；1-(3-(3-アミ
 ノプロピル)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペント-1-イン-3-オール
 ；4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2, 6-ジメチルヘプタ
 ン-4-オール；1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-
 エチルペント-1-イン-3-オール；3-(3-(3-エチルペント-1-イニル)フ
 ェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニ
 ル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(3-エチルペント-1-イニル)
 フェニル)プロパン-1-オール；3-アミノ-1-(3-(3-プロピルヘキス-1-
 イニル)フェニル)プロパン-1-オール；3-アミノ-1-(3-(3-エチルペン
 ト-1-イニル)フェニル)-2-メチルプロパン-1-オール；1-(3-(3-アミ
 ノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3
 -オール；1-アミノ-3-(3-(3-エチルペント-1-イニル)フェニル)プロパ
 ン-2-オール；1-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-
 エチルペント-1-イン-3-オール；3-アミノ-2-メチル-1-(3-(3-プロ
 ピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール；4-(3-(3-アミ
 ノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-
 オール；4-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘ
 プタン-4-オール；1-アミノ-3-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プ
 ロパン-2-オールから選択される化合物を提供する。

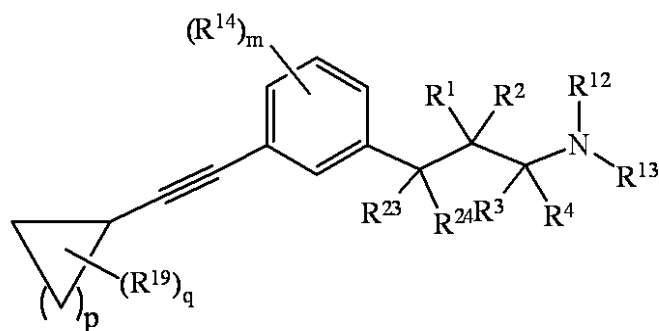
【0116】

別の実施形態では、Zが-C(R²)(R³)(R²)(R⁴)-C(R¹)(R²)-であり、R⁵がカルボシクリルである、式(A)の化合物を提供する。

【0117】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に
 許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラ
 ッグとしての、R⁵がシクロアルキルであり、Yが結合であり、式(D)の構造を有する 50

、式 (A) の化合物
【化 15】



式 (D)

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

p は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

q は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 又は 9 であり、

R¹ 及び R² はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル、フルオロアルキル、-OR⁶、-NR⁷R⁸ 又はカルボシクリルであり、或いは R¹ 及び R² は一緒になって、オキソを形成しており、

R³ 及び R⁴ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

各 R⁶ は、同じか異なり、独立に、水素又は C₁～C₅ アルキルであり、

各 R⁷ 及び各 R⁸ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール又は -C(=O)R⁹ であり、或いは R⁷ 及び R⁸ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R⁹ は、同じか異なり、独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R²³ 及び R²⁴ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル、フルオロアルキル、-OR⁶、-NR⁷R⁸ 又はカルボシクリルであり、或いは R²³ 及び R²⁴ は一緒になって、オキソを形成しており、

R¹² 及び R¹³ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は -C(=O)R⁹ であり、或いは R¹² 及び R¹³ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R¹⁴ は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は -OR⁶ であり、

各 R¹⁹ は、同じか異なり、独立に、アルキル、-OR⁶、ハロ又はフルオロアルキルである] を提供する。

【0118】

別の実施形態では、R¹² 及び R¹³ のそれぞれが水素である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、R¹ 及び R² が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル又は -OR⁶ であり、R⁶ が水素又は C₁～C₅ アルキルであり、R²³ 及び R²⁴ が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₅ アルキル又は -OR⁶ であり、R⁶ が水素又は C₁～C₅ アルキルであり、R³ 及び R⁴ が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、p が 3 であり、R⁵ が置換又は非置換のシクロペンチルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、p が 4 であり、R⁵ が置換又は非置換のシクロヘキシルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、p が 5 であり、R⁵ が置換又は非置換のシクロヘプチ

ルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^{2,3}$ 及び $R^{2,4}$ が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 q が 0 である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 q が、1、2、3、4 又は 5 であり、各 $R^{1,9}$ が、独立に、アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (D) の化合物を提供する。

【0119】

別の実施形態では、3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；3-アミノ-1-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-アミノ-1-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール；1-アミノ-3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-2-オール；1-アミノ-3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-2-オール；1-アミノ-3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-2-オール；1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール；及び1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノールから選択される化合物を提供する。

【0120】

別の実施形態では、 $R^{1,2}$ が水素であり、 $R^{1,3}$ が $-C(=O)R^9$ であり、 R^9 がアルキルである、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 $R^{2,3}$ 及び $R^{2,4}$ が、それぞれ独立に、水素又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 がそれぞれ水素である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である、式 (D) の化合物を提供する。別の実施形態では、 q が、1、2、3、4 又は 5 であり、各 $R^{1,9}$ が、独立に、アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、請求項 36 に記載の化合物を提供する。別の実施形態では、 p が 4 であり、 R^5 が置換又は非置換のシクロヘキシルである、式 (D) の化合物を提供する。

【0121】

別の実施形態では、化合物 N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを提供する。

【0122】

別の実施形態では、 Z が $-C(R^{2,3})(R^{2,4})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 R^5 がヘテロシクリルであり、 Y が結合である、式 (A) の化合物を提供する。別の実施形態では、ヘテロシクリルが $-OR^6$ で場合によって置換されていることができ、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである化合物を提供する。別の実施形態では、 $R^{1,2}$ 及び $R^{1,3}$ のそれぞれが水素である化合物を提供する。

【0123】

別の実施形態では、Zが $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、Yが結合であり、 R^5 がヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルが $-OR^6$ で場合によって置換されていることができ、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素であり、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式(A)の化合物を提供する。

【0124】

10

別の実施形態では、Zが $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、Yが結合であり、 R^5 がヘテロシクリルであり、ヘテロシクリルが $-OR^6$ で場合によって置換されていることができ、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である、式(A)の化合物を提供する。別の実施形態では、mが0である化合物を提供する。

【0125】

別の実施形態では、4-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール；及び4-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールから選択される化合物を提供する。

20

【0126】

別の実施形態では、Zが $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ であり、 R^5 がヘテロアリアルであり、Yが結合である、式(A)の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^{23} 及び R^{24} が、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $-OR^6$ であり、 R^6 が水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである化合物を提供する。別の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{23} 及び R^{24} のそれぞれが、水素である化合物を提供する。別の実施形態では、mが0である化合物を提供する。

30

【0127】

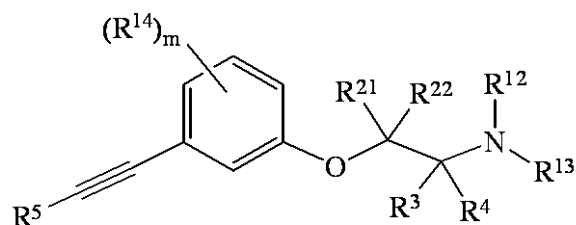
別の実施形態では、化合物が3-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；3-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン；及び3-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンから選択される化合物を提供する。

【0128】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、Zが $-O-C(R^{21})(R^{22})-$ であり、Yが結合であり、式(E)の構造を有する、式(A)の化合物

40

【化 1 6】



式(E)

10

〔式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

R²¹ 及び R²² は、それぞれ独立に、水素、C₁～C₅ アルキル又はフルオロアルキルであり、R³ 及び R⁴ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、R⁵ は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、各 R⁶ は、同じか異なり、独立に、水素又は C₁～C₅ アルキルであり、R⁹ は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、R¹² 及び R¹³ は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は -C(=O)R⁹ であり、或いは R¹² 及び R¹³ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、各 R¹⁴ は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は -OR⁶ である〕を提供する。

20

【0129】

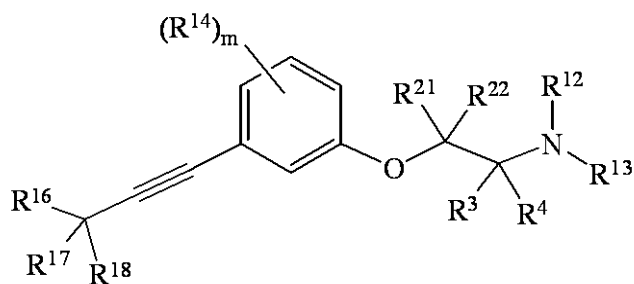
別の実施形態では、R⁵ が不飽和カルボシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。
 別の実施形態では、R⁵ が二環式カルボシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。
 別の実施形態では、R⁵ がノルボルニルである、式 (E) の化合物を提供する。

30

【0130】

別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、R⁵ が -C(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸) であり、Y が結合であり、式 (F) の構造を有する、式 (E) の化合物

【化 1 7】



式(F)

40

〔式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

50

$R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ は、それぞれ独立に、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又はフルオロアルキルであり、

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

R^9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

$R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 N -ヘテロシクリルを形成しており、

各 $R^{1\ 4}$ は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、 10

$R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 及び $R^{1\ 8}$ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、 $-OR^6$ 、カルボシクリル又はアリールである」を提供する。

【0131】

別の実施形態では、 $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ のそれぞれが水素である、式 (F) の化合物を提供する。別の実施形態では、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (F) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 である、式 (F) の化合物を提供する。別の実施形態では、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 及び $R^{1\ 8}$ のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又は $-OR^6$ であり、各 R^6 が、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (F) の化合物を提供する。別の実施形態では、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 7}$ 及び $R^{1\ 8}$ のそれぞれが、独立に、水素、アルキル又はアリールである、式 (F) の化合物を提供する。 20

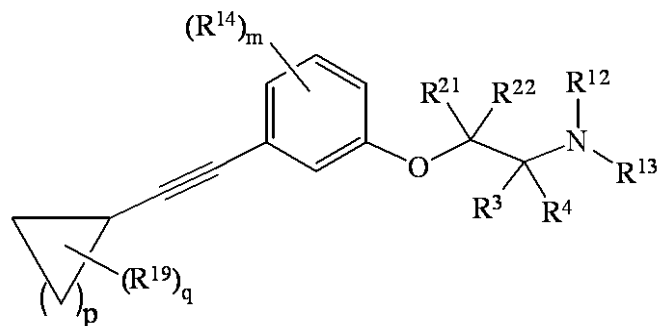
【0132】

別の実施形態では、4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール；1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オール；1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペント-1-イン-3-オール；5-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ノナン-5-オール；4-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オール；2-(3-(ヘプト-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン；4-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ブト-3-イン-1-オール；2-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン；2-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン；6-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オール；2-(3-(3-エチルペント-1-イニル)フェノキシ)プロパン-1-アミン；2-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル)フェノキシ)プロパン-1-アミン；1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オール；4-((3-(1-アミノプロパン-2-イルオキシ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール；2-(3-(3-エチルペント-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン；及び2-(3-(3-プロピルヘキス-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンから選択される化合物を提供する。 30

【0133】

別の実施形態では、 R^5 がカルボシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。別の実施形態では、互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、 N -オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、 R^5 がシクロアルキルであり、 Y が結合であり、式 (G) の構造を有する、式 (E) の化合物 40

【化 18】



式(G)

〔式中、

mは、0、1、2又は3であり、

pは、1、2、3、4又は5であり、

qは、0、1、2、3、4、5、6、7、8又は9であり、

R²¹及びR²²はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、C₁～C₅アルキル又はフルオロアルキルであり、R³及びR⁴はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、各R⁶は、同じか異なり、独立に、水素又はC₁～C₅アルキルであり、R⁹は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、R¹²及びR¹³は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は—C(=O)R⁹であり、或いはR¹²及びR¹³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、各R¹⁴は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は—OR⁶であり、各R¹⁹は、同じか異なり、独立に、アルキル、—OR⁶、ハロ又はフルオロアルキルである〕を提供する。

【0134】

別の実施形態では、R¹²及びR¹³のそれぞれが水素である、式(G)の化合物を提供する。別の実施形態では、mが0である、式(G)の化合物を提供する。別の実施形態では、R²¹及びR²²が、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₅アルキルであり、R³及びR⁴が、それぞれ独立に、水素又はアルキルである、式(G)の化合物を提供する。別の実施形態では、R²¹、R²²、R³及びR⁴のそれぞれが、水素又はC₁～C₅アルキルである、式(G)の化合物を提供する。別の実施形態では、qが0又は1であり、各R¹⁹が、独立に、アルキル又は—OR⁶であり、R⁶が水素又はC₁～C₅アルキルである、式(G)の化合物を提供する。

【0135】

別の実施形態では、1—((3—(2—アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1—((3—(2—アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；2—(3—(シクロヘキシルエチニル)フェノキシ)エタンアミン；1—((3—(1—アミノプロパン—2—イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロペンタノール；1—((3—(1—アミノプロパン—2—イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール；1—((3—(1—アミノプロパン—2—イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール；2—(3—(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エタンアミン；2—(3—(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)プロパン—1—アミン；2—(3—(シクロヘ

ンチルエチニル) フェノキシ) プロパン-1-アミン; 2-(3-(シクロペンチルエチニル) フェノキシ)-エタンアミン; 及び 1-((3-(2-アミノエトキシ) フェニル) エチニル)-シクロヘプタノールから選択される化合物を提供する。

【0136】

別の実施形態では、 R^5 がヘテロシクリルである、式 (E) の化合物を提供する。別の実施形態では、 m が 0 であり、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれが水素である、式 (E) の化合物を提供する。別の実施形態では、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^3 及び R^4 のそれぞれが、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである、式 (E) の化合物を提供する。

【0137】

別の実施形態では、化合物 2-(3-(ピリジン-3-イルエチニル) フェノキシ) エタンアミンを提供する。

10

【0138】

別の実施形態では、 R^5 がアリールである、式 (E) の化合物を提供する。

【0139】

別の実施形態では、化合物 2-(3-(フェニルエチニル) フェノキシ) エタンアミンを提供する。

【0140】

別の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び式 (A) ~ (G) のいずれか 1 つの化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0141】

20

さらに別の実施形態では、RPE65 及び LRAT を発現する細胞の抽出物であり、CRALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 1 μ M 又はそれより低い IC50 で 11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約 1 週間、室温で安定である化合物が提供される。特定の実施形態では、化合物は、RPE65 及び LRAT を発現する細胞の抽出物であり、CRALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 100 nM 又はそれより低い IC50 で 11-シス-レチノール生成を阻害し、溶液中で少なくとも約 1 週間、室温で安定である。さらなる実施形態では、化合物は、RPE65 及び LRAT を発現する細胞の抽出物であり、CRALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 10 nM 又はそれより低い IC50 で 11-シス-レチノール生成を阻害し、溶液中で少なくとも約 1 週間、1 カ月、2 カ月、4 カ月、6 カ月、8 カ月、10 カ月、1 年、2 年、5 年又はそれ以上、室温で安定である。

30

【0142】

追加の実施形態では、11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE 中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg 以下の ED50 値を有する化合物が提供される。さらなる実施形態では、ED50 値が、単回用量の化合物を前記対象に約 2 時間以上投与した後に測定される非レチノイド化合物が提供される。追加の実施形態では、化合物はアルキニルフェニル結合アミン化合物である。さらなる実施形態では、化合物は非レチノイド化合物である。

【0143】

40

さらなる実施形態では、薬学的に許容される担体、及び RPE65 及び LRAT を発現する細胞の抽出物であり、CRALBP をさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約 1 μ M 又はそれより低い IC50 で 11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約 1 週間、室温で安定である化合物を含む医薬組成物が提供される。追加の実施形態では、薬学的に許容される担体、及び 11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE 中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg 以下の ED50 値を有する非レチノイド化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0144】

別の実施形態では、本発明は、式 (A) ~ (G) 及びそれぞれの下部構造のいずれか 1

50

つの化合物を含む本明細書で開示した化合物を対象に導入することを含む、レチノイドサイクルにおける発色団フラックスを調節する方法を提供する。さらなる実施形態では、該方法は、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する。さらに別の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニルエタノールアミン (A 2 E) である。

【0145】

さらに別の実施形態では、本明細書で記載した化合物又は医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における眼の疾患又は障害を治療する方法を提供する。さらなる実施形態では、眼の疾患又は障害は加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーである。さらに別の実施形態では、該方法は、対象の眼に蓄積したリポフスチン色素を低減する。さらに別の実施形態では、リポフスチン色素はN-レチニリデン-N-レチニルエタノールアミン (A 2 E) である。

10

【0146】

追加の実施形態では、眼の疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体桿体ジストロフィー、ソーズビー眼底ジストロフィー、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、近視、及びAIDSに伴う網膜障害から選択される。

20

【0147】

さらなる実施形態では、網膜を式 (A) ~ (G) 及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物を含む本明細書で開示した化合物と接触させることを含む、網膜の桿体視細胞の暗順応を阻害する方法を提供する。

【0148】

追加の実施形態では、網膜を式 (A) ~ (G) 及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC50で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg以下のED50値を有する化合物と接触させることを含む、網膜の桿体視細胞のロドプシンの再生を阻害する方法を提供する。

30

【0149】

さらなる実施形態では、式 (A) ~ (G) 及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物、RPE65及びLRATを発現する細胞の抽出物であり、CRALBPをさらに含む抽出物を用いて *in vitro* でアッセイした場合、約1 μ M又はそれより低いIC50で11-シス-レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約1週間、室温で安定である化合物、又は11-シス-レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、RPE中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 mg/kg以下のED50値を有する化合物の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼の虚血を低減する方法が提供される。さらなる実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で該医薬組成物を投与して、眼の虚血を低減する。

40

【0150】

さらなる実施形態では、式 (A) ~ (G) 及びこれらのそれぞれの下部構造のいずれか1つの化合物の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼の網膜における血管新生を阻害する方法が提供される。特定の実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で医薬組成物を投与して、網膜における血管新生を阻害する。

【0151】

50

さらなる実施形態では、網膜を式 (A) の化合物の化合物、R P E 6 5 及び L R A T を発現する細胞の抽出物であり、C R A L B P をさらに含む抽出物を用いて *i n v i t r o* でアッセイした場合、約 1 μ M 又はそれより低い I C 5 0 で 1 1 - シス - レチノール生成を阻害する化合物であって、溶液中で少なくとも約 1 週間、室温で安定である化合物、又は 1 1 - シス - レチノールを生成するイソメラーゼ反応であり、R P E 中で起こるイソメラーゼ反応を阻害する非レチノイド化合物であって、対象に投与した場合、1 m g / k g 以下の E D 5 0 値を有する化合物の化合物と接触させることを含む、網膜における網膜細胞の変性を阻害する方法が提供される。さらなる実施形態では、桿体視細胞の暗順応を阻害するのに十分な条件下及び時間で医薬組成物を投与して、眼の虚血を低減する。特定の実施形態では、網膜細胞が網膜神経細胞である方法が提供される。ある実施形態では、網膜神経細胞は光受容体細胞である。

10

【0152】

別の実施形態では、薬学的に許容される担体、並びに上記及び本明細書で記載した通りの式 (A) ~ (G) のいずれかの構造を有する化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の眼疾患又は障害を治療する方法を提供する。一実施形態では、眼疾患又は障害は網膜疾患又は障害である。特定の実施形態では、網膜疾患又は障害は加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーである。別の実施形態では、眼疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性網膜疾患、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、及び A I D S に伴う網膜障害から選択される。さらに別の実施形態では、眼疾患又は障害は、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷から選択される。

20

【0153】

本明細書で記載した医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の網膜に蓄積したリポフスチン色素を減少させる方法をさらに提供する。一実施形態では、リポフスチン色素は N - レチニリデン - N - レチニル - エタノールアミン (A 2 E) である。

【0154】

別の実施形態では、細胞中の少なくとも 1 つの視覚サイクルトランス - シスイソメラーゼを阻害する方法を提供し、この方法は、本明細書で記載した式 (A) ~ (G) のいずれかの構造を有する化合物に細胞を接触させ、それにより少なくとも 1 つの視覚サイクルトランス - シスイソメラーゼを阻害することを含む。1 つのある実施形態では、細胞は網膜色素上皮 (R P E) 細胞である。

30

【0155】

本明細書の別の実施形態ではまた、薬学的に許容される担体及び本明細書で記載した式 (A) ~ (G) のいずれかの構造を有する化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における少なくとも 1 つの視覚サイクルトランス - シスイソメラーゼを阻害する方法が提供される。ある実施形態では、対象はヒトであり、又は非ヒト動物である。

【0156】

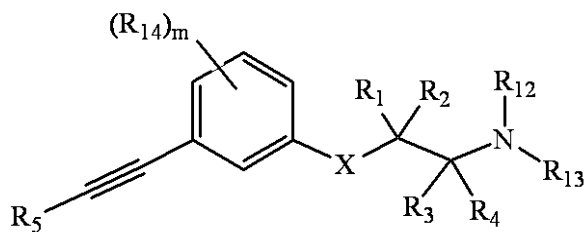
上記及び本明細書で記載した方法の特定の実施形態では、リポフスチン色素の蓄積は対象の眼において阻害され、ある特定の実施形態では、リポフスチン色素は N - レチニリデン - N - レチニル - エタノールアミン (A 2 E) である。その他のある実施形態では、網膜細胞の変性は阻害される。特定の実施形態では、網膜細胞は網膜神経細胞であり、網膜神経細胞は、光受容体細胞、アマクリン細胞、水平細胞、神経節細胞又は双極細胞である。別の特定の実施形態では、網膜細胞は網膜色素上皮 (R P E) 細胞である。

40

【0157】

さらに、化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N - オキシド又はプロドラッグとして、式 (I)

【化 1 9】



式 (I)

10

〔式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

R₁ 及び R₂ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 又はカルボシクリルであり、或いはR₁ 及び R₂ はオキソを形成しており、R₃ 及び R₄ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、R₅ は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、R₆ は、水素又はアルキルであり、

20

R₇ 及び R₈ はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは R₇ 及び R₈ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、R₉ は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、X は、 $-C(R_{10})(R_{11})-$ 又は $-O-$ であり、R₁₀ 及び R₁₁ は、それぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 又はカルボシクリルであり、或いはR₁₀ 及び R₁₁ はオキソを形成しており、R₁₂ 及び R₁₃ は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは R₁₂ 及び R₁₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

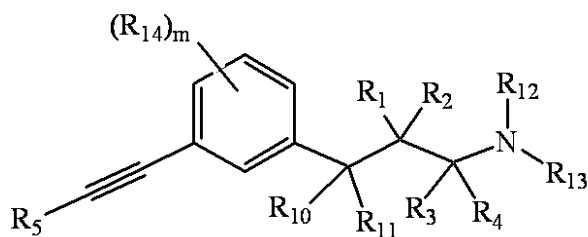
30

各 R₁₄ は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR_6$ である〕で表すことができる。

【0158】

ある実施形態では、X は $-C(R_{10})(R_{11})-$ であり、式 (I) の化合物はプロピレン結合を有する。よって、化合物は式 (II) の構造によって表すことができる。

【化 2 0】



式 (II)

40

【0159】

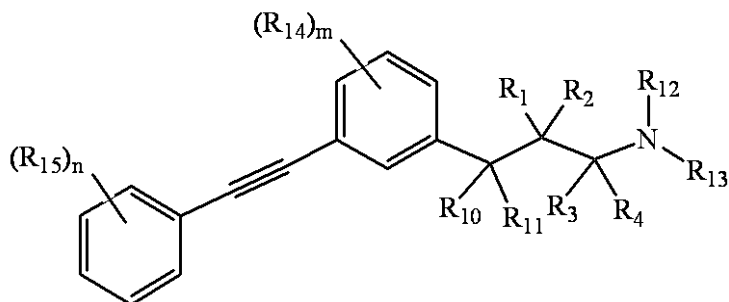
一実施形態では、R₅ が本明細書で定義した通りのアリールである式 (II) の構造を有する化合物を提供する。

50

【0160】

さらなる実施形態では、 R_5 がフェニルである、式 (I I) の構造を有する化合物が提供される。化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド又はプロドラッグとして、式 (I I a) の構造

【化21】



式 (IIa)

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

n は、0、1、2、3、4 又は 5 であり、

R_1 及び R_2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 又はカルボシクリルであり、或いは

R_1 及び R_2 はオキシを形成しており、

R_3 及び R_4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R_6 は、水素又はアルキルであり、

R_7 及び R_8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは R_7 及び R_8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

R_9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R_{10} 及び R_{11} は、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 又はカルボシクリルであり、或いは R_{10} 及び R_{11} は、オキシを形成しており、

R_{12} 及び R_{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは R_{12} 及び R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R_{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR_6$ であり、

各 R_{15} は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR_6$ 、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、アリール又はアラルキルである] で表すことができる。

【0161】

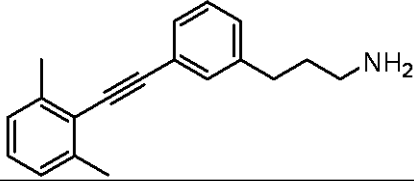
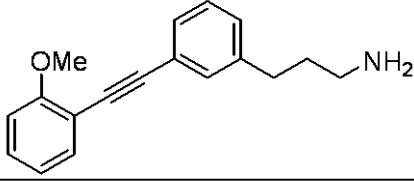
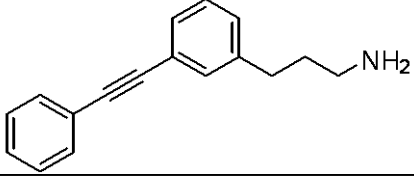
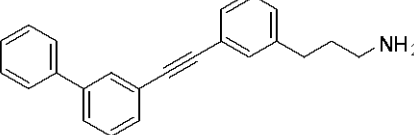
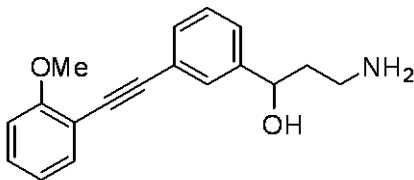
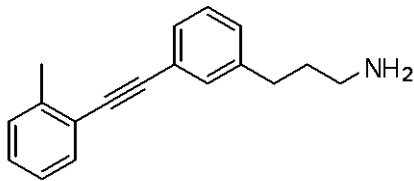
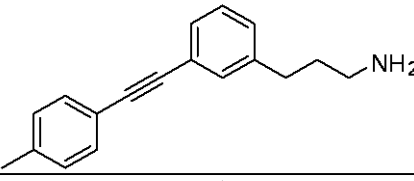
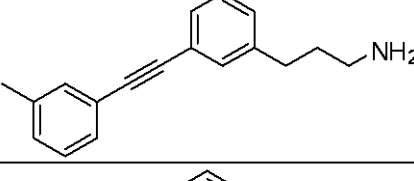
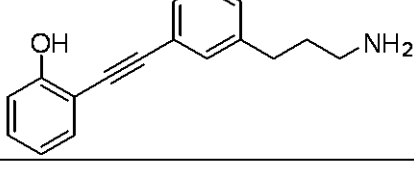
ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素、又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 m は、0 であり、 n は、0、1 又は 2 であり、各 R_{15} は、独立に、アルキル、 $-OR_6$ 又はアリールである。

【0162】

ある特定の実施形態では、式 (I)、(II) 又は (IIa) の化合物は表 1 に示した構造を有する。

表 1

【表 1-1】

実施例番号	構造	化学名
17		3-(3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
36		3-(3-((2-メキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
37		3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
46		3-(3-(ビフェニル-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
54		3-アミノ-1-(3-((2-メキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オール
83		3-(3-(o-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
84		3-(3-(p-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
87		3-(3-(m-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
89		2-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例番号	構造	化学名
90		3-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ベンゾニトリル
92		3-(3-((3-トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
93		3-(3-((3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
94		3-(3-((4-(メチルチオ)フェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
125		3-アミノ-1-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール
139		3-アミノ-1-(3-((2,6-ジクロロフェニル)エチニル)-フェニル)プロパン-1-オール

10

20

30

【0163】

別の実施形態では、R₅がナフチルである、式(I I)の化合物を提供する。さらなる実施形態では、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₀及びR₁₁のそれぞれは水素である。

【0164】

特定の実施形態では、式(I)又は(I I)の化合物は表2に示した構造を有する。
表2

【表 2】

実施例番号	構造	化学名
45		3-(3-(ナフタレン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
82		3-(3-(ナフタレン-1-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン

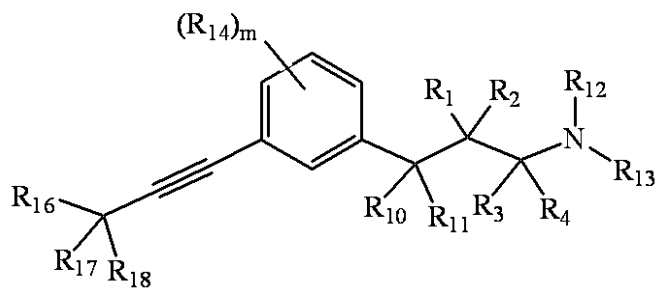
10

【0165】

さらなる実施形態では、 R_5 がアルキルである、式 (II) の化合物を提供する。よって、化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキッド又はプロドラッグとして、式 (IIb) の構造

【化 2 2】

20



式 (IIb)

30

〔式中、

 m は、0、1、2 又は 3 であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 OR^6 、 NR^7R^8 又はカルボシクリルであり、或いは

 R^1 及び R^2 はオキソを形成しており、 R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、 R^6 は、水素又はアルキルであり、

R^7 及び R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

40

R^9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ 又はカルボシクリルであり、或いは

 R_{10} 及び R_{11} はオキソを形成しており、

R_{12} 及び R_{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは

R_{12} 及び R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R_{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$

50

であり、

各 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、 $-OR_6$ 、カルボシクリル又はアリールである]で表すことができる。

【0166】

ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 m は、0であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素、又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又はアリールである。

10

【0167】

ある特定の実施形態では、式(I)、(II)又は(IIb)の化合物は表3に示した構造を有する。

表3

【表 3 - 1】

実施例番号	構造	化学名
34		4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル) ブト-3-イン-1-オール
35		5-(3-(3-アミノプロピル)フェニル) ペント-4-イン-2-オール
39		3-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1- -イニル)フェニル)プロパン-1-アミン
40		3-(3-(3,3-ジメチルブト-1-イニ ル)フェニル)プロパン-1-アミン
42		3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニ ル)フェニル)プロパン-1-アミン
43		3-(3-(ペント-1-イニル)フェニル) プロパン-1-アミン
44		3-(3-(ヘクス-1-イニル)フェニル) プロパン-1-アミン
48		3-アミノ-1-(3-(3-シクロペンチル プロプ-1-イニル)フェニル)プロパン- 1-オール
49		3-アミノ-1-(3-(3-フェニルプロプ -1-イニル)フェニル)プロパン-1-オ ール
50		6-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロ ピル)フェニル)ヘクス-5-イン-1-オ ール
51		4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロ ピル)フェニル)ブト-3-イン-1- オール
53		3-アミノ-1-(3-(ヘプト-1-イニ ル)フェニル)プロパン-1-オール
67		3-(3-(6-メキシヘクス-1-イニ ル)フェニル)プロパン-1-アミン

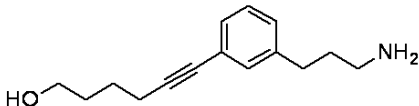
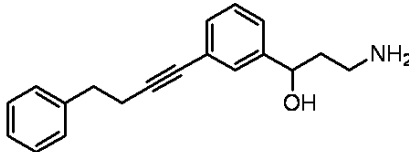
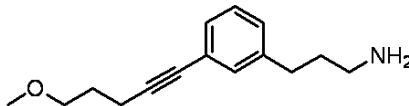
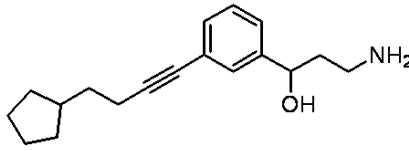
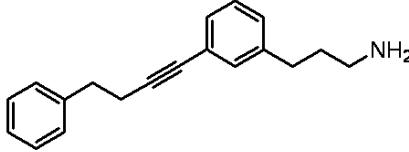
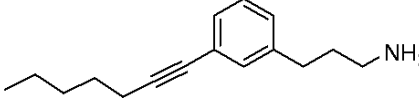
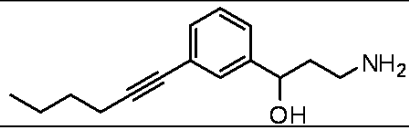
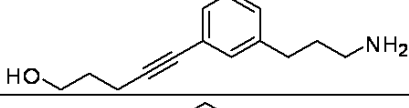
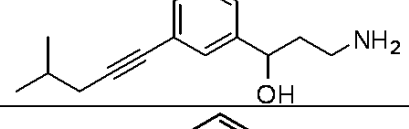
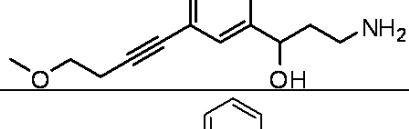
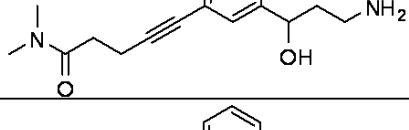
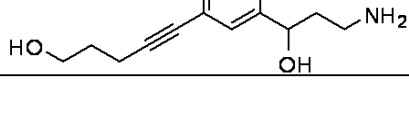
10

20

30

40

【表 3 - 2】

実施例番号	構造	化学名
68		6-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ヘクス-5-イン-1-オール
69		3-アミノ-1-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
70		3-(3-(5-メキシペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン
71		3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
72		3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン
102		3-(3-(ヘプト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン
108		3-アミノ-1-(3-(ヘクス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
115		5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)ペント-4-イン-1-オール
119		3-アミノ-1-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
121		3-アミノ-1-(3-(4-メキシブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
126		5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N,N-ジメチルペント-4-インアミド
130		5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ペント-4-イン-1-オール

10

20

30

40

【表 3 - 3】

実施例番号	構造	化学名
133		3-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン
138		5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-メチルペント-4-インアミド
150		5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-ペント-4-インアミド
152		3-アミノ-1-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
153		(R)-3-アミノ-1-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
161		(R)-3-アミノ-1-(3-(4-シクロヘキシルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
171		3-アミノ-1-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)-フェニル)プロパン-1-オール
172		5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)-N-メチルペント-4-インアミド
173		5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)ペント-4-インアミド

10

20

30

40

【表 3 - 4】

実施例番号	構造	化学名
175		3-アミノ-1-(3-(4-シクロヘキシル ブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1 -オール
179		3-アミノ-1-(3-(4-p-トリルブト- 1-イニル)フェニル)プロパン-1- オール
180		3-アミノ-1-(3-(4-o-トリルブト- 1-イニル)フェニル)プロパン-1- オール
181		3-アミノ-1-(3-(4-m-トリルブト- 1-イニル)フェニル)プロパン-1- オール
183		2-(4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシ プロピル)フェニル)ブト-3-イニル)フェ ノール
184		3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチル ブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1 -オール
187		(R)-3-アミノ-1-(3-(3-(2, 6- ジメチルフェニルチオ)ブト-1-イニ ル)フェニル)プロパン-1-オール

【0168】

別の実施形態では、 R_{16} は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルであり、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル又はアリールである。

【0169】

さらなる特定の実施形態では、式 (I)、(II) 又は (IIb) の化合物は表 4 に示した構造を有する。

表 4

10

20

30

40

【表 4 - 1】

実施例番号	構造	化学名
1		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)－ 3-エチルペント－1-イン－3-オール
2		4-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エ チニル)－ヘプタン－4-オール
3		5-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エ チニル)－ノナン－5-オール
4		3-(3-(3-メキシ－3-プロピルヘクス －1-イニル)フェニル)プロパン－1-アミ ン
5		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)－ 3-メチルヘクス－1-イン－3-オール
6		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)－ 3,4-ジメチルヘクス－1-イン－3- オール
7		4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)－ 2-メチルブト－3-イン－2-オール
8		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ヘ クス－1-イン－3-オール
9		3-(3-(3-メキシプロプ－1-イニル) フェニル)プロパン－1-アミン
10		3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)プ ロプ－2-イン－1-オール
12		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)－ 3-tert-ブチル－4,4-ジメチルペン ト－1-イン－3-オール

10

20

30

40

【表 4 - 2】

実施例番号	構造	化学名
15		(R)-1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)オクト-1-イン-3-オール
14		(S)-1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)オクト-1-イン-3-オール
16		(R)-3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イン-1-オール
21		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3,4-ジメチルペント-1-イン-3-オール
19		4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
100		(R)-4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
101		(S)-4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
20		4-((3-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
22		4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-2-フェニルブト-3-イン-2-オール
23		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オール
25		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3,4,4-トリメチルペント-1-イン-3-オール

10

20

30

40

【表 4 - 3】

実施例番号	構造	化学名
26		(S)-3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イン-1-オール
32		1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペン-1-イン-3-オール
33		4-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2,6-ジメチルヘプタン-4-オール
107		3-アミノ-1-(3-(3-メキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
109		4-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
111		1-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-エチルペン-1-イン-3-オール
118		3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)プロプ-2-イン-1-オール
132		1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ヘクス-1-イン-3-オール
147		1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-4-メチルペン-1-イン-3-オール
154		4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-5-クロロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

10

20

30

40

【表 4 - 4】

実施例番号	構造	化学名
155		4-((5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
156		4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-4-クロロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
157		4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-5-メキシフェニル)エチニル)-ヘプタン-4-オール
159		4-((3-((1R, 2R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)-エチニル)ヘプタン-4-オール
162		4-((5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-2-メキシフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
163		4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-4-メチルフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
170		1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-メチルヘクス-1-イン-3-オール
174		1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オール

10

20

30

40

【表 4 - 5】

実施例番号	構造	化学名
185		(R)-3-アミノ-1-(3-(3-フェノキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール
186		(R)-3-アミノ-1-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

10

【0170】

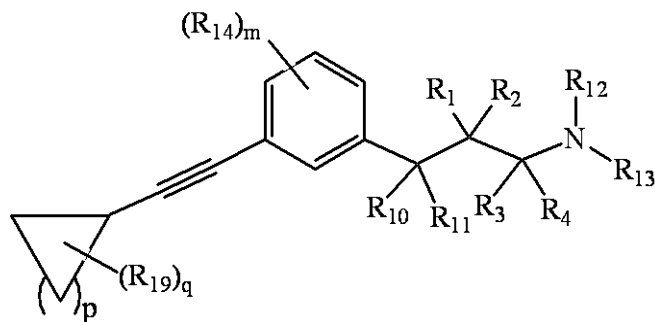
ある実施形態では、 R_{12} は、水素であり、 R_{13} は、 $-C(=O)R_9$ であり、 R_9 はアルキルである。特定の一実施形態では、化合物 $N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド$ を提供する。さらなる実施形態では、 R_5 がカルボシクリルである、式 (I I) の構造を有する化合物を提供する。

【0171】

ある実施形態では、 R^5 はシクロアルキルであり、化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、 N -オキシド又はプロドラッグとして、式 (I I c) の構造

20

【化 2 3】



式 (IIc)

30

[式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

p は、1、2、3、4 又は 5 であり、

q は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 又は 9 であり、

R_1 及び R_2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 又はカルボシクリルであり、或いは

R_1 及び R_2 はオキシを形成しており、

R_3 及び R_4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R_6 は、水素又はアルキルであり、

R_7 及び R_8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは R_7 及び R_8 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 N -ヘテロシクリルを形成しており、

R_9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテ

40

50

ロシクリルであり、

R_{10} 及び R_{11} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR_6$ 、 $-NR_7R_8$ 又はカルボシクリルであり、或いは

R_{10} 及び R_{11} はオキソを形成しており、

R_{12} 及び R_{13} は同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは

R_{12} 及び R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R_{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR_6$ であり、

各 R_{19} は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR_6$ 、ハロ又はフルオロアルキルである] で表すことができる。

【0172】

ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 m は、0 である。ある実施形態では、 q は、0 である。さらなる実施形態では、 q は、1、2、3、4 又は 5 であり、各 R_{19} は、独立に、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 p は、1 であり、 R_5 は、シクロプロピルである。別の実施形態では、 p は、2 であり、 R_5 は、シクロブチルである。別の実施形態では、 p は、3 であり、 R_5 は、シクロペンチルである。別の実施形態では、 p は、4 であり、 R_5 は、シクロヘキシルである。別の実施形態では、 p は、5 であり、 R_5 は、シクロヘプチルである。

【0173】

ある特定の実施形態では、式 (I)、(II) 又は (IIC) の化合物は表 5 に示した構造を有する。

表 5

10

20

【表 5 - 1】

実施例番号	構造	化学名
38		3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)－プロパン－1－アミン
41		3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)－プロパン－1－アミン
47		3-アミノ－1－(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)－プロパン－1－オール
52		3-アミノ－1－(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)－プロパン－1－オール
11		1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)－シクロヘキサノール
13		1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)－2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキサノール
24		1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)－シクロペンタノール
58		1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール
59		1-((3-(3-アミノ－1－ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノール

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例番号	構造	化学名
99		1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール
105		3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
110		1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール
112		1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノール
127		3-(3-(シクロプロピルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
131		3-アミノ-1-(3-(シクロプロピルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール
136		1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロオクタノール
140		1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロブタノール
143		2-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール

10

20

30

40

【表 5 - 3】

実施例番号	構造	化学名
145		2-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール
148		1-(2-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロブタノール
149		1-(2-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロオクタノール
151		3-アミノ-1-(3-(2-シクロオクチルエチニル)フェニル)-プロパン-1-オール
160		1-((3-((1R, 2R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)-エチニル)シクロペンタノール
176		3-アミノ-1-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)-プロパン-1-オール
182		1-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-エチニル)シクロペンタノール

【0174】

ある実施形態では、 R_{12} は、水素であり、 R_{13} は、 $-C(=O)R_9$ であり、 R_9 は、アルキルである。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 m は、0 である。ある実施形態では、 q は、0 である。さらなる実施形態では、 q は、1、2、3、4 又は 5 であり、各 R_{19} は、独立に、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 p は、1 であり、 R_5 は、シクロプロピルである。別の実施形態では、 p は、2 であり、 R_5 は、シクロブチ

10

20

30

40

50

ルである。別の実施形態では、 p は、3であり、 R_5 は、シクロペンチルである。別の実施形態では、 p は、4であり、 R_5 は、シクロヘキシルである。別の実施形態では、 p は、5であり、 R_5 は、シクロヘプチルである。

【0175】

特定の実施形態では、式(I)、(II)又は(IIc)の化合物は表6に示した構造を有する。

表6

【表6】

実施例番号	構造	化学名
60		N-(3-(3-((1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミド
103		N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘクス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド
104		2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘクス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド
177		4-((3-(3-(メチルアミノ)プロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

【0176】

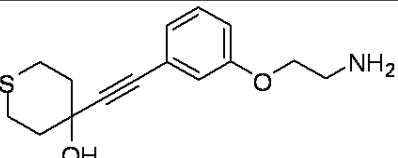
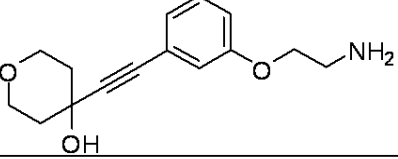
さらなる実施形態では、 R_5 が本明細書で定義した通りのヘテロシクリルである式(I)の構造を有する化合物を提供する。ある実施形態では、ヘテロシクリルは $-OR_6$ で場合によって置換されていることができ、 R_6 は水素又はアルキルである。ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 m は、0である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、水素である。

【0177】

ある特定の実施形態では、式(I)又は(II)の化合物は表7に示した構造を有する。

表7

【表 7】

実施例番号	構造	化学名
55		4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール
56		4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

10

【0178】

さらなる実施形態では、 R_5 が本明細書で定義した通りのヘテロアリアルである式 (I) の構造を有する化合物を提供する。ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 m は、0 である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、アルキル又は OR_6 であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{10} 及び R_{11} のそれぞれは、水素である。

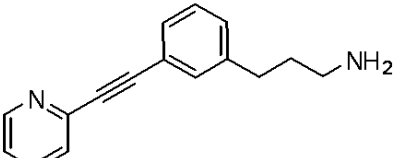
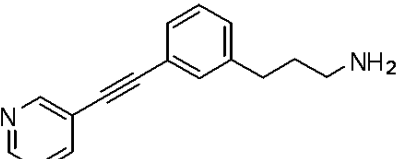
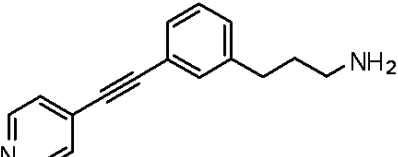
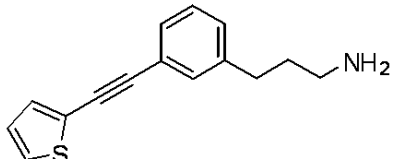
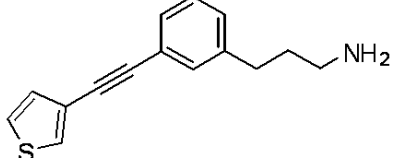
【0179】

ある特定の実施形態では、式 (I) 又は (II) の化合物は表 8 に示した構造を有する。

20

表 8

【表 8】

実施例番号	構造	化学名
61		3-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
64		3-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
63		3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
65		3-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン
66		3-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン

30

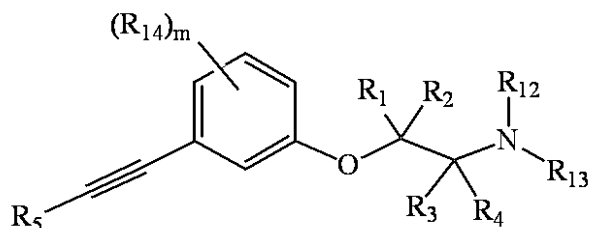
40

50

【0180】

さらなる実施形態では、Xが—O—である、酸化エチレン連結部を有する式(I)の化合物を提供する。よって、化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド又はプロドラッグとして、式(III)の構造

【化24】



式(III)

10

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

R¹及びR²はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又はフルオロアルキルであり、或いはR¹及びR²はオキソを形成しており、

20

R³及びR⁴は、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R⁵は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R⁶は、水素又はアルキルであり、

R⁹は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R₁₂及びR₁₃は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は—C(=O)R₉であり、或いはR₁₂及びR₁₃は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

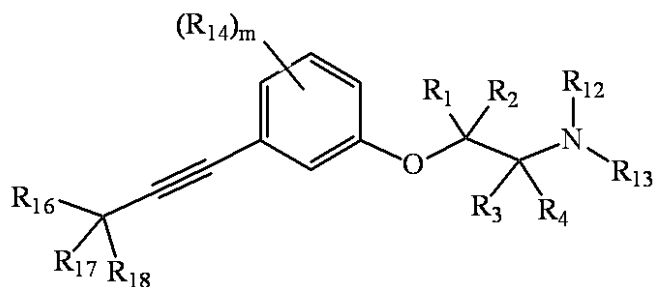
各R₁₄は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は—OR₆である]で表すことができる。

30

【0181】

一実施形態では、R⁵はアルキルであり、化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド又はプロドラッグとして、式(IIIa)の構造

【化25】



式(IIIa)

40

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

R₁及びR₂はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又はフルオロアルキ

50

ルであり、或いは R_1 及び R_2 はオキシを形成しており、

R_3 及び R_4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R_6 は、水素又はアルキルであり、

R_9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R_{12} 及び R_{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R_9$ であり、或いは R_{12} 及び R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R_{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR_6$ であり、

R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、 $-OR_6$ 、カルボシクリル又はアリールである」を有する。

【0182】

ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 m は、0である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 のそれぞれは、独立に、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 R_{16} は、 $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルであり、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれは、独立に、アルキルである。別の実施形態では、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれは、独立に、水素又はアリールである。別の実施形態では、 R_{16} 、 R_{17} 及び R_{18} のそれぞれは、独立に、水素又はアルキルである。

【0183】

さらなる特定の実施形態では、式(I)、(III)又は(IIIa)の化合物は表9に示した構造を有する。

表9

10

20

【表 9 - 1】

実施例番号	構造	化学名
18		4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)-ヘプタン-4-オール
27		1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オール
28		1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペント-1-イン-3-オール
29		5-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)-ノナン-5-オール
30		4-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オール
73		2-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
74		6-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘクス-5-イン-1-オール
75		2-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
76		4-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ブト-3-イン-1-オール
77		2-(3-(ヘプト-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
85		2-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン

10

20

30

40

【表 9 - 2】

実施例番号	構造	化学名
86		2-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
114		5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ペント-4-イン-1-オール
116		2-(3-(ヘクス-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
117		2-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
120		1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘクス-1-イン-3-オール
122		1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-メチルヘクス-1-イン-3-オール
124		1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オール
128		2-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン
134		5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N-メチルペント-4-インアミド
135		5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N,N-ジメチルペント-4-インアミド
137		5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ペント-4-インアミド

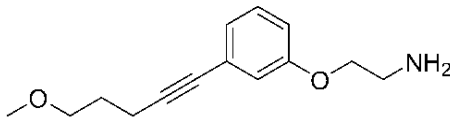
10

20

30

40

【表 9 - 3】

実施例番号	構造	化学名
158		2-(3-(5-メトキシペンチ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン

【0184】

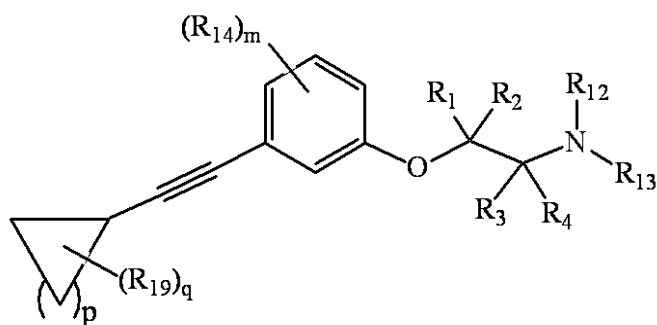
10

さらなる実施形態では、 R_5 がカルボシクリルである、式 (III) の構造を有する化合物を提供する。

【0185】

ある実施形態では、 R^5 はシクロアルキルであり、化合物は、互変異性体又は互変異性体の混合物として、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド又はプロドラッグとして、式 (IIIb) の構造

【化26】



式(IIIb)

20

〔式中、

m は、0、1、2 又は 3 であり、

p は、1、2、3、4 又は 5 であり、

q は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 又は 9 であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又はフルオロアルキル、或いは R^1 及び R^2 はオキシを形成しており、

R^3 及び R^4 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素又はアルキルであり、

R^6 は、水素又はアルキルであり、

R^9 は、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-C(=O)R^9$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{19} は、同じか異なり、独立に、アルキル、 $-OR^6$ 、ハロ又はフルオロアルキルである〕で表すことができる。

【0186】

ある実施形態では、 R^{12} 及び R^{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 m は、0 である。ある実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 及び R^{11} のそれ

50

それは、独立に、水素、ハロゲン、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 のそれぞれは、独立に、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 q は、1、2、3、4又は5であり、各 R_{19} は、独立に、アルキル又は $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 q は、0である。さらなる実施形態では、 q は、1であり、 R_{19} は、 $-OR_6$ であり、 R_6 は、水素又はアルキルである。さらなる実施形態では、 p は、1であり、 R_5 は、シクロプロピルである。別の実施形態では、 p は、2であり、 R_5 は、シクロブチルである。別の実施形態では、 p は、3であり、 R_5 は、シクロペンチルである。別の実施形態では、 p は、4であり、 R_5 は、シクロヘキシルである。別の実施形態では、 p は、5であり、 R_5 は、シクロヘプチルである。

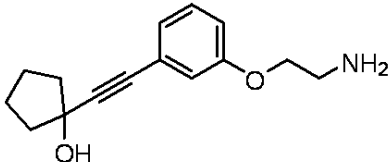
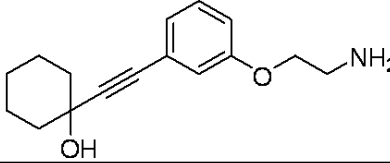
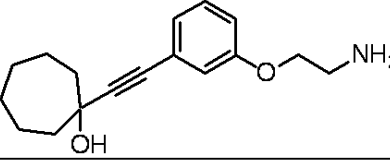
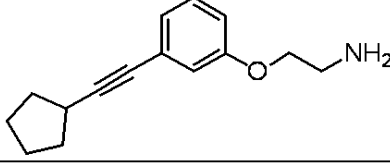
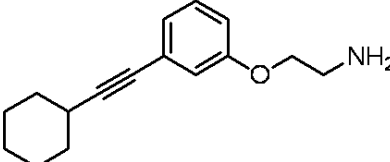
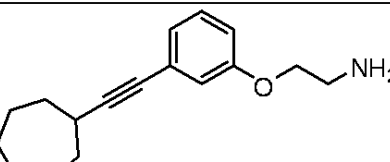
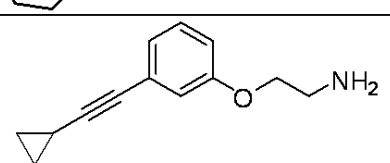
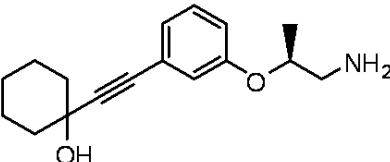
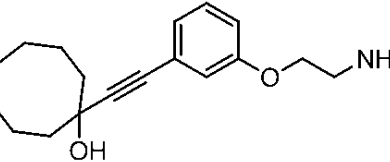
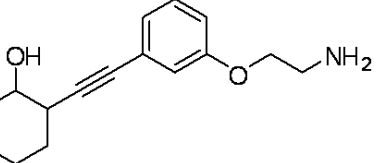
10

【0187】

ある特定の実施形態では、式(I)、(III)又は(IIIb)の化合物は表10に示した構造を有する。

表10

【表 10-1】

実施例番号	構造	名称
31		1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)-シクロペンタノール
57		1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)-シクロヘキサノール
78		1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)-シクロヘプタノール
79		2-(3-(シクロペンチルエチニル)フェノキシ)-エタンアミン
80		2-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
106		2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
113		2-(3-(シクロプロピルエチニル)-フェノキシ)エタンアミン
123		(S)-1-((3-(1-アミノプロパン-2-イルオキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール
129		1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロオクタノール
144		2-((3-(2-アミノエトキシ)-フェニル)エチニル)シクロヘキサノール

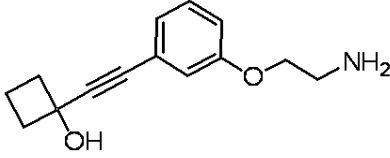
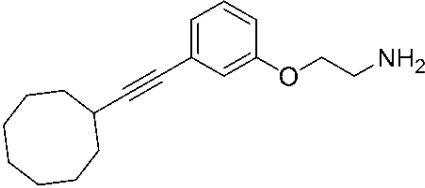
10

20

30

40

【表 10-2】

実施例番号	構造	名称
146		1-(2-(3-(2-アミノエトキシ)-フェニル)エチニル)シクロブタノール
168		2-(3-(シクロオクチルエチニル)-フェノキシ)エタンアミン

10

【0188】

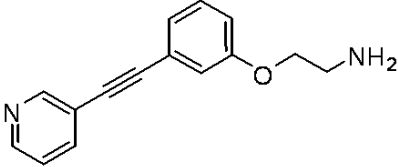
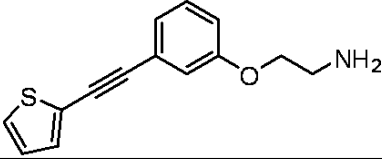
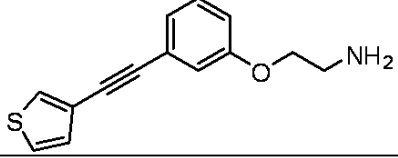
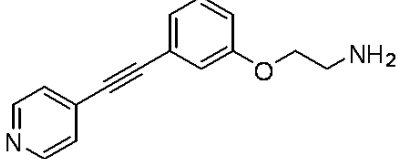
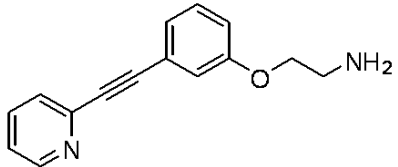
さらなる実施形態では、 R_5 がヘテロアリールである、式 (III) の構造を有する化合物を提供する。ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 m は、0 である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 のそれぞれは、独立に、水素又はアルキルである。

【0189】

さらなる特定の実施形態では、式 (I) 又は (III) の化合物は表 11 に示した構造を有する。

表 11

【表 11】

実施例番号	化学式	化学名
62		2-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
95		2-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
96		2-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
97		2-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
98		2-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミン

20

30

40

【0190】

50

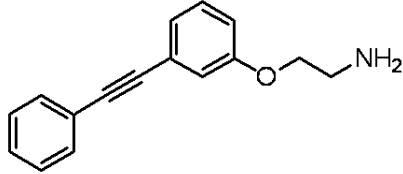
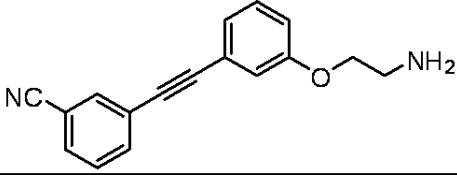
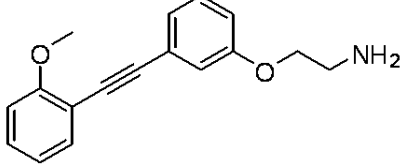
さらなる実施形態では、 R_5 がアリールである、式 (I I I) の構造を有する化合物を提供する。ある実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} のそれぞれは、水素である。ある実施形態では、 m は、0 である。ある実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 のそれぞれは、独立に、水素又はアルキルである。

【0191】

さらなる特定の実施形態では、式 (I) 又は (I I I) の化合物は表 12 に示した構造を有する。

表 12

【表 12】

実施例番号	化学式	化学名
81		2-(3-(フェニルエチニル)フェノキシ)エタンアミン
88		3-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ベンゾニトリル
91		2-(3-((2-メキシフェニル)エチニル)フェノキシ)エタンアミン

【0192】

さらなる特定の実施形態では、式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (I I I) の化合物は表 13 に示した構造を有する。

表 13

10

20

30

【表 1 3 - 1】

実施例番号	構造	化学名
141		4-((3-(2-アミノエチル)-フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
142		3-アミノ-1-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘクス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オンオキシム
164		(E)-4-((3-(3-アミノプロプ-1-エニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
165		4-((3-(3-アミノプロプ-1-イニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
166		4-((3-(アミノメチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
167		4-((3-(2-アミノエチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
169		(S)-4-((3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)-エチニル)ヘプタン-4-オール
178		2-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェノキシ)-エタンアミン

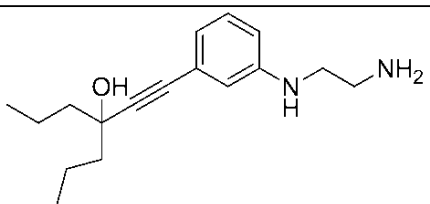
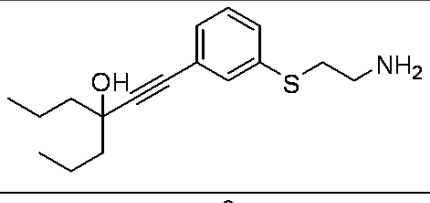
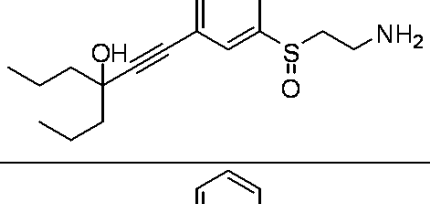
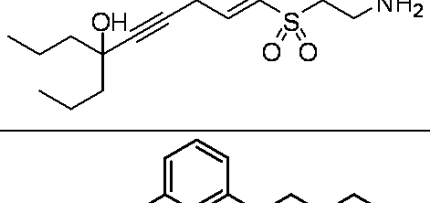
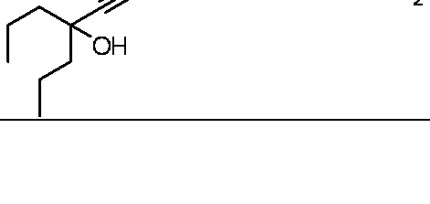
10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

実施例番号	構造	化学名
188		4-((3-(2-アミノエチルアミノ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
189		4-((3-(2-アミノエチルチオ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
190		4-((3-(2-アミノエチルスルフィニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
191		4-((3-(2-アミノエチルスルホニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
192		4-((3-(4-アミノブチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

【0193】

I I. 定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈から明らかに違わない限り複数への言及を含む。よって、例えば「化合物(a compound)」への言及は複数のそのような化合物を含み、「細胞(cell)」への言及は1つ又は複数の細胞への(又は複数の細胞への)、及び当業者に知られたその同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特性について本明細書で範囲が使用される場合、本明細書の範囲及び特定の実施形態の全ての組合せ及び下位組合せが含まれることを意図する。用語「約」は、数又は数的範囲に言及する場合、言及した数又は数的範囲が実験的変動性内(又は統計的実験的誤差内)の近似値であることを意味し、したがってその数又は数的範囲は、述べられた数又は数的範囲の1%から15%の間で変化し得る。用語「含む(comprising)」(及び「含む(comprise)」又は「含む(comprises)」又は「有する(having)」又は「含む(including)」などの関連用語)は、他のある実施形態において、例えば、本明細書で記載した、物質の任意の組成物、組成物、方法又はプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる」又は「から本質的になる」ことがあるのを排除する意図はない。

「アミノ」は-NH₂基を指す。

「シアノ」は-CN基を指す。

「ニトロ」は-NO₂基を指す。

「オキサ」は—O—基を指す。

「オキソ」は=O基を指す。

「イミノ」は=N—H基を指す。

「チオキソ」は=S基を指す。

【0194】

「アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1から15個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状炭化水素鎖基を指す（例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）。ある実施形態では、アルキルは1から13個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル）。ある実施形態では、アルキルは1から8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5から15個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_{15}$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5から8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_8$ アルキル）。アルキルは、単結合、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどにより分子の残りに結合されている。本明細書で特段の記載がない限り、アルキル基は以下の置換基の1つ又は複数で場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （*t*は1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1又は2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1又は2である）、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0195】

「アルケニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、2から12個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある実施形態では、アルケニルは2から8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2から4個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合、例えば、エテニル（即ち、ビニル）、プロプ-1-エニル（即ち、アリル）、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1, 4-ジエニルなどにより分子の残りに結合されている。本明細書で特段の記載がない限り、アルケニル基は以下の置換基の1つ又は複数で場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （*t*は1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1又は2である）及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1又は2である）、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0196】

「アルキニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含有し、2から12個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある実施形態では、アルキニルは2から8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは2から4個の炭素原子を有する。アルキニルは、単結合、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどにより分子の残りに結合されている。本明細書で特段の記載がない限り、アルキニル基は以下の置換基の1つ又は複数で場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)$

R^a 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は 1 又は 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 又は 2 である) 及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 又は 2 である)、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0197】

「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、炭素及び水素のみからなり、不飽和を含有せず、1 から 12 個の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に結合する直鎖状又は分枝状の二価の炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどを指す。アルキレン鎖は、分子の残りに単結合を介して、ラジカル基に単結合を介して結合されている。アルキレン鎖の分子の残りに及びラジカル基への結合点は、アルキレン鎖の 1 個の炭素を介して又はその鎖の任意の 2 個の炭素を介してのものであることができる。本明細書で特段の記載がない限り、アルキレン鎖は以下の置換基の 1 つ又は複数で場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は 1 又は 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 又は 2 である) 及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 又は 2 である)、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルである。

【0198】

「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」は、炭素及び水素のみからなり、少なくとも 1 つの二重結合を含有し、2 から 12 個の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に結合する直鎖状又は分枝状の二価の炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロペニレン、 n -ブテニレンなどを指す。アルケニレン鎖は、分子の残りに二重結合又は単結合を介して、ラジカル基に二重結合又は単結合を介して結合されている。アルケニレン鎖の分子の残りに及びラジカル基への結合点は、鎖中の 1 個の炭素又は任意の 2 個の炭素を介してであることができる。本明細書で特段の記載がない限り、アルケニレン鎖は以下の置換基の 1 つ又は複数で場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は 1 又は 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 又は 2 である) 及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 又は 2 である)、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール (1 個又は複数のハロ基で場合によって置換されている)、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル、ここで、上記置換基のそれぞれは、別段の記載がない限り、置換されていない。

【0199】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより、芳香族単環式又は多環式炭化水素環系から誘導した基を指す。芳香族単環式又は多環式炭化水素環系は、水素と 6 から 18 個の炭素原子の炭素のみを含有し、ここで、環系の環の少なくとも 1 つは完全に不飽和であり、即ち、それは H u c k e l 理論に従って、環状、非局在化 ($4n+2$) π 電子系を含有する。アリール基としては、これらだけに限定するものではないが、フェニル、フルオレニル及びナフチルなどの基がある。本明細書で特段の記載がない限り、用語「アリール」又は接頭辞「アルー」(例えば「アラルキル」における)には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているアラルキル、場合によって置換さ

れているアラルケニル、場合によって置換されているアラルキニル、場合によって置換されているカルボシクリル、場合によって置換されているカルボシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、場合によって置換されているヘテロシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロアリール、場合によって置換されているヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)から独立に選択される1個又は複数の置換基で場合によって置換されているアリール基が含まれることが意図されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール(1個又は複数のハロ基で場合によって置換されている)、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立に、直接結合又は直鎖状若しくは分枝状アルキレン若しくはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖状又は分枝状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基のそれぞれは、別段の記載がない限り、置換されていない。

10

【0200】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ -アリールの基を指し、ここで、 R^c は、上記定義の通りのアルキレン鎖、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。アラルキル基のアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上記した通り、場合によって置換されている。アラルキル基のアリール部分は、アリール基について上記した通り、場合によって置換されている。

20

【0201】

「アラルケニル」は、式 $-R^d$ -アリールの基を指し、ここで、 R^d は、上記定義の通りのアルケニレン鎖である。アラルケニル基のアリール部分は、アリール基について上記した通り、場合によって置換されている。アラルケニル基のアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上記定義の通り、場合によって置換されている。

【0202】

「アラルキニル」は、式 $-R^e$ -アリールの基を指し、ここで、 R^e は、上記定義の通りのアルキニレン鎖である。アラルキニル基のアリール部分は、アリール基について上記した通り、場合によって置換されている。アラルキニル基のアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上記定義の通り、場合によって置換されている。

30

【0203】

「カルボシクリル」は、炭素及び水素原子のみからなり、縮合又は架橋環系を含み、3から15個の炭素原子を有する安定な非芳香族単環式又は多環式炭化水素基を指す。ある実施形態では、カルボシクリルは3から10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは5から7個の炭素原子を含む。カルボシクリルは単結合により分子の残りに結合されている。カルボシクリルは、場合によって飽和であり(即ち、単一のC-C結合のみを含有する)、又は不飽和である(即ち、1つ又は複数の二重結合又は三重結合を含有する)。完全飽和カルボシクリル基は「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルがある。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルがある。多環式カルボシクリル基としては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル(即ち、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル)、ノルボルネニル、デカリニル、7,7-ジメチルービスクロ[2.2.1]ヘプタニルなどがある。本明細書で特段の記載がない限り、用語「カルボシクリル」には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合によって置換されているアリール、場合によって置換さ

40

50

れているアラルキル、場合によって置換されているアラルケニル、場合によって置換されているアラルキニル、場合によって置換されているカルボシクリル、場合によって置換されているカルボシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、場合によって置換されているヘテロシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロアリール、場合によって置換されているヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)から独立に選択される1個又は複数の置換基で場合によって置換されているカルボシクリル基が含まれることが意図されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立に、直接結合又は直鎖状若しくは分枝状アルキレン若しくはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖状又は分枝状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基のそれぞれは、別段の記載がない限り、置換されていない。

10

【0204】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルの基を指し、ここで、 R^c は上記定義の通りのアルキレン鎖である。アルキレン鎖及びカルボシクリル基は、上記定義の通り、場合によって置換されている。

20

【0205】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロ又はヨード置換基を指す。

【0206】

「フルオロアルキル」は、上記定義の通りの1個又は複数のフルオロ基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどで置換されている上記定義の通りのアルキル基を指す。フルオロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上記定義の通り、場合によって置換されている。

【0207】

30

「ヘテロシクリル」は、2から12個の炭素原子及び窒素、酸素及び硫黄から選択される1から6個のヘテロ原子を含有する安定な3員から18員非芳香環基を指す。本明細書で特段の記載がない限り、ヘテロシクリル基は、単環系、二環系、三環系又は四環系であり、縮合環系又は架橋環系を含む。ヘテロシクリル基のヘテロ原子は場合によって酸化されている。存在する場合、1個又は複数の窒素原子は場合によって四級化している。ヘテロシクリル基は部分的又は完全に飽和している。ヘテロシクリルは環の任意の原子を介して分子の残りに結合されている。そのようなヘテロシクリル基の例としては、これらだけに限定するものではないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルがある。本明細書で特段の記載がない限り、用語「ヘテロシクリル」には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているアラルキル、場合によって置換されているアラルケニル、場合によって置換されているアラルキニル、場合によって置換されているカルボシクリル、場合によって置換されているカルボシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、

40

50

場合によって置換されているヘテロシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロアリール、場合によって置換されているヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)から選択される1個又は複数の置換基で場合によって置換されている上記定義の通りのヘテロシクリル基があることが意図されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立に、直接結合又は直鎖状若しくは分枝状アルキレン若しくはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖状又は分枝状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基のそれぞれは、別段の記載がない限り、置換されていない。

【0208】

「N-ヘテロシクリル」又は「N結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有する上記定義の通りのヘテロシクリル基を指し、ここで、ヘテロシクリル基の分子の残りへの結合点はヘテロシクリル基の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル基について上記した通り、場合によって置換されている。そのようなN-ヘテロシクリル基の例としては、これらだけに限定するものではないが、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル及びイミダゾリジニルがある。

【0209】

「C-ヘテロシクリル」又は「C結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する上記定義の通りのヘテロシクリル基を指し、ここで、分子のその他の部分への前記ヘテロシクリル基の結合点は前記ヘテロシクリル基内の炭素原子を介してである。C-ヘテロシクリル基はヘテロシクリル基について上記した通りに場合によって置換されている。そのようなC-ヘテロシクリル基の例としては、これらだけに限定するものではないが、2-モルホリニル、2-又は3-又は4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-又は3-ピロリジニルなどがある。

【0210】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -ヘテロシクリルの基を指し、ここで、 R^c は上記定義の通りのアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは場合により窒素原子においてアルキル基に結合している。ヘテロシクリルアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記定義の通り、場合によって置換されている。ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記定義の通り、場合によって置換されている。

【0211】

「ヘテロアリール」は、2から17個の炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から選択される1から6個のヘテロ原子を含む3員から18員芳香環基から誘導した基を指す。本明細書で使用する場合、ヘテロアリール基は、単環系、二環系、三環系又は四環系であり、ここで、環系の環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、即ち、それはHuckel理論に従って、環状、非局在化($4n+2$) π 電子系を含有する。ヘテロアリールには縮合環系又は架橋環系がある。ヘテロアリール基のヘテロ原子(複数可)は場合によって酸化されている。存在する場合、1個又は複数の窒素原子は場合によって四級化している。ヘテロアリールは環の任意の原子を介して分子の残りに結合されている。ヘテロアリールの例としては、これらだけに限定するものではないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサ

10

20

30

40

50

ニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ〔3, 2-d〕ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4, 6〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ〔d〕ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔4, 5〕チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ〔h〕キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ〔h〕シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔6, 7〕シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ〔3, 2-c〕ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ〔d〕ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ〔d〕ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ〔d〕ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ〔h〕キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジニル、ピリジニル、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジニル、ピリド〔3, 4-d〕ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ〔4, 5〕チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔4, 5〕チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔4, 5-c〕ピリダジニル、チアゾリル、チアアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、チエノ〔3, 2-d〕ピリミジニル、チエノ〔2, 3-c〕プリジニル、及びチオフェニル（即ちチエニル）がある。本明細書で特段の記載がない限り、用語「ヘテロアリアル」には、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合によって置換されているアリアル、場合によって置換されているアラルキル、場合によって置換されているアラルケニル、場合によって置換されているアラルキニル、場合によって置換されているカルボシクリル、場合によって置換されているカルボシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、場合によって置換されているヘテロシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロアリアル、場合によって置換されているヘテロアリアルアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1又は2である）及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1又は2である）から選択される1個又は複数の置換基で場合によって置換されている上記定義の通りのヘテロアリアル基があることが意図されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル又はヘテロアリアルアルキルであり、各 R^b は、独立に、直接結合又は直鎖状若しくは分枝状アルキレン若しくはアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖状又は分枝状アルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基のそれぞれは、別段の記載がない限り、置換されていない。

【0212】

「N-ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の窒素を含有する上記定義の通りのヘテロ

10

20

30

40

50

アリール基を指し、ここで、ヘテロアリール基の分子の残りへの結合点はヘテロアリール基の窒素原子を介する。N-ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基について上記した通り、場合によって置換されている。

【0213】

「C-ヘテロアリール」は、上記定義の通りのヘテロアリール基を指し、ここで、分子のその他の部分への前記ヘテロアリール基の結合点は前記ヘテロアリール基内の炭素原子を介してである。C-ヘテロアリール基はヘテロアリール基について上記した通りに場合によって置換されている。

【0214】

「ヘテロアリールアルキル」は、式-R^c-ヘテロアリールの基を指し、ここで、R^cは上記定義の通りのアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは場合により窒素原子においてアルキル基に結合している。ヘテロアリールアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記定義の通り、場合によって置換されている。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分はヘテロアリール基について上記定義の通り、場合によって置換されている。

【0215】

化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、1つ又は複数の不斉中心を有してもよく、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び絶対立体化学に関して、アミノ酸の(R)-若しくは(S)-として、又は(D)-若しくは(L)-として定義し得る他の立体異性体を生じてよい。本明細書で記載した化合物がオレフィン二重結合又は幾何学的不斉の他の中心を有し、別段の記載がない場合、化合物はE及びZ幾何異性体（例えば、シス又はトランス）の両方を含むことを意図する。同様に、全ての可能な異性体、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態、及び全ての互変異性体も含まれることを意図する。

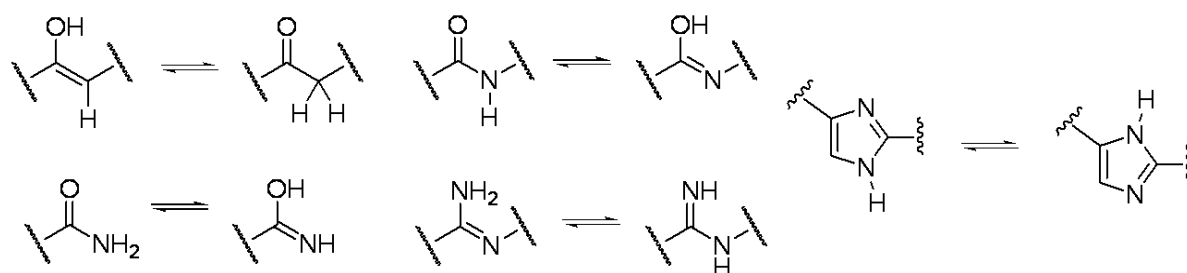
【0216】

「立体異性体」は、同じ結合により結合された同じ原子からなるが、交換不可能な異なる三次元構造を有する化合物を指す。したがって、種々の立体異性体及びその混合物が考えられ、分子が互いに重ね合わせられない鏡像である2つの立体異性体を指す「鏡像異性体」を含む。

【0217】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本明細書で表した化合物は互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合の切替えを伴う、水素原子の移動によって互換的な化合物である。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の厳密な比は、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性体の対の例としては、

【化27】



がある。

【0218】

「任意選択の」又は「場合によって」は、後に記載する事象又は状況が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その記載はその事象又は状況が起こった場合、又は起こらなかった場合を含むことを意味する。例えば、「場合によって置換されているアリール」

は、アリール基が置換されていてもいなくてもよいことを意味し、その記載が置換されているアリール基及び置換を有さないアリール基の両方を含むことを意味する。

【0219】

「薬学的に許容される塩」には、酸付加塩及び塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の任意の1つの薬学的に許容される塩は、任意の及び全ての薬学的に適切な塩形態を含むことを意図する。本明細書で記載した化合物の好ましい薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩である。

【0220】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性及び性質を保持し、生物学的又は他に望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸と形成した塩を指す。脂肪族モノー及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸と形成した塩もあり、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが含まれる。したがって、例示的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、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、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などがある。アルギン酸塩、グルコン酸塩及びガラクトン酸塩などのアミノ酸の塩も考えられる（例えば、Berge S. M. ら、「薬学的塩 (Pharmaceutical Salts)」、Journal of Pharmaceutical Science、66:1~19 (1997) (その全体をこの参照により援用する) を参照されたい)。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者によく知られている方法及び技術に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と反応させて塩を生成させることによって調製してもよい。

【0221】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物学的又は他に望ましくないものではない遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持する塩を指す。これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に添加することにより調製する。薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ若しくはアルカリ土類金属又は有機アミンなど、金属又はアミンと形成してもよい。無機塩基から誘導される塩としては、これらだけに限定するものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などがある。有機塩基から誘導される塩としては、これらだけに限定するものではないが、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩がある。Berge ら、上掲を参照されたい。

【0222】

「非レチノイド化合物」は、レチノイドではない任意の化合物を指す。レチノイドは、

トリメチルシクロヘキセニル環及び極性末端基で終端するポリエン鎖を有するジテルペン骨格を有する化合物である。レチノイドの例としては、レチンアルデヒド及び誘導されたイミン／ヒドラジド／オキシム、レチノール及び任意の誘導されたエステル、レチニルアミン及び任意の誘導されたアミド、レチノイン酸及び任意の誘導されたエステル又はアミドがある。非レチノイド化合物は、必要はないが、内部環状基（例えば、芳香族基）を含むことができる。非レチノイド化合物は、必要はないが、アルキニルフェニル結合アミン基を含むことができる。

【0223】

本明細書で使用する場合、「治療 (treatment)」又は「治療する (治療)」又は「緩和する (palliating)」又は「改善する (改善)」は本明細書において交換可能に使用する。これらの用語は、それだけに限定するものではないが、治療的有用性及び／又は予防的有用性を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的有用性は、治療される基礎障害の根絶又は改善を意味する。また、治療的有用性は、患者が依然として基礎障害に罹患しているにも拘らず患者において改善が見られるように、基礎障害に伴う生理学的症状の1つ又は複数の根絶又は改善によって達成される。予防的有用性のために、組成物は、特定の疾患を発症するリスクをもっている患者に、又は疾患の診断はなされていなくても疾患の生理学的症状の1つ又は複数の訴える患者に投与してよい。

【0224】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で又は加溶媒分解により本明細書で記載した生物学的に活性な化合物に変換し得る化合物を示すことを意味する。よって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物の前駆体を指す。プロドラッグは対象に投与した場合に不活性であることがあるが、in vivoで、例えば加水分解によって活性化化合物に変換される。プロドラッグの化合物は、哺乳動物において、溶解性、組織適合性又は遅延放出の利点を与えることが多い（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7~9, 21~24 (Elsevier, Amsterdam) を参照されたい。

【0225】

プロドラッグの考察は、Higuchi, T. ら、「新規な送達系としてのプロドラッグ (Prodrugs as Novel Delivery Systems)」、A. C. S. Symposium Series, Vol. 14、及びBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987に提供されており、その両方の全体を参照により本明細書に援用する。

【0226】

用語「プロドラッグ」はまた、そのようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合にin vivoで活性化化合物を放出する任意の共有結合した担体を含むことを意味する。本明細書で記載した活性化化合物のプロドラッグは、日常的な操作又はin vivoで修飾が切断されて親活性化化合物になるように、活性化化合物に存在する官能基を修飾することによって調製してもよい。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基が、活性化化合物のそのプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合に切断されて、それぞれ遊離のヒドロキシ、遊離のアミノ又は遊離のメルカプト基を生成する任意の基に結合している化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらだけに限定するものではないが、活性化化合物のアルコールのアセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体、又はアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミド及びベンズアミド誘導体などがある。

【0227】

III. アルキニルフェニル誘導体化合物の調製

一般に、本明細書で記載した反応で使用した化合物は、当業者に知られた有機合成技術に従い、市販の化学物質から及び／又は化学文献に記載された化合物から出発して作製す

10

20

30

40

50

ることができる。「市販の化学物質」は、Acros Organics (Pittsburgh PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee WI、including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK)、Avocado Research (Lancashire U.K.)、BDH Inc. (Toronto、Canada)、Bionet (Cornwall、U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (Rochester NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire UK)、Frontier Scientific (Logan UT)、ICN Biomedicals、Inc. (Costa Mesa CA)、Key Organics (Cornwall U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem UT)、Pfaltz & Bauer、Inc. (Waterbury CN)、Polyorganix (Houston TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford IL)、Riedel de Haen AG (Hanover、Germany)、Spectrum Quality Product、Inc. (New Brunswick、NJ)、TCI America (Portland OR)、Trans World Chemicals、Inc. (Rockville MD) 及び Wako Chemicals USA、Inc. (Richmond VA) を含む標準的な商業的供給源から得ることができる。

【0228】

当業者に知られた方法は、種々の参考書及びデータベースで特定することができる。本明細書で記載した化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述する、又は調製を記載する論文の照会を提供する適切な参考書及び論文としては、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」、John Wiley & Sons、Inc.、New York；S. R. Sandlerら、「Organic Functional Group Preparations」、2nd Ed.、Academic Press、New York、1983；H. O. House、「Modern Synthetic Reactions」、2nd Ed.、W. A. Benjamin、Inc. Menlo Park、Calif. 1972；T. L. Gilchrist、「Heterocyclic Chemistry」、2nd Ed.、John Wiley & Sons、New York、1992；J. March、「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」、4th Ed.、Wiley-Interscience、New York、1992がある。本明細書で記載した化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述する、又は調製を記載する論文の照会を提供する追加の適切な参考書及び論文としては、例えば、Fuhrhop, J. 及び Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」、Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5；Hoffman, R. V. 「有機化学、中級用テキスト (Organic Chemistry, An Intermediate Text)」(1996) Oxford University Press、ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」2nd Edition (1999) Wiley-

VCH、ISBN: 0-471-19031-4; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」4th Edition (1992) John Wiley & Sons、ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) 「現代カルボニル化学 (Modern Carbonyl Chemistry)」(2000) Wiley-VCH、ISBN: 3-527-29871-1; Patani, S. 「官能基の化学へのパタイの1992ガイド (Patai's 1992 Guide to Chemistry of Functional Groups)」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quinn, L. D. ら 「有機リン化学へのガイド (A Guide to Organophosphorus Chemistry)」(2000) Wiley-Interscience、ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」7th Edition (2000) John Wiley & Sons、ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C. 「Intermediate Organic Chemistry」2nd Edition (1993) Wiley-Interscience、ISBN: 0-471-57456-2; 「工業有機化学: 出発材料及び中間体 (Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates): An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons、ISBN: 3-527-29645-X、8巻; 「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons、55巻超; 及び「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons、73巻がある。

10

20

【0229】

特定の及び類似の反応物質はまた、殆どの公立図書館及び大学の図書館、並びにオンラインデータベースで入手可能な、American Chemical SocietyのChemical Abstract Serviceによって作製された既知の化学物質の索引によって特定してもよい(詳細については、American Chemical Society、Washington, D. C. に連絡することができる)。既知であるがカタログで市販されていない化学物質は、注文化学物質合成組織により調製してもよく、標準的な化学物質供給組織(例えば上掲のもの)の多くは注文合成サービスを提供している。本明細書で記載したスチレニル誘導体化合物の薬学的な塩の調製及び選択のための参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」、Verlag Helvetica Chimica Acta、Zurich、2002である。

30

【0230】

一般的に言えば、本明細書で開示した化合物は、アセチレン形成及びフェニル環の側鎖形成を含んで段階的に調製することができる。典型的に、アセチレン形成はアセチレン前駆体をフェニルに結合することによって実施できる。例えば、ある実施形態では、アセチレン中間体は構築されることができ、これはアルキニルフェニルコア構造の前駆体を形成する。次に、本明細書で開示した化合物の連結部(即ち、酸化プロピレン又は酸化エチレン)及び窒素含有部分の側鎖部分の前駆体である側鎖部分はアセチレン中間体に結合することができる。

40

【0231】

他の実施形態では、本明細書で開示した化合物は、適切な側鎖を有するフェニル中間体を最初に調製し、次にアセチレン形成してスチレニルコア構造を提供することにより調製することができる。

【0232】

以下の方法は、アセチレン中間体及び側鎖部分を調製する種々の合成経路を説明する。

50

当業者は、アセチレン形成の方法を側鎖形成の方法と合わせて本明細書で開示した化合物を提供できることを認めるであろう。例えば、方法A～Dの任意の1つは、方法E～Hのいずれか又は方法I～Jのいずれかと合わせることができる。それらは方法K～Sのいずれかとさらに合わせて、連結部及び／又は末端窒素含有部分を改変することができる。

【0233】

1. アセチレン形成

以下の方法A～Dは、アセチレン形成の種々のアプローチを記載する。

【0234】

より具体的には、方法Aは菌頭又はカストローステファンズ反応におけるアセチレン中間体(A-3)の構築を説明する。反応の順序に応じて、Arは側鎖部分に既に結合しているフェニル誘導体化合物であることができ、又はArは、アセチレン形成ステップの後に側鎖部分に結合する反応性基(適切に保護されている)を含んでもよい。

10

【0235】

方法Aによれば、アルキン(A-1)をアリールハライド又は反応等価物(A-2)とカップリングさせて、アセチレン中間体(A-3)を銅(I)触媒(カストローステファンズ)又はPd⁰及びCu¹触媒の混合物(菌頭)の存在下で提供することができる。

【0236】

アルキン(A-1)は、A-2にカップリング可能な末端アセチレン構造を有する。種々のR₅基を含むアルキンは、当技術分野で知られた方法に従って調製することができる。例えば、有機ハライド(例えば、R₅Br)は、エチンにカップリングすることによって対応するアルキン(A-1)に変換することができる。ハロベンゼン又はその反応等価物(A-2)は市販されていることがあり、又は当技術分野で知られた方法によって調製することができる。

20

【0237】

カップリング反応に適切なパラジウム触媒は当業者に知られている。例示的なパラジウム(0)触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) [Pd(PPh₃)₄] 及びテトラキス(トリ(o-トリルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(ジメチルフェニルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリス-p-メトキシフェニルホスフィン)パラジウム(0)などがある。パラジウム(II)塩を使用することもでき、これはパラジウム(0)触媒を*in situ*で生成することが理解される。適切なパラジウム(II)塩としては、例えば、パラジウム二酢酸塩[Pd(OAc)₂]、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム二酢酸塩などがある。

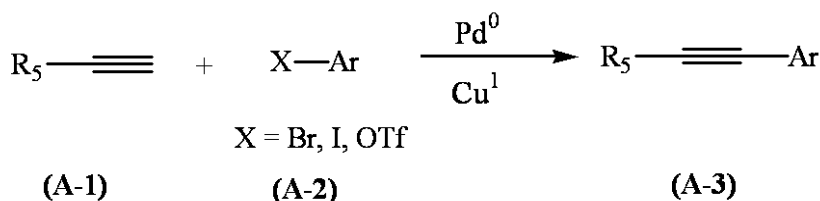
30

【0238】

カップリング反応に適した銅触媒は当業者に知られている。典型的に、銅(I)触媒はヨウ化銅(I)であることができる。

【化28】

方法A



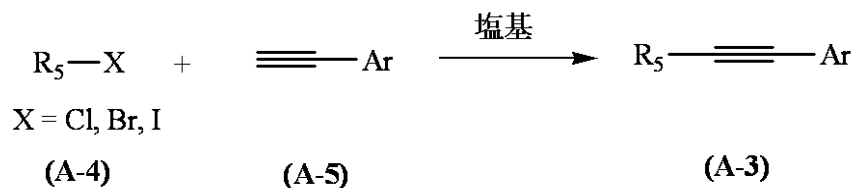
40

【0239】

方法Bは、有機ハライド(即ち、R₅X)を末端アセチレンを含むフェニル(A-5)とカップリングさせることによるアセチレン中間体(A-3)の代替の構築を示す。

【化 2 9】

方法 B



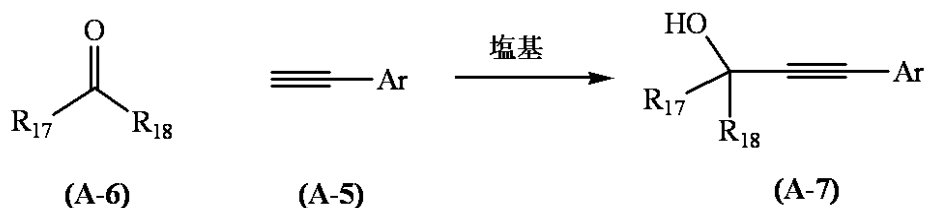
10

【0 2 4 0】

方法 C は、末端アセチレン（A-5）をアルデヒド又はケトン（A-6）に付加することによるアセチレン中間体（A-7）の構築を示す。

【化 3 0】

方法 C



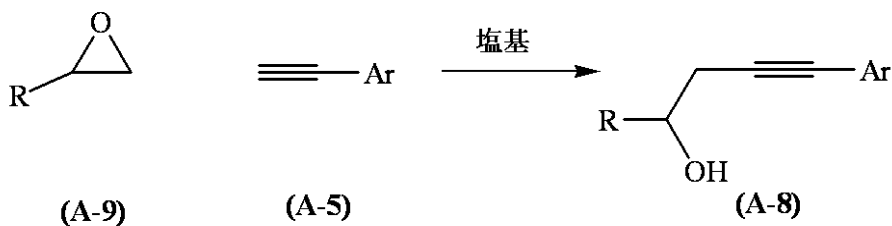
20

【0 2 4 1】

方法 D は、末端アセチレン（A-5）をエポキシド（A-9）に付加することによるアセチレン中間体（A-8）の構築を示す。

【化 3 1】

方法 D



30

【0 2 4 2】

2. 側鎖の形成及び修飾

以下の方法 E～S は、側鎖の形成及び修飾の種々のアプローチを記載する。

40

【0 2 4 3】

一般的に言えば、適切に置換されているフェニル誘導体は、さらに修飾されて本明細書で開示した化合物の最終連結部及び窒素含有部分を提供することができる様々な側鎖とカップリングすることができる。

【0 2 4 4】

方法 E～H は、本明細書で開示した化合物のプロピレン連結部を形成する経路を説明する。

【0 2 4 5】

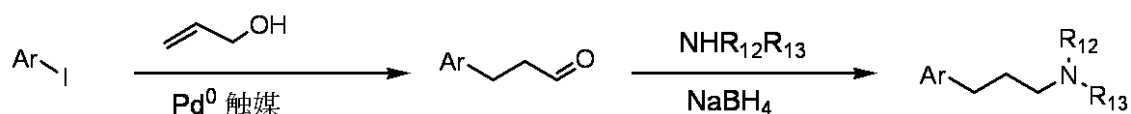
方法 E は、パラジウム（0）触媒の存在下でアリルアルコールとカップリングしたハロゲン化アリールを説明する。アリルアルコールの末端アルコール基は同時に酸化されて、

50

さらに還元的にアミノ化されてアミン（ $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ）にできるアルデヒド基になっている。

【化 3 2】

方法 E



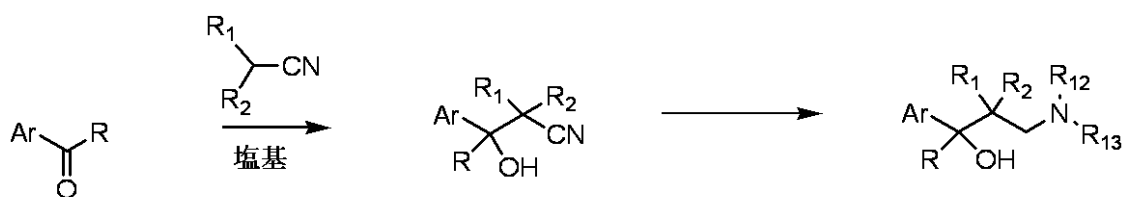
【0 2 4 6】

10

方法 F はアリアルアルデヒド又はアリアルケトンと、少なくとも 1 つの α -水素を含むニトリル試薬とのアルドール縮合を説明する。得られる縮合中間体はさらに還元してアミン（ $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ）にできる。

【化 3 3】

方法 F



20

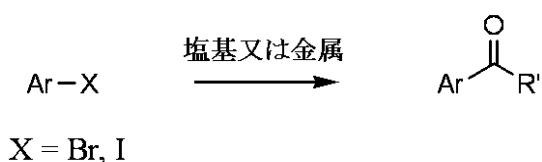
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{CF}_3$

【0 2 4 7】

方法 G は、ケトン系連結部を形成するアシル化反応を示す（即ち、式（I）の R_{10} 及び R_{11} がオキソを形成する）。当業者は、 R' 基がさらに修飾されることが出来る官能基を含んでもよいことを理解するであろう。

【化 3 4】

方法 G



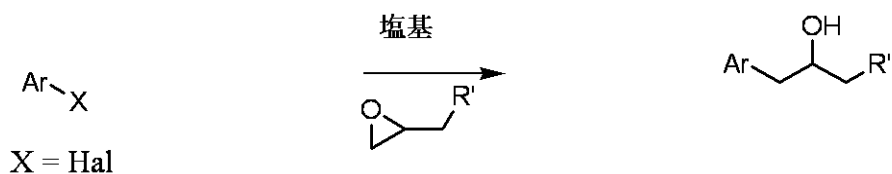
30

【0 2 4 8】

方法 H は、ヒドロキシ置換プロピレン側鎖連結部を形成するエポキシド試薬の開環反応を示す。

【化 3 5】

方法 H



40

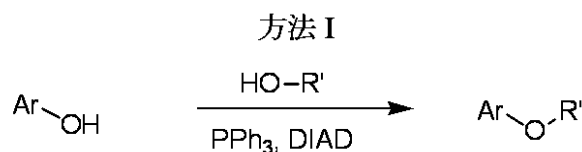
【0 2 4 9】

方法 I は、酸素による側鎖部分の結合を説明し、これは酸化エチレン連結部の前駆体で

50

あることができる。より具体的には、側鎖前駆体 ($R'OH$) は H_2O の分子を除去することによってアリアル誘導体に縮合することができる。 R' は、さらに改変されて式 (I I I)、並びに式 (I I I a) 及び (I I I b) を含むその下部構造の化合物の連結部及び窒素含有部分を作製することができる官能基を含み得る。

【化 3 6】



10

【0 2 5 0】

方法 J は、酸素結合原子を提供する縮合反応を示す。ここで、 HX の分子は縮合の結果として除去される。

【化 3 7】



20

【0 2 5 1】

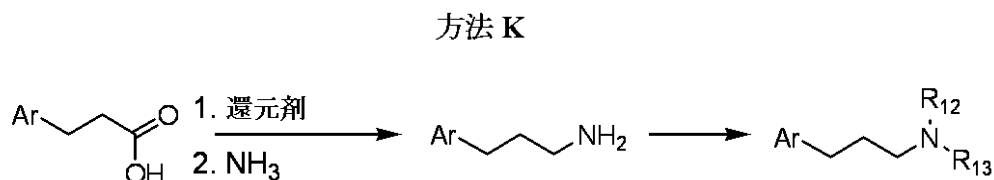
結合後、側鎖部分をさらに修飾して本明細書で開示した化合物のための最終連結部及び末端窒素含有部分を提供することができる。以下の方法は、還元、酸化、求核又は求電子置換、フッ素化、アシル化反応などにより側鎖部分を操作又は修飾する種々の合成経路を説明する。結果として、様々な連結部を合成することができる。

【0 2 5 2】

方法 K は、カルボン酸をアミンに変換するアミノ化プロセスを説明する。典型的には、カルボン酸 (又はエステル) は最初に還元して第一級アルコールにし、次にメシレート、ハライド、アジド、フタルイミド、又は Mitsunobu 反応などを介してこれをアミンに変換することができる。適切な還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH_4$)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ($NaBH_3CN$)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ($NaBH(OAc)_3$)、水素化アルミニウムリチウム ($LiAlH_4$) などがある。示した通り、得られるアミンは当技術分野で既知の方法によりさらに官能化することができる。

30

【化 3 8】

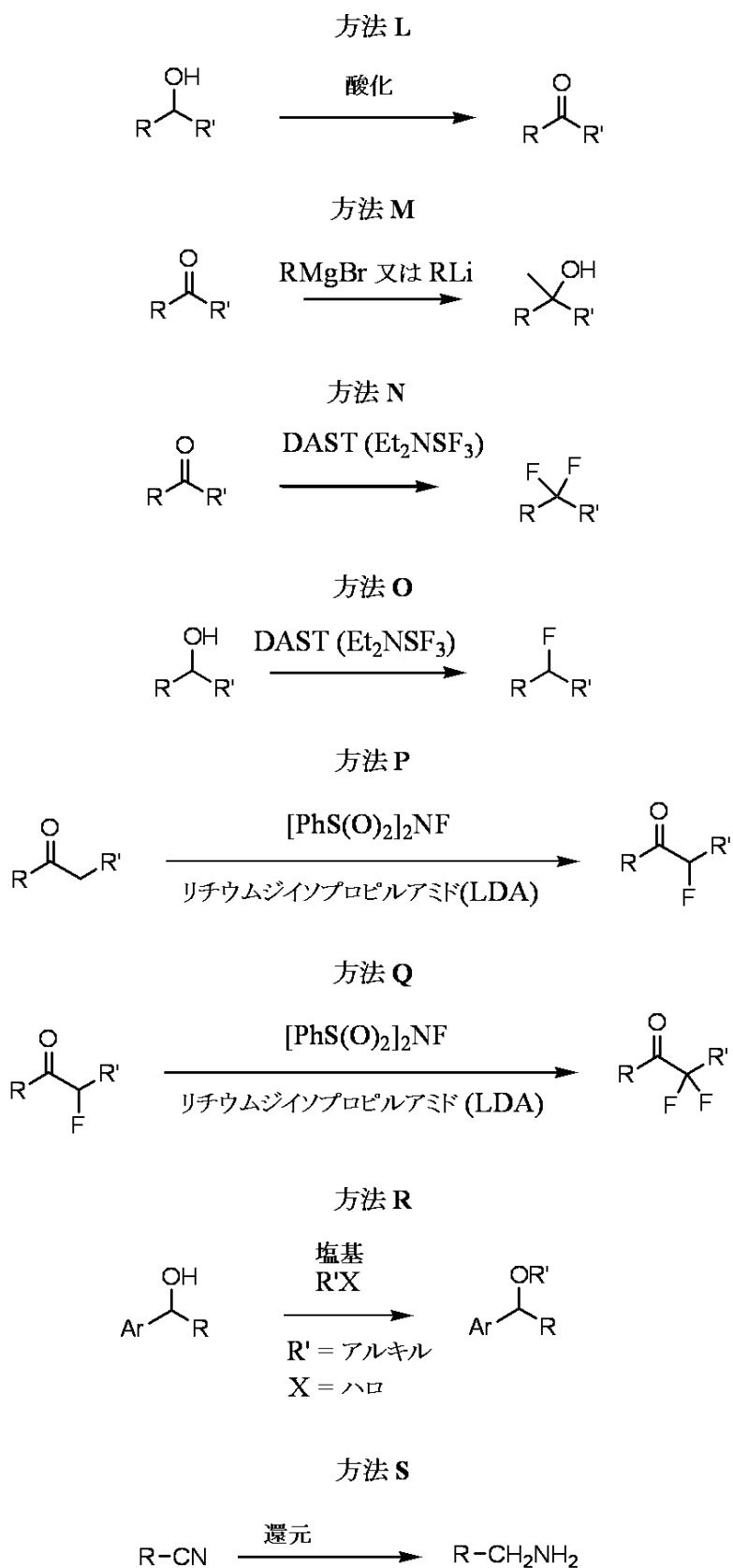


40

【0 2 5 3】

以下に説明した方法に従って追加又は代替の修飾を実施することができる。

【化 3 9】



10

20

30

40

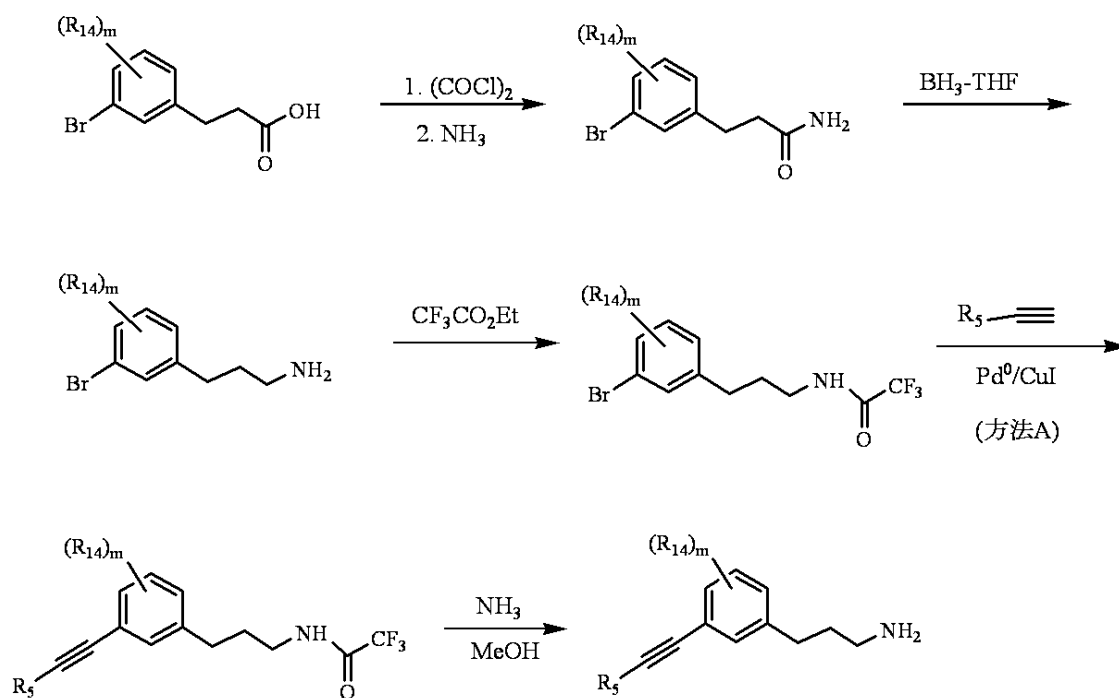
【0254】

スキーム I は、本明細書で開示した化合物を調製する完全な合成シーケンスを説明する

。

50

スキーム I
【化 40】



【0255】

スキーム I では、側鎖部分が最初に構築され、アミンが保護される。次いで、方法 A に従って末端アセチレンとカップリングすることによってアセチレン部分を形成する。次いで、カップリング生成物を脱保護することによって、第一級アミンで終端するプロペン連結部を含む最終アルキニルフェニル誘導体化合物を生じる。当技術分野で既知の方法に従って、末端アミンから他の窒素含有部分（ $-NR_{12}R_{13}$ ）をさらに誘導することができる。

【0256】

しかし、当業者は、反応の順序は変化し得ることを理解すべきである。よって、その他の実施形態では、アセチレン形成は側鎖結合の前であってもよい。

【0257】

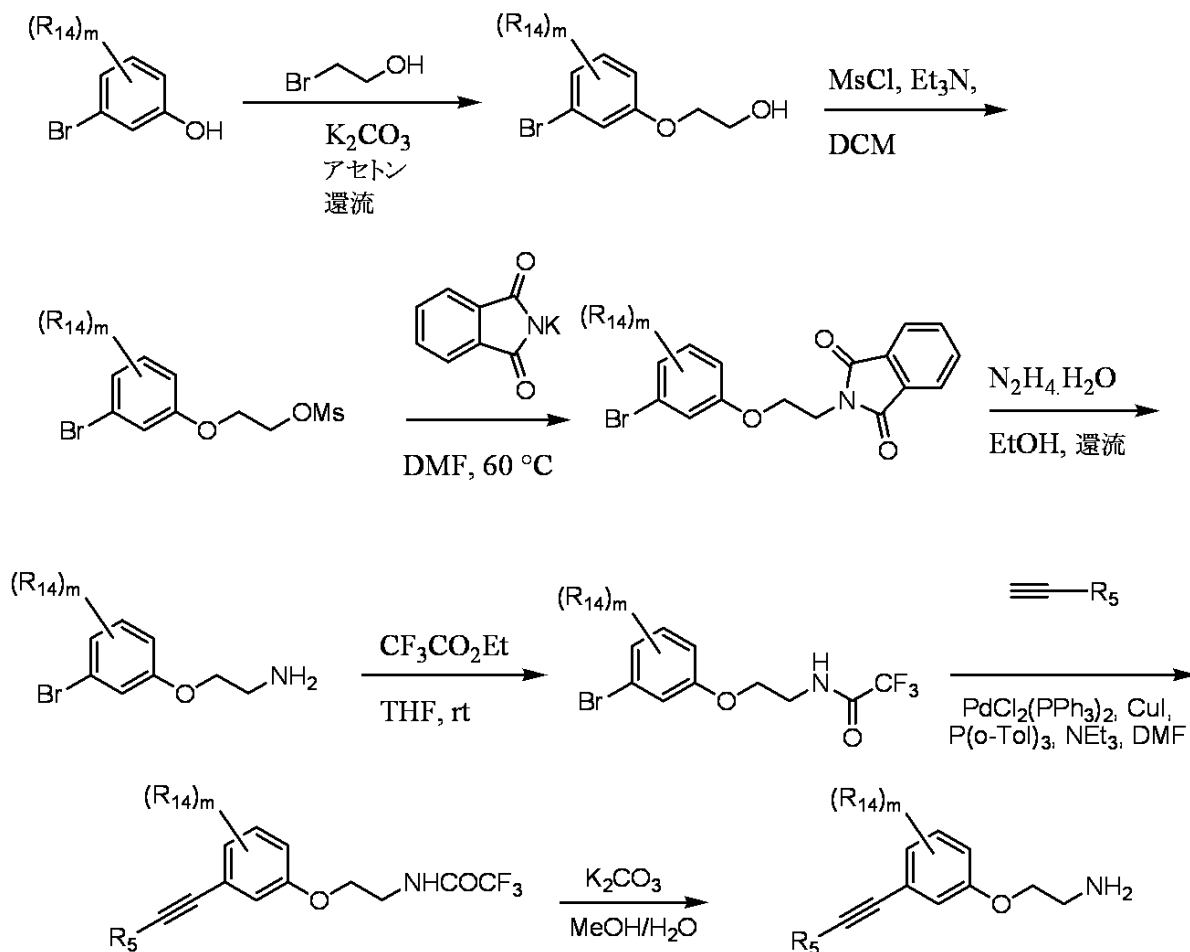
スキーム I I は、本明細書で開示した化合物を調製する完全な合成シーケンスを説明する。

10

20

30

【化 4 1】



【0258】

上記で考察した一般的な反応スキーム及び方法に加えて、本明細書で開示した化合物のいずれかを調製する方法を説明する他の例示的な反応スキームも提供する。

【0259】

I V. 眼疾患及び障害の治療

式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (I I I) のいずれか 1 つに記載の構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに眼疾患又は障害を治療するのに有用であり得る本明細書に記載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、例えば視覚サイクルトランスーシスイソメラーゼ（視覚サイクルトランスーシスイソメラーゼも含む）の機能活性を阻害又は阻止することによって視覚サイクルにおける 1 つ又は複数のステップを阻害し得る。本明細書に記載した化合物は、視覚サイクルの異性化ステップを、阻害し、阻止し、又はある程度妨げ得る。特定の実施形態では、化合物はオールトランスーレチニルエステルの異性化を阻害し、ある実施形態では、オールトランスーレチニルエステルはオールトランスーレチノールの脂肪酸エステルであり、化合物はオールトランスーレチノールの 1 1-シスーレチノールへの異性化を阻害する。化合物は結合し、又はある程度相互作用して、少なくとも 1 つの視覚サイクルイソメラーゼ（本明細書において及び当技術分野でレチナルイソメラーゼ又はイソメロヒドロラーゼとも呼ばれることがある）のイソメラーゼ活性を阻害することがある。化合物はオールトランスーレチニルエステル基質のイソメラーゼへの結合を阻止又は阻害し得る。別法として、又はさらに、化合物はイソメラーゼの触媒部位又は領域に結合して、オールトランスーレチニルエステル基質の異性化を触媒する酵素の能力を阻害する。今までの科学的データに基づいて、オールトランスーレチニルエステル

10

20

30

40

50

の異性化を触媒する少なくとも1つのイソメラーゼはRPE細胞の細胞質に位置していると考えられる。本明細書で検討した通り、視覚サイクルの各ステップ、酵素、基質、中間体及び生成物はまだ解明されていない（例えば、Moiseyevら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:12413~18 (2004)；Chenら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:1177~84 (2006)；Lambら、上掲を参照されたい）。

【0260】

イソメラーゼ活性に対する化合物の作用を決定する方法は、本明細書及び当技術分野で記載した通り *in vitro* で実施してもよい（Stecherら、J Biol Chem 274:8577~85 (1999)；Golczakら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162~67 (2005) も参照されたい）。動物（例えば、ウシ、ブタ、ヒトなど）から単離された網膜色素上皮（RPE）ミクロソーム膜はイソメラーゼの供給源として役立ち得る。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物がイソメラーゼを阻害する能力はまた、*in vivo* ネズミイソメラーゼアッセイで決定してもよい。眼を強い光に短時間曝露すること（視覚色素の「光退色」又は単純に「退色」）は網膜の殆ど全ての11-シス-レチナールを光異性化することが知られている。退色後の11-シス-レチナールの回復を使用してイソメラーゼの *in vivo* 活性を評価することができる（例えば、Maedaら、J. Neurochem 85:944~956 (2003)；Van Hooserら、J Biol Chem 277:19173~82、2002を参照されたい）。網膜電図（ERG）の記録は上述の通り実施してもよい（Haeseleerら、Nat. Neurosci. 7:1079~87 (2004)；Sugitomoら、J. Toxicol. Sci. 22 Suppl 2:315~25 (1997)；Keatingら、Documenta Ophthalmologica 100:77~92 (2000)）。Deignerら、Science、244:968~971 (1989)；Gollapalliら、Biochim Biophys Acta. 1651:93~101 (2003)；Parishら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14609~13 (1998)；Raduら、Proc Natl Acad Sci USA 101:5928~33 (2004) も参照されたい。ある実施形態では、本明細書で記載した眼及び網膜疾患又は障害のいずれか1つを有する又は発症するリスクのある対象を治療するのに有用な化合物は、本明細書で記載したイソメラーゼアッセイで測定して又は当技術分野で知られた通り約1 μ MのIC₅₀レベル（イソメラーゼ活性の50%が阻害される化合物濃度）を有し、他の実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約10 nm未満であり、他の実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約50 nm未満であり、ある他の実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約100 nm未満であり、他のある実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約10 μ M未満であり、他の実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約50 μ M未満であり、他のある実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約100 μ M又は約500 μ M未満であり、他の実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約1 μ Mから10 μ Mの間であり、他の実施形態では、決定したIC₅₀レベルは約1 nMから10 nMの間である。対象に投与した場合、本発明の1つ又は複数の化合物は、11-シス-レチナールの生成につながるイソメラーゼ反応の阻害によって確かめて約5 mg/kg、5 mg/kgのED₅₀値を示す。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は対象に投与した場合約1 mg/kgのED₅₀値を有する。他の実施形態では、本発明の化合物は対象に投与した場合約0.1 mg/kgのED₅₀値を有する。ED₅₀値は、対象に化合物又はその医薬組成物を投与後、約2時間、4時間、6時間、8時間以上で測定することができる。

【0261】

本明細書で記載した化合物は、加齢黄斑変性又はシュタルガルト黄斑ジストロフィーなどの眼の疾患又は障害、特に網膜疾患又は障害を有する対象を治療するのに有用であり得る。一実施形態では、本明細書で記載した化合物は、リポフスチン色素並びにリポフスチ

10

20

30

40

50

ン関連及び／又は結合分子の眼における蓄積を阻害（即ち、予防、低減、低速化、排除又は最小化）し得る。別の実施形態では、化合物は、N-レチニリデン-N-レチニルエタノールアミン（A2E）の眼における蓄積を阻害（即ち、予防、低減、低速化、排除又は最小化）し得る。眼疾患は、少なくとも部分的に、眼におけるリポフスチン色素蓄積及び／又はA2Eの蓄積によるものであり得る。したがって、ある実施形態では、方法は、対象の眼におけるリポフスチン色素蓄積及び／又はA2Eの蓄積の阻害又は予防を提供する。これらの方法は、薬学的に許容される又は適切な賦形剤（即ち、薬学的に許容される又は適切な担体）及び式（A）～（G）及び（I～III）のいずれか1つに示した構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を含む組成物を対象に投与することを含む。

10

【0262】

リポフスチン色素の網膜色素上皮（RPE）細胞における蓄積は、加齢黄斑変性を含む失明につながる網膜疾患の進行につながっている（De Laeyら、Retina 15：399～406（1995））。リポフスチン顆粒は自動蛍光リソソーム残余小体（加齢色素とも呼ばれる）である。リポフスチンの主要な蛍光種はA2E（オレンジ色発光性蛍光体）であり、これはホスファチジルエタノールアミンを有するオールトランスレチンアルデヒド（2：1の比）によって形成された正荷電シッフ塩基縮合生成物である（例えば、Eldredら、Nature 361：724～6（1993）を参照されたい；Sparrow、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100：4353～54（2003）も参照されたい）。不消化リポフスチン色素の多くは光受容体細胞で生じると考えられ、RPEにおける沈着が生じるのは、RPEが光受容体細胞によって毎日廃棄される膜様破片を内在化するからである。この化合物の形成は任意の酵素の触媒作用によって生じるとは考えられず、A2Eは自発的環化反応によって形成する。さらに、A2Eは、一度形成したら酵素的には分解しないピリジニウムビスレチノイドを有する。リポフスチン、よってA2Eは、ヒトの眼の加齢に伴って蓄積し、シュタルガルト病と呼ばれる黄斑変性の若年形態及びいくつかのその他の先天性網膜ジストロフィーにおいても蓄積する。

20

【0263】

A2Eはいくつかの異なる機序を介して網膜に損傷を誘発することがある。低濃度では、A2Eはリソソームにおける通常のタンパク質分解を阻害する（Holzら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40：737～43（1999））。より高い十分な濃度では、A2Eは正荷電リソソーム指向性界面活性剤として作用して細胞膜を溶解することがあり、リソソーム機能を変えることがあり、ミトコンドリアからアポトーシス促進性タンパク質を放出させ、最終的にRPE細胞を死滅させることがある（例えば、Eldredら、上掲；Sparrowら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40：2988～95（1999）；Holzら、上掲；Finemanら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99：3842～347（2002）；Suterら、J. Biol. Chem. 275：39625～30（2000）を参照されたい）。A2Eは光毒性であり、RPE細胞で青色光誘発性アポトーシスを開始させる（例えば、Sparrowら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43：1222～27（2002）を参照されたい）。青色光に曝露すると、DNAを含む細胞高分子に損傷を与えるA2Eの光酸化生成物が形成する（例えば、エポキシド）（Sparrowら、J. Biol. Chem. 278（20）：18207～13（2003））。A2Eは、A2Eと反応して炭素-炭素二重結合でエポキシドを生成する一重項酸素を自己生成する（Sparrowら、上掲）。A2Eの光励起により酸素反応性種が生成すると、細胞に酸化性損傷を生じ、それは結果として細胞死につながるが多い。A2Eの直接的な前駆体、オールトランスレチナールの生合成を阻害することによってA2Eの形成を阻止する間接的な方法が記載されている（米国特許出願公開第2003/0032078号を参照されたい）。しかし、本明細書で記載されている

30

40

50

方法の有用性は制限されており、それは、オールトランスレチナールの生成は視覚サイクルの重要な構成要素だからである。記載されているその他の療法としては、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体を使用して酸化性ラジカル種によって引き起こされた傷害を中和すること（例えば、米国特許出願公開第2004/0116403号を参照されたい）、及び負荷電リン脂質によって網膜細胞中のA2E誘導性チトクロームCオキシダーゼを阻害すること（を参照されたい例えば、米国特許出願公開第2003/0050283）がある。

【0264】

本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、RPEにおけるA2E並びにA2E関連及び／又は誘導された分子の蓄積（即ち、沈着）を予防、低減、阻害又は減少させるのに有用であり得る。理論に縛られることを望むものではないが、RPEは光受容体細胞の完全性の維持に重大なので、RPEの傷害を予防、低減又は阻害することは、網膜神経細胞、特に、光受容体細胞の変性を阻害（即ち、生存を強化又は細胞生存能を増大若しくは延長）し得る。A2E並びにA2E関連及び／又は誘導された分子に特に結合する又は相互作用する、或いはA2E形成又は蓄積に影響を与える化合物はまた、網膜神経細胞（光受容体細胞を含む）の傷害、損失若しくは神経変性、又はある程度の網膜神経細胞生存能の減少につながるA2E又はA2E関連及び／若しくは誘導された分子の1つ又は複数の毒性作用を低減、阻害、予防又は減少し得る。そのような毒性作用としては、アポトーシスの誘導、一重項酸素の自己生成及び酸素反応性種の生成；DNA損傷を引き起こし、それにより細胞DNAを損傷し、細胞傷害を引き起こすA2E-エポキシドを形成する一重項酸素の自己生成；細胞膜の溶解；リソソーム機能の変更；及びミトコンドリアからのアポトーシス促進性タンパク質の放出がある。

【0265】

他の実施形態では、本明細書で記載した化合物は、その他の眼の疾患又は障害、例えば、緑内障、錐体桿体ジストロフィー、網膜剥離、出血性又は高血圧性網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性網膜疾患、増殖性硝子網膜症、遺伝性網膜ジストロフィー、視神経への外傷（例えば、物理的傷害、過度の光曝露、又はレーザー光による）、遺伝性視神経症、毒性物質による又は有害薬物反応若しくはビタミン欠乏によって引き起こされた神経障害、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害；ウイルス（サイトメガロウイルス又は単純ヘルペスウイルス）感染に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、AIDSに伴う網膜障害、或いは進行性網膜萎縮症又は変性のその他の形態の治療に使用してもよい。別の特定の実施形態では、疾患又は障害は、機械的損傷、化学的又は薬物誘導性傷害、熱傷、放射線傷害、光傷害、レーザー傷害による。本化合物は、遺伝性及び非遺伝性網膜ジストロフィーの両方の治療に有用である。これらの方法はまた、光誘導性酸化性網膜障害、レーザー誘導性網膜障害、「フラッシュボム傷害」又は「光眩惑」などの環境要因からの眼の傷害、それだけに限定するものではないが、近視を含む屈折異常の予防に有用である（例えば、Quinn GEら、Nature 1999；399：113～114；Zadnik Kら、Nature 2000；404：143～144；Gwiazda Jら、Nature 2000；404：144などを参照されたい）。

【0266】

他の実施形態では、方法は、式(A)～(G)及び(I～III)のいずれか1つに示した構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の任意の1つ又は複数を使用して網膜における血管新生（それだけに限定するものではないが、血管新生性緑内障を含む）を阻害するために提供される。ある他の実施形態では、方法は、本明細書で記載した化合物を使用して網膜における低酸素症を低減するために提供される。これらの方法は、薬学的に許容される又は適切な賦形剤（即ち、薬学的に許容される又は適切な担体）、並びに式(A)～(G)及び(I～III)のいずれか1つに示した構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記

載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を含む組成物をその必要のある対象に投与することを含む。

【0267】

単に説明のため、及び任意の理論に縛られることなく、及び本明細書でさらに詳細に論じられた通り、暗順応桿体光受容体は非常に高い代謝要求（即ち、エネルギーの消費（ATP消費）及び酸素の消費）を生じる。結果として生ずる低酸素症は網膜変性を引き起こす及び／又は悪化させることがあり、これは、それだけに限定するものではないが、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞（網膜静脈閉塞及び網膜動脈閉塞を含む）、未熟児網膜症、虚血再灌流関連網膜損傷、並びに加齢黄斑変性（AMD）の湿潤形態などの状態を含む、網膜血管系が既に損傷している条件下で悪化しやすい。さらに、網膜変性及び低酸素症は血管新生につながることもあり、これはさらには、網膜変性の程度を悪化させ得る。視覚サイクルを調節する本明細書で記載したアルキニルフェニル誘導体化合物は、桿体視細胞の暗順応を予防、阻害及び／又は遅延するために投与することができ、したがって代謝要求を低減することができ、それにより低酸素症を低減し、血管新生を阻害する。

10

【0268】

背景として、酸素は哺乳動物の網膜機能の保護のための重大な分子であり、網膜低酸素症は、構成要素として虚血を有する多くの網膜疾患及び障害における要因であり得る。網膜への二重血管供給を有する殆どの哺乳動物（ヒトを含む）では、内網膜の酸素化は、RPE及び光受容体に酸素を供給する脈絡毛細管板と比較して乏しい網膜内微小血管系で達成される。この異なる血管供給網は網膜の厚さにわたって不均等な酸素分圧を生じる（Cringleら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43:1922~27（2002））。網膜層にわたる酸素変動は、種々の網膜ニューロン及びグリアによって異なる毛細血管密度及び酸素消耗の不均衡の両方に関係する。

20

【0269】

局所的酸素分圧は、例えば、血管内皮増殖因子（VEGF）を含む多くの血管作用薬の調節によって網膜及びその微小血管系にかなりの影響を及ぼし得る。（例えば、Werderichら、Exp. Eye Res. 79:623（2004）；Ardenら、Br. J. Ophthalmol. 89:764（2005）を参照されたい）。桿体光受容体は、体内において任意の細胞の最も高い代謝率を有すると考えられる（例えば、Ardenら、上掲を参照されたい）。暗順応中、桿体光受容体は、ナトリウムイオン及び水の同時排出を伴ってcGMP依存性カルシウムチャネルによりそれらの高い細胞質カルシウムレベルを回復する。細胞からのナトリウムの流出はATP依存性プロセスであり、網膜ニューロンは、明順応（photopic）（即ち、明順応した（light adapted））条件と比較して、暗順応（scotopic）（即ち、暗順応した（dark adapted））下で最大推定5倍の酸素を消費する。よって、光受容体の特徴的な暗順応の間、高い代謝要求は、暗順応網膜における酸素レベルのかなりの局所的低下につながる（Ahmedら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 34:516（1993））。

30

40

【0270】

任意の1つの理論に縛られるものではないが、網膜低酸素症は、例えば、網膜血管系が既に損傷している網膜中心静脈閉塞などの疾患又は状態を有する対象の網膜においてさらに増大し得る。低酸素症の増大は、失明の危険のある網膜血管新生への感受性を増大させ得る。血管新生は、赤血球灌流を伴った新たな機能的微小血管網の形成であり、それだけに限定するものではないが、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、湿潤AMD及び網膜中心静脈閉塞を含む網膜変性障害の特徴である。桿体視細胞の暗順応を予防又は阻害して、それによりエネルギーの消費及び酸素の消耗減少すること（即ち、代謝要求を低減すること）は、網膜変性を阻害又は低速化し、及び／又は桿体視細胞及び網膜色素上皮（RPE）細胞を含む網膜細胞の再生を促進し、低酸素症を低減し、血管新生を阻害し得る。

50

【0271】

方法は、網膜細胞（本明細書で記載した網膜神経細胞及びRPE細胞を含む）の変性を阻害（即ち、生物学的又は統計的に有意に低減、予防、低速化又は遅延）するため、及び／又は網膜虚血を低減（即ち、生物学的又は統計的に有意に予防又は低速化、阻害、排除）するために本明細書で記載されている。方法はまた、眼における、特に網膜における血管新生を阻害（即ち、生物学的又は統計的に有意に低減、予防、低速化又は遅延）するために提供される。そのような方法は、網膜における桿体視細胞の暗順応を予防、阻害又は遅延し得る条件下及び時間で少なくとも1つの視覚サイクルトランスーシスーイソメラーゼを阻害する（オールトランスーレチニルエステルの異性化の阻害を含み得る）本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の少なくとも1つに網膜を接触させること、よって、網膜細胞（桿体視細胞及びRPE細胞などの網膜神経細胞を含む）を接触させることを含む。本明細書でさらに詳細に記載した通り、特定の実施形態では、網膜と接触する化合物は網膜におけるRPE細胞のイソメラーゼ酵素又は酵素複合体と相互作用し、イソメラーゼの触媒活性を阻害、阻止、又はある程度妨げる。よって、オールトランスーレチニルエステルの異性化は阻害又は低減される。少なくとも1つのアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物（又は少なくとも1つの化合物を含む組成物）は、眼の疾患若しくは障害を発症及び現した、又は眼の疾患若しくは障害を発症するリスクのある対象、或いは網膜血管新生又は網膜虚血などの状態を示す又は示すリスクのある対象に投与してもよい。

10

【0272】

背景として、視覚サイクル（レチノイドサイクルとも呼ばれる）は、眼の光受容体及び網膜色素上皮（RPE）細胞で生じるレチノール／レチナールの11-シス形態とオールトランス形態との間の一連の酵素及び光媒介変換を指す。脊椎動物の光受容体細胞では、光子は、視覚型オプシン受容体とカップリングしたオールトランスレチニリデンへの11-シスレチニリデン発色団の異性化を引き起こす。この光異性化はオプシンの構造変化の引き金になり、さらには、光情報伝達と呼ばれる反応の生化学的連鎖を開始する（Filipekら、Annu. Rev. Physiol. 65: 851～79（2003））。光の吸収及び11-シスレチナールからオールトランスレチナールへの光異性化後、視覚発色団の再生は光受容体をそれらの暗順応状態に復帰させるのに重大なステップである。視覚色素の再生には、発色団が11-シス配置に戻る必要がある（McBe

20

30

【0273】

桿体受容体細胞の視覚サイクルの間、ロドプシンと呼ばれる視覚色素分子中の11-シスレチナール発色団は、光の光子を吸収し、オールトランス配置に異性化し、それにより光情報伝達カスケードを活性化する。ロドプシンは、細胞外及び細胞質ループによって相互に連結する7本の膜貫通ヘリックスからなるGタンパク質共役受容体（GPCR）である。レチノイドのオールトランス形態がなお色素分子に共有結合している場合、色素は、異なる形態（例えば、メタロドプシンI及びメタロドプシンII）で存在するメタロドプシンと呼ばれる。次にオールトランスレチノイドは加水分解され、視覚色素は当技術分野及び本明細書でアポーロドプシンとも呼ばれるアポタンパク質、オプシンの形態である。このオールトランスレチノイドは、光受容体細胞を出て細胞外のスペースを通してRPE細胞に輸送又はシャペロンされ、ここでレチノイドは11-シス異性体に変換される。RPEと光受容体細胞との間のレチノイドの動きは、細胞型のそれぞれにおける異なるシャペロンポリペプチドによって達成されると考えられる。Lambら、Progress in Retinal and Eye Research 23: 307～80（

40

50

2004)を参照されたい。

【0274】

明状態下では、ロドプシンは、3つの形態、ロドプシン、メタロドプシン及びアポーロドプシンの間で絶えず変化する。視覚色素の殆どがロドプシン形態（即ち、11-シス-レチナールに結合している）である場合、桿体視細胞は「暗順応」状態である。視覚色素が主にメタロドプシン形態（即ち、オールトランス-レチナールに結合している）である場合、光受容体細胞の状態は「明順応」と呼ばれ、視覚色素はアポーロドプシン（又はオプシン）であり、結合した発色団を有さない場合、光受容体細胞の状態は「ロドプシン枯渇」と呼ばれる。光受容体細胞の3つの状態のそれぞれは、エネルギー必要量が異なり、ATP及び酸素の消費レベルが異なる。暗順応状態では、ロドプシンは開いているカチオンチャンネルに調節作用を有さず、その結果、カチオン（ Na^+ / K^+ 及び Ca^{2+} ）が流入する。暗状態の間の細胞のこれらのカチオンの適当なレベルを維持するために、光受容体細胞はATP依存性ポンプを介して細胞からカチオンを積極的に輸送する。よって、この「暗電流（dark current）」を維持するには、大量のエネルギーが必要であり、それは結果として高い代謝要求につながる。明順応状態では、メタロドプシンは酵素カスケードプロセスの引き金になり、これは結果としてGMPの加水分解につながり、さらには、光受容体細胞膜のカチオン特異的チャンネルを閉じる。ロドプシン枯渇状態では、発色団はメタロドプシンから加水分解されてアポタンパク質、オプシン（アポーロドプシン）を形成し、これは、桿体視細胞が暗順応状態の光受容体と比較して減衰した電流を示し、結果として適度な代謝要求につながるようにカチオンチャンネルを部分的に調節する。

10

20

【0275】

通常の明状態下では、暗順応状態の桿体受容体の発現率は低く、一般に2%以下であり、細胞は主として明順応又はロドプシン枯渇状態であり、この全般的な結果として、暗順応状態の細胞と比較して相対的に低い代謝要求につながる。しかし、夜間、暗順応の光受容体状態の相対的発現率は、明順応の不存在のため及びRPE細胞における「暗」視覚サイクルが連続しているために大いに増大し、これは桿体視細胞に11-シス-レチナールを補充する。桿体光受容体の暗順応へのこのシフトは代謝要求の増大を引き起こし（即ち、ATP及び酸素消費の増大）、最後に網膜低酸素症、次に血管形成の開始につながる。したがって、網膜の殆どの虚血発作は、暗所、例えば、睡眠中の夜間に起こる。

30

【0276】

任意の理論に縛られることなく、「暗」視覚サイクル中の治療的介入は暗順応桿体視細胞の高い代謝活性によって引き起こされる網膜低酸素症及び血管新生を予防し得る。単に一例として、イソメラーゼ阻害剤である本明細書で記載した化合物の任意の1つを投与することによって「暗」視覚サイクルを変更することにより、ロドプシン（即ち、11-シス-レチナールに結合している）を低減又は枯渇させることができ、桿体光受容体の暗順応を予防又は阻害する。これはさらには、レチナール代謝要求を低減することができ、網膜虚血及び血管新生の夜間のリスクを下げ、それにより網膜変性が阻害又は低速化される。

【0277】

一実施形態では、例えば、視覚サイクルイソメラーゼの触媒活性を統計的又は生物学的に有意に阻止、低減、阻害又はある程度減ずる本明細書で記載した化合物（即ち、式（A）～（G）及び（I～III）のいずれか1つに示した構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物）の少なくとも1つは、桿体視細胞の暗順応を予防、阻害又は遅延することができ、それにより眼の網膜の網膜細胞の変性を阻害する（即ち、統計的又は生物学的に有意に低減、排除、予防、進行を低速化又は減少する）（又は網膜細胞の生存を強化する）。別の実施形態では、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、桿体視細胞の暗順応を予防又は阻害することができ、それにより虚血を低減する（即ち、虚血を統計的又は生物学的に有意に減少、予

40

50

防、阻害、進行を低速化する)。さらに別の実施形態では、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の任意の1つは桿体視細胞の暗順応を予防することができ、それにより眼の網膜における血管新生を阻害する。したがって、方法は、網膜細胞の変性を阻害するため、対象の眼の網膜における血管新生を阻害するため、及び対象の眼における虚血を低減するために本明細書で提供され、ここで、方法は、本明細書で記載した少なくとも1つのスチレニル化合物を桿体視細胞の暗順応を予防、阻害又は遅延するのに十分な条件下及び時間で投与することを含む。したがって、これらの方法及び組成物は、それだけに限定するものではないが、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷を含む眼の疾患又は障害を治療するのに有用である。

10

【0278】

本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物(即ち、式(A)~(G)及び(I~III)のいずれか1つに示した構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物)は、視覚色素発色団の回復を予防(即ち、遅延、低速化、阻害又は減少)することができ、レチナールの形成を予防又は阻害又は遅延することができ、レチニルエステルのレベルを増大させることができ、視覚サイクルを乱して、ロドプシンの再生を阻害することができ、桿体視細胞の暗順応を予防、低速化、遅延又は阻害する。ある実施形態では、桿体視細胞の暗順応が化合物の存在下で妨げられる場合、暗順応は実質的に妨げられ、ロドプシン枯渇した又は明順応した桿体視細胞の数又は割合は、薬剤の不存在下のロドプシン枯渇した又は明順応した桿体視細胞の数又は割合と比較して増大する。よって、ある実施形態では、桿体視細胞の暗順応が妨げられる(即ち、実質的に妨げられる)場合、通常の状態の間に暗順応状態にある細胞の割合又は数と同様に、桿体視細胞のわずかに少なくとも2%が暗順応している。他のある実施形態では、桿体視細胞の少なくとも5~10%、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、又は60~70%が、薬剤の投与後暗順応している。他の実施形態では、化合物は暗順応を遅延させるように作用し、化合物の存在下で桿体視細胞の暗順応は、化合物の不存在下における桿体光受容体の暗順応と比較して、30分、1時間、2時間、3時間又は4時間遅延させることができる。一方、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物が明順応条件の間に基質の異性化を有効に阻害するように化合物を投与する場合、化合物は、暗順応した桿体視細胞の割合を最小化するように投与され、例えば、わずか2%、5%、10%、20%又は25%の桿体が暗順応する(例えば、米国特許出願公開第2006/0069078号;特許出願第PCT/US2007/002330号を参照されたい)。

20

30

【0279】

少なくとも1つのアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の存在下における網膜では、少なくとも部分的に、レチナールの形成を妨げ、レチナールのレベルを低減し、及び/又はレチニルエステルのレベルを増大させることにより、桿体視細胞中のロドプシンの再生は阻害され、又は再生の速度は低減(即ち、統計的又は生物学的に有意に阻害、低減又は減少)される。桿体視細胞中のロドプシンの再生のレベルを決定するために、ロドプシンの再生のレベル(第1のレベルと呼ぶことができる)は、化合物と網膜とを接触させる前(即ち、薬剤の投与前)に決定することができる。化合物と網膜及び網膜の細胞とが相互作用するのに十分な時間後(即ち、化合物の投与後)、ロドプシンの再生のレベル(第2のレベルと呼ぶことができる)を決定することができる。第1のレベルと比較して第2のレベルが減少していることは、化合物がロドプシンの再生を阻害していることを示す。各投与後、又は任意の数の投与後、及び治療レジメンにわたってロドプシン生成のレベルを決定して、ロドプシンの再生に対する薬剤の作用を特徴付けてもよい。

40

【0280】

ある実施形態では、本明細書で記載した治療を必要とする対象は、網膜においてロドプシンを再生する桿体光受容体の能力の障害につながる又はそれを引き起こす疾患又は障害

50

を有していてもよい。例として、ロドプシン再生の阻害（又はロドプシン再生の速度の低減）は糖尿病患者の症状であり得る。糖尿病を有する患者のロドプシンの再生のレベルを本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の投与の前後で決定することに加えて、化合物の作用は、化合物を投与する第1の対象（又は対象の第1の群又は複数の対象）のロドプシン再生の阻害を、糖尿病を有するが薬剤を受けていない第2の対象（又は対象の第2の群又は複数の対象）と比較することによっても特徴付けてよい。

【0281】

別の実施形態では、方法は、網膜中の桿体視細胞（又は複数の桿体視細胞）の暗順応を予防又は阻害するために提供され、網膜と、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物（即ち、式（A）～（G）及び（I～III）のいずれか1つに示した構造、並びにその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載した特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載した化合物）の少なくとも1つとを、薬剤と網膜細胞（例えばRPE細胞）に存在するイソメラーゼとを相互作用させるのに十分な条件下及び時間で接触させることを含む。化合物の存在下における桿体視細胞の11-シス-レチナールの第1のレベルを決定し、化合物の不存在下における桿体視細胞の11-シス-レチナールの第2のレベルと比較することができる。桿体視細胞の暗順応の予防又は阻害は、11-シス-レチナールの第1のレベルが11-シス-レチナールの第2のレベル未満の場合に示される。

【0282】

ロドプシンの再生を阻害することは、化合物の存在下でRPE細胞に存在する11-シス-レチニルエステルのレベルが、化合物の不存在下において（即ち、薬剤の投与前に）RPE細胞に存在する11-シス-レチニルエステルのレベルと比較して増大することも含み得る。2光子イメージング技術を使用して、レチニルエステルを貯蔵すると考えられるRPE中のレチノゾーム構造を考察及び分析することができる（例えば、Imanishiら、J. Cell Biol. 164:373～83（2004）、Epub 2004 January 26を参照されたい）。レチニルエステルの第1のレベルは化合物の投与前に決定することができ、レチニルエステルの第2のレベルは第1の用量又は任意のその後の用量の投与後に決定することができ、ここで、第1のレベルと比較した第2のレベルの増大は化合物がロドプシンの再生を阻害していることを示す。

【0283】

レチニルエステルは勾配HPLCにより当技術分野で実施されている方法に従って分析してもよい（例えば、Mataら、Neuron 36:69～80（2002）；Trevisinoら、J. Exp. Biol. 208:4151～57（2005）を参照されたい）。11-シス-及びオールトランスレチナールを測定するために、レチノイドをホルムアルデヒド法により（例えば、Suzukiら、Vis. Res. 28:1061～70（1988）；Okajima及びPepperberg、Exp. Eye Res. 65:331～40（1997）を参照されたい）、又はヒドロキシルアミン法により（例えば、Groenendijkら、Biochim. Biophys. Acta. 617:430～38（1980）を参照されたい）、定組成HPLC（例えば、Trevisinoら、上掲を参照されたい）で分析する前に抽出してもよい。レチノイドは分光光度法で監視してよい（例えば、Maedaら、J. Neurochem. 85:944～956（2003）；Van Hooserら、J. Biol. Chem. 277:19173～82（2002）を参照されたい）。

【0284】

眼の疾患又は障害を治療するため、網膜細胞の変性を阻害する（又は網膜細胞の生存を強化する）ため、血管新生を阻害するため、及び網膜における虚血を低減する、網膜における桿体視細胞の暗順応を予防又は阻害するための、本明細書に記載した方法の別の実施形態は、光受容体細胞におけるアポーロドプシン（オプシンとも呼ばれる）のレベルを増大させることを含む。視覚色素の総レベルはロドプシン及びアポーロドプシンの合計に近く、総レベルは一定のままである。したがって、桿体視細胞の暗順応を予防、遅延又は阻

10

20

30

40

50

害することは、ロドプシンに対するアポーロドプシンの比を変化させ得る。特定の実施形態では、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を投与することにより暗順応を予防、遅延又は阻害することは、ロドプシンのレベルに対するアポーロドプシンのレベルの比を薬剤の不存在下（例えば、薬剤の投与前）の比と比較して増大させ得る。ロドプシンに対するアポーロドプシンの比の増大（即ち、統計的又は生物学的に有意な増大）は、ロドプシン枯渇した桿体視細胞の割合又は数が増大していること、及び暗順応した桿体視細胞の割合又は数が減少していることを示す。ロドプシンに対するアポーロドプシンの比は、薬剤の作用を監視するために治療の間にわたって決定してもよい。

【0285】

桿体視細胞の暗順応を予防、遅延又は阻害する化合物の能力を決定又は特徴付けることは、動物モデル研究で決定してもよい。ロドプシンのレベル及びロドプシンに対するアポーロドプシンの比は、薬剤の投与前（それぞれ第1のレベル又は第1の比と呼ぶことができる）、次に薬剤の第1の又は任意のその後の投与後（それぞれ第2のレベル又は第2の比と呼ぶことができる）を決定して、アポーロドプシンのレベルが薬剤を受けていない動物の網膜におけるアポーロドプシンのレベルより高いことを決定及び示すことができる。桿体視細胞におけるロドプシンのレベルは、当技術分野で実施されている及び本明細書で提供されている方法に従って決定してもよい（例えば、Yanら、J. Biol. Chem. 279: 48189~96 (2004)を参照されたい）。

【0286】

そのような治療が必要な対象は、眼疾患又は障害の症状を発症した、或いは眼疾患又は障害を発症するリスクのあるヒトであってよく、又は非ヒト若しくはその他の動物（即ち、獣医使用）であってよい。非ヒト霊長類及びその他の動物の例としては、これらだけに限定するものではないが、農場動物、愛玩動物及び動物園の動物（例えば、ウマ、ウシ、スイギュウ、ラマ、ヤギ、ウサギ、ネコ、イヌ、チンパンジー、オランウータン、ゴリラ、サル、ゾウ、クマ、大型ネコなど）がある。

【0287】

薬学的に許容される担体、並びに式(A)~(G)及び(I)~(III)に示した構造、並びにその下部構造の任意の1つを有する化合物、並びに本明細書で挙げた特定のアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む、本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を含む組成物を対象に投与することを含む、変性を阻害（低減、低速化、予防）する及び網膜神経細胞の生存を強化（又は細胞生存能を延長）する方法も本明細書で提供される。網膜神経細胞としては、光受容体細胞、双極細胞、水平細胞、神経節細胞及びアマクリン細胞がある。別の実施形態では、RPE細胞又はミュラーグリア細胞などの成熟網膜細胞の生存を強化する又は変性を阻害する方法を提供する。他の実施形態では、対象の眼における光受容体の変性を予防又は阻害する方法が提供される。光受容体の変性を予防又は阻害する方法は、対象の眼において光受容体の機能を復帰させる方法を含み得る。このような方法は本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物及び薬学的に許容される担体（即ち、賦形剤又はビヒクル）を含む組成物を対象に投与することを含む。より詳細には、これらの方法は、薬学的に許容される賦形剤、並びに式(A)~(G)及び(I)~(III)に示した構造又は本明細書で記載したその下部構造の任意の1つを有する化合物を含む、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を対象に投与することを含む。理論に縛られることを望むものではないが、本明細書で記載した化合物は、レチノイドサイクル（即ち、視覚サイクル）の異性化ステップを阻害することができ、及び／又は眼におけるレチノイドサイクルにおいて発色団フラックスを低速化することができる。

【0288】

眼疾患は、少なくとも部分的に、眼におけるリポフスチン色素（複数可）の蓄積及び／又はN-レチニリデン-N-レチニルエタノールアミン（A2E）の蓄積の結果であり得る。したがって、ある実施形態では、対象の眼におけるリポフスチン色素（複数可）及び／又はA2Eの蓄積を阻害又は予防する方法が提供される。これらの方法は、薬学的に許

10

20

30

40

50

容される担体、並びに式 (A) ~ (G) 及び (I) ~ (I I I) のいずれか 1 つに示した構造又はその下部構造を有する化合物を含む本明細書で詳細に記載したアルキニルフェニル結合アミン化合物を含む組成物を対象に投与することを含む。

【0289】

アルキニルフェニル結合アミン化合物は、眼に過剰なレチノイド（例えば、過剰な 11-シス-レチノール又は 11-シス-レチナール）、過剰なレチノイド老廃物又はオールトランス-レチナールの再循環の中間体などを有する対象に投与することができる。本明細書に記載した及び当技術分野で実施する方法を使用して、本明細書に記載した化合物の任意の 1 つの投与中又は投与後に対象における 1 種又は複数の内因性レチノイドのレベルが変化（統計的に有意に又は生物学的に有意に増大又は減少）するかを決定することができる。タンパク質オプシン及びレチナール（ビタミン A の形態）を含むロドプシンは、眼の網膜における光受容体細胞の膜に位置しており、視覚の光感受性ステップのみを触媒する。11-シス-レチナール発色団はタンパク質のポケットに位置し、光が吸収された場合に異性化されてオールトランスレチナールになる。レチナールの異性化はロドプシンの形状の変化につながり、それは、視神経によって脳に送られる神経インパルスにつながる反応のカスケードの引き金になる。

【0290】

脊椎動物の眼における内因性レチノイドレベル、及びそのようなレチノイドの過剰又は欠乏を決定する方法は、例えば、米国特許出願公開第 2005/0159662 号（その開示はその全体を参照により本明細書に援用する）に開示されている。そのようなレチノイドのレベルが通常の範囲を超えるかを決定するのに有用な、対象における内因性レチノイドレベルを決定するその他の方法としては、例えば、対象からの生物学的試料のレチノイドの高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析がある。例えば、レチノイドレベルは、対象からの生物学的試料、即ち血液試料（血清又は血漿を含む）で決定することができる。生物学的試料としては、硝子体液、房水、眼内液、網膜下液又は涙液もある。

【0291】

例えば、血液試料は対象から得ることができ、試料の異なるレチノイド化合物及びレチノイド化合物の 1 つ又は複数のレベルは順相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（例えば、HP1100 HPLC 及び Beckman、Ultrasphere-Si、10% 酢酸エチル/90% ヘキサンを 1.4 ml/分の流速で使用する 4.6 mm × 250 mm カラム）で分離及び分析できる。レチノイドは、例えば、325 nm においてダイオードアレイ検出器及び HP Chemstation A.03.03 ソフトウェアを使用する検出によって検出することができる。レチノイドの過剰は、例えば、通常の対象からの試料を有する試料中のレチノイドのプロファイル（即ち、定性的な、例えば、特定の化合物のアイデンティティ、及び定量的、例えば、各特定の化合物のレベル）の比較によって決定することができる。このようなアッセイ及び技術に精通している当業者は、適切な対照が含まれることを容易に理解するであろう。

【0292】

本明細書で使用する場合、11-シス-レチノール又は 11-シス-レチナールなどの内因性レチノイドの増大した又は過剰なレベルは、同種の若い脊椎動物の健康な眼で見出されるものよりも高い内因性レチノイドのレベルを指す。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の投与は内因性レチノイドの必要量を低減又は除去する。ある実施形態では、内因性レチノイドのレベルを、アルキニルフェニル結合アミン化合物の任意の 1 つ又は複数を対象に投与する前後で比較することにより、対象の内因性レチノイドのレベルに対する化合物の作用を決定することができる。

【0293】

別の実施形態では、眼の疾患又は障害を治療するため、血管新生を阻害するため、及び網膜における虚血を低減するための本明細書に記載した方法は、本明細書に記載したアルキニルフェニル結合アミン化合物の少なくとも 1 つを投与して、それにより代謝要求を減

10

20

30

40

50

小さくすることを、これは桿体視細胞におけるATP消費及び酸素消費を低減することを含む。本明細書に記載した通り、桿体視細胞の暗順応におけるATP及び酸素の消費は、明順応した又はロドプシン枯渇した桿体視細胞よりも大きく、よって、明細書に記載した方法における化合物の使用は、暗順応を予防、阻害、又は遅延した桿体視細胞におけるATPの消費を、暗順応させた桿体視細胞（例えば、化合物を投与する又は化合物と接触させる前の細胞又は薬剤に曝露されていない細胞）と比較して低減することができる。

【0294】

したがって、桿体視細胞の暗順応を予防又は阻害し得る明細書に記載した方法は網膜における低酸素症を低減（即ち、統計的又は生物学的に有意に低減）し得る。例えば、低酸素症のレベル（第1のレベル）は、治療レジメンの開始前、即ち、化合物（又は化合物を含む本明細書に記載した組成物）の第1の投与前に決定してもよい。低酸素症のレベル（例えば、第2のレベル）は、治療レジメンを通じての低酸素症を監視する及び特徴付けるための第1の投与後、及び／又は任意の第2の又はそれに続く投与後に決定してもよい。最初の投与前の低酸素症のレベルと比較して低酸素症の第2の（又は任意のそれに続く）レベルの減少（低減）は、化合物及び治療レジメンが桿体視細胞の暗順応を予防すること、及び眼の疾患及び障害の治療に使用し得ることを示す。酸素の消費、網膜の酸素化、及び／又は網膜における低酸素症は、当技術分野で実施される方法を使用して決定してもよい。例えば、網膜の酸素化は、網膜におけるフラビンタンパク質の蛍光を測定することによって決定してもよい（例えば、米国特許第4,569,354号を参照されたい）。別の例示的な方法は、視神経円板の近くの網膜の大血管における血液酸素飽和度を測定する網膜酸素測定である。そのような方法を使用して、網膜血管系における変化が検出できる前に網膜低酸素症の程度を同定及び決定することができる。

【0295】

生物学的試料は、血液試料（これから血清又は血漿を調製することができる）、生検標本、体液（例えば、硝子体液、房水、眼内液、網膜下液又は涙液）、組織外植片、器官培養物、又は対象若しくは生物学的供給源からの任意のその他の組織若しくは細胞調製物であることができる。試料はさらに、形態的一体性又は物理的状态が、例えば、切開、解離、可溶化、分画、均質化、生物化学的若しくは化学的抽出、粉碎、凍結乾燥、超音波処理、又は対象若しくは生物学的供給源から誘導した試料を処理する任意のその他の手段によって崩壊している組織若しくは細胞調製物を指すこともできる。対象又は生物学的供給源は、ヒト又は非ヒト動物、一次細胞培養物（例えば、網膜細胞培養物）、又はこれらだけに限定するものではないが、染色体に組み込まれた若しくはエピソーム組換え核酸配列を含んでもよい遺伝子操作された細胞系、不死化若しくは不死化可能な細胞系、体細胞ハイブリッド細胞系、分化若しくは分化可能な細胞系、形質転換細胞系などを含む培養順応細胞系であることができる。網膜神経細胞、RPE細胞及びミュラーグリア細胞を含む成熟網膜細胞は、本明細書に記載した生物学的試料中に存在してもよいし、それから分離してもよい。例えば、成熟網膜細胞は一次若しくは長期細胞培養物から得ることができ、又は対象（ヒト又は非ヒト動物）から得た生物学的試料中に存在してもよいし、それから分離してもよい。

【0296】

3. 網膜細胞

網膜は眼の硝子体と脈絡膜の間に位置する神経組織の薄膜である。網膜の主要な標識構造は、中心窩、黄斑及び視神経乳頭である。網膜は後部付近で最も厚く、周辺部付近でより薄くなる。黄斑は後部網膜に位置し、窩及び小窩を含有する。小窩は最大網膜錐体密度の区域を含有し、よって網膜において最高の視力を与える。小窩は、黄斑内に含有される窩内に含有される。

【0297】

網膜の周辺部は、視野を拡大させる。周辺部網膜は、前部から毛様体まで延伸して、4つの領域：近周辺（最も後）、中周辺、遠周辺、及び鋸状縁（最も前）に分けられる。鋸状縁は網膜の終端を示す。

【0298】

ニューロン（又は神経細胞）という用語は、当技術分野で理解され、本明細書で使用するように、神経上皮細胞前駆体から生じる細胞を示す。成熟ニューロン（即ち、完全に分化した細胞）は、いくつかの特異的抗原マーカーを提示する。ニューロンは、機能的に3つの群：（1）意識的知覚及び運動協調性について脳内へ情報を伝達する求心性ニューロン（又は感覚ニューロン）；（2）筋肉及び腺に命令を伝達する運動ニューロン；及び（3）局所回路網を担う介在ニューロン；（4）脳の1つの領域から別の領域に情報を中継して、したがって長い軸索を有する投射介在ニューロンに分類される。介在ニューロンは脳の特定の下部領域内で情報を処理して、比較的短い軸索を有する。ニューロンは典型的に、4つの定義された領域：細胞体（cell body）（又は細胞体（soma））
10
；軸索；樹状突起；及びシナプス前終末を有する。樹状突起は他の神経細胞からの情報の一次入力として作用する。軸索は、細胞体で開始される電気信号を他のニューロン又は効果器に運搬する。シナプス前終末において、ニューロンは情報を、別のニューロン、筋肉細胞、又は分泌細胞であり得る別の細胞（シナプス後細胞）まで伝達する。

【0299】

網膜は、複数の種類の神経細胞より構成される。本明細書で記載する通り、この方法によってin vitroで培養され得る網膜神経細胞の種類としては、光受容体細胞、神経節細胞、及び介在ニューロン、例えば双極細胞、水平細胞及びアマクリン細胞がある。光受容体細胞は、特殊化された光反応性神経細胞であり、2つの主要なクラス、桿体及び錐体を含む。桿体は暗所視又は低度照明視に關与しているのに対して、明所視又は高度照
20
明視は錐体で発生する。失明を引き起こす多くの神経変性疾患、例えばAMDは光受容体に影響を及ぼす。

【0300】

光受容体は細胞体から延伸して、2つの形態的に別個の領域、内節及び外節を有する。外節は光受容体細胞体から最も遠くに位置して、入射光エネルギーを電気インパルスに変換する（光伝達）円板を含有する。外節は非常に細く壊れやすい繊毛によって内節に付着している。外節のサイズ及び形状は桿体と錐体との間で異なり、網膜内の位置に依存する。Hogan、「Retina」、Histology of the Human Eye: an Atlas and Text Book (Hoganら（編）。WB Saunders; Philadelphia, PA (1971)) ; Eye and Orbit, 8th Ed.、Bronら、(Chapman and Hall、1997)を参照されたい。
30

【0301】

神経節細胞は、網膜介在ニューロン（水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞を含む）から脳へ情報を伝える出力ニューロンである。双極細胞はその形態に従って名付けられ、光受容体からの入力を受信し、アマクリン細胞を結合して、神経節細胞に出力を放射状に送出する。アマクリン細胞は、網膜面に平行な突起を有し、典型的には、神経節に対して抑制出力を有する。アマクリン細胞は、神経伝達物質又は神経調節物質又はペプチド（例えばカルレチニン又はカルペンジン）によって下位分類されることが多く、互いに、双極細胞と、及び光受容体と相互作用する。双極細胞は、その形態に従って名付けられた網膜介
40
在ニューロンである。双極細胞は光受容体から入力を受けて、入力を神経節細胞に送出する。水平細胞は多数の光受容体からの視覚情報を調節及び変換し、水平統合を有する（これに対して双極細胞は、網膜を通じて情報を放射状に中継する）。

【0302】

本明細書で記載した網膜細胞培養物中に存在し得る他の網膜細胞としては、ミュラーグリア細胞などのグリア細胞と、網膜色素上皮細胞（RPE）がある。グリア細胞は、神経細胞体及び軸索を包囲する。グリア細胞は電気インパルスを運搬しないが、正常脳機能の維持に寄与する。ミュラーグリアは、網膜内のグリア細胞の主要な種類であり、網膜の構造支持体を与え、網膜の代謝に關与する（例えば、イオン濃度の制御、神経伝達物質の分解に寄与し、ある特定の代謝産物を除去する（例えば、Kljavinら、J. Neur
50

osci. 11: 2985 (1991) を参照されたい)。ミュラー線維（網膜の支持線維としても知られている）は、網膜の厚さにわたって内境界膜から桿体及び錐体の基底まで及び、そこで接合部複合体の列を形成する、網膜の支持神経膠細胞である。

【0303】

網膜色素上皮（RPE）細胞は、血管の多い脈絡膜からブルッフ膜で隔てられた、網膜の最外層を形成する。RPE細胞は、網膜の光受容体の直下に存在して、マクロファージのようないくつかの機能を有する、食作用上皮細胞の一種である。RPE細胞の背面は桿体の端部に近接して並べられ、桿体外節から円板が放出されると、それらは内部移行して、RPE細胞によって消化される。同様のプロセスが錐体乳頭で生じる。RPE細胞は、光受容体の正常機能及び生存に寄与する各種の因子も産生、貯蔵、及び運搬する。RPE細胞の別の機能は、視覚サイクルとして知られたプロセスの明及び暗順応の間にビタミンAが光受容体とRPEとの間を移動するときにそれを再利用することである。

10

【0304】

網膜ニューロンを含む成熟網膜細胞の少なくとも2～4週間、2カ月超、又は6カ月もの長期にわたる培養で生存を許容及び促進する、例示的な長期 *in vitro* 細胞培養系を本明細書で記載する。細胞培養系は、眼疾患又は障害を治療及び／又は予防するため、或いはリポフスチン（複数可）及び／又はA2Eの眼への蓄積を予防又は阻害するための本明細書で記載した方法で有用であるアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を、同定及び特徴付けるのに使用し得る。網膜細胞は、非胚性、非腫瘍原性組織から単離され、例えば形質転換又は発癌性ウイルスの感染などのいずれの方法によっても不死化されていない。細胞培養系は、全ての主要な網膜神経細胞種（光受容体、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞及び神経節細胞）を含み、網膜色素上皮細胞及びミュラーグリア細胞などの他の成熟網膜細胞も含み得る。

20

【0305】

例えば、血液試料は対象から得ることができ、試料の異なるレチノイド化合物及びレチノイド化合物の1つ又は複数のレベルは順相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（例えば、HP1100 HPLC及びBeckman、Ultrasphere-Si、10%酢酸エチル／90%ヘキサンを1.4 ml／分の流速で使用する4.6 mm×250 mmカラム）で分離及び分析できる。レチノイドは、例えば、325 nmにおいてダイオードアレイ検出器及びHP Chemstation A. 03. 03ソフトウェアを使用する検出によって検出することができる。レチノイドの過剰は、例えば、通常の対象からの試料を有する試料中のレチノイドのプロファイル（即ち、定性的な、例えば、特定の化合物のアイデンティティ、及び定量的、例えば、各特定の化合物のレベル）の比較によって決定することができる。このようなアッセイ及び技術に精通している当業者は、適切な対照が含まれることを容易に理解するであろう。

30

【0306】

本明細書で使用する場合、11-シス-レチノール又は11-シス-レチナールなどの内因性レチノイドの増大した又は過剰なレベルは、同種の若い脊椎動物の健康な眼で見出されるものよりも高い内因性レチノイドのレベルを指す。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の投与は内因性レチノイドの必要量を低減又は除去する。

40

【0307】

4. 化合物の治療効果を決定するための *in vivo* 及び *in vitro* 方法

一実施形態において、網膜神経細胞生存及びRPE細胞生存を含む、神経細胞生存を強化又は延長するために本明細書で記載した化合物を使用する方法を提供する。本明細書では、網膜神経細胞（例えば、光受容体細胞、アマクリン細胞、水平細胞、双極細胞及び神経節細胞）及び網膜色素上皮細胞又はミュラーグリア細胞などの他の成熟網膜細胞を含む、網膜細胞の変性を本明細書で記載した化合物を使用して阻害又は予防する方法も提供する。このような方法は、ある実施形態では、本明細書で記載したようなアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の投与を含む。このような化合物は、本明細書で記載した、眼疾患又は障害或いは網膜損傷の進行の低速化又は停止を引き起こすことができる、光受容

50

体細胞生存及び網膜色素上皮生存を含む網膜細胞生存を強化して、網膜細胞の変性を阻害又は低速化し、よって網膜細胞生存を増大するのに有用である。

【0308】

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の網膜細胞生存（及び／又は網膜細胞変性）に対する作用は、細胞培養モデル、動物モデル、及び本明細書で記載され、当業者によって実施される他の方法を使用することによって決定され得る。一例として、制限なく、このような方法及びアッセイとしては、O g l i v i e ら、E x p . N e u r o l . 1 6 1 : 6 7 5 ~ 8 5 6 (2 0 0 0) ; 米国特許第 6 , 4 0 6 , 8 4 0 号 ; W O 0 1 / 8 1 5 5 1 ; W O 9 8 / 1 2 3 0 3 ; 米国特許出願第 2 0 0 2 / 0 0 0 9 7 1 3 ; W O 0 0 / 4 0 6 9 9 ; 米国特許第 6 , 1 1 7 , 6 7 5 号 ; 米国特許第 5 , 7 3 6 , 5 1 6 号 ; W O 9 9 / 2 9 2 7 9 ; W O 0 1 / 8 3 7 1 4 ; W O 0 1 / 4 2 7 8 4 ; 米国特許第 6 , 1 8 3 , 7 3 5 号 ; 米国特許第 6 , 0 9 0 , 6 2 4 号 ; W O 0 1 / 0 9 3 2 7 ; 米国特許第 5 , 6 4 1 , 7 5 0 号 ; 米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 4 7 0 1 9 号 ; 及び米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 5 9 1 4 8 号で記載されたものがある。

【0309】

眼疾患又は障害（網膜疾患又は障害を含む）の治療に有用であり得る本明細書で記載した化合物は、視覚サイクル（本明細書及び当技術分野でレチノイドサイクルとも呼ばれる）の 1 つ又は複数のステップを阻害、阻止、損傷又はある程度干渉し得る。特別な理論に拘束されることを望むものではないが、アルキニルフェニル結合アミン誘導体は、例えば視覚サイクルトランスーシスイソメラーゼの機能活性を阻害又は阻止することによって視覚サイクルにおける異性化ステップを阻害又は阻止することができる。本明細書で記載した化合物は、オールートランスーレチノールの 1 1 - シスーレチノールへの異性化を直接又は間接に阻害し得る。化合物は、網膜細胞の少なくとも 1 つのイソメラーゼのイソメラーゼ活性と結合し、又はある程度相互作用し、阻害し得る。本明細書で記載した化合物の任意の 1 つはまた、視覚サイクルに関与するイソメラーゼの活性を直接又は間接に阻害又は低減し得る。化合物は、イソメラーゼが、これらだけに限定するものではないが、オールートランスーレチニルエステル基質又はオールートランスーレチノールを含む 1 つ又は複数の基質に結合する能力を阻止又は阻害し得る。別法として又はさらに、化合物はイソメラーゼの触媒部位又は領域に結合して、それによりその酵素が少なくとも 1 つの基質の異性化を触媒する能力を阻害し得る。今までの科学的データに基づいて、視覚サイクル中の基質の異性化を触媒する少なくとも 1 つのイソメラーゼは R P E 細胞の細胞質に位置していると考えられる。本明細書で検討した通り、視覚サイクルの各ステップ、酵素、基質、中間体及び生成物はまだ解明されていない。細胞質及び R P E 細胞に結合している膜に見い出された R P E 6 5 と呼ばれるポリペプチドはイソメラーゼ活性を有すると仮定されており（また当技術分野ではイソメロハイドラーゼ活性を有するとされている）（例えば、M o i s e y e v ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 1 0 2 : 1 2 4 1 3 ~ 1 8 (2 0 0 4) ; C h e n ら、I n v e s t . O p h t h a l m o l . V i s . S c i . 4 7 : 1 1 7 7 ~ 8 4 (2 0 0 6) を参照されたい）、その他の当業者は R P E 6 5 がオールートランスーレチニルエステルのシャペロンとして主に作用すると考えている（例えば、L a m b ら、上掲を参照されたい）。

【0310】

本明細書で記載した化合物の任意の 1 つの存在下で視覚サイクルイソメラーゼの触媒活性のレベルを決定する例示的な方法は、本明細書で記載され、当業者によって実施されている。イソメラーゼ活性を減少させる化合物は眼の疾患又は障害を治療するのに有用であり得る。よって、イソメラーゼ及び本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を含む生物学的試料を接触させる（即ち、混合する、合わせる、又はある程度化合物とイソメラーゼとを相互作用させる）こと、及び次にイソメラーゼの触媒活性のレベルを決定することを含むイソメラーゼ活性の阻害を検出する方法が本明細書で提供されている。当業者は、対照として、化合物の不存在下における又はイソメラーゼの触媒活性を変化させないことが知られている化合物の存在下でイソメラーゼの活性のレベルを決定

することができ、化合物の存在下での活性のレベルと比較できることを認識するであろう。化合物の存在下におけるイソメラーゼ活性のレベルが、化合物の不存在下におけるイソメラーゼ活性のレベルと比較して減少していることは、化合物が加齢黄斑変性又はシュタルガルト病などの眼の疾患又は障害を治療するのに有用であり得ることを示す。化合物の存在下におけるイソメラーゼ活性のレベルが、化合物の不存在下におけるイソメラーゼ活性のレベルと比較して減少していることは、化合物が、暗順応を阻害又は予防する、血管新生を阻害する、及び低酸素症を低減する明細書に記載した方法においても有用であり得る、よって、眼の疾患又は障害、例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷を治療するのに有用であり得ることを示す。

10

【0311】

ロドプシンの再生を阻害することにより桿体視細胞の暗順応を阻害又は予防する本明細書に記載したアルキニルフェニル結合アミン化合物の能力は、*in vitro*アッセイ及び／又は*in vivo*動物モデルで決定してもよい。例として、再生の阻害は、糖尿病様の状態が化学的に誘発されたマウスモデル又は糖尿病マウスモデルで決定してもよい（例えば、Phippsら、*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:3187~94 (2006)；Ramseyら、*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:5116~24 (2006)を参照されたい）。ロドプシンのレベル（第1のレベル）は、動物の網膜において薬剤の投与前に、薬剤の投与後の動物の網膜で測定したロドプシンのレベル（第2のレベル）と比較して（例えば、分光光度法で）決定してもよい。ロドプシンの第2のレベルが、ロドプシンの第1のレベルと比較して減少していることは、薬剤がロドプシンの再生を阻害することを示す。ロドプシンの再生が統計的に有意に又は生物学的に有意に阻害されているか否かを決定する適切な対象及び研究設計は、当業者によって容易に決定され実行されることができる。

20

【0312】

ヒトを含む哺乳動物の桿体視細胞における暗順応及びロドプシン再生に対する本明細書に記載した化合物の任意の1つの作用を決定又は特徴付ける方法及び技術は、本明細書に記載した及び当技術分野で実施される手順に従って実施してもよい。例えば、光への曝露後（即ち、光退色）対暗所での時間の視覚刺激の検出は、化合物の第1の用量の投与前、並びに第1の用量及び／又は任意のそれに続く用量の投与後に決定してもよい。桿体視細胞による暗順応の予防又は阻害を決定する第2の方法には、例えば、a波及びb波を含む少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、又はそれ以上の網膜電位図構成成分の振幅の測定が含まれる。例えば、Lambら、上掲；Asiら、*Documenta Ophthalmologica* 79:125~39 (1992)を参照されたい。

30

【0313】

本明細書に記載したアルキニルフェニル結合アミン化合物でロドプシンの再生を阻害することは、RPE細胞で生成し、RPE細胞に存在する発色団、11-シス-レチナールのレベルを低減すること、及びその結果、光受容体細胞に存在する11-シス-レチナールのレベルを低減することを含んでもよい。よって、化合物は、桿体視細胞の暗順応を予防し、桿体視細胞におけるロドプシンの再生を阻害するのに十分に適切な条件下及び時間で網膜に接触させた場合、桿体視細胞における11-シス-レチナールのレベルを低減させる（即ち、統計的に有意又は生物学的に有意な低減）。即ち、化合物の投与前の桿体視細胞における11-シス-レチナールのレベルは、第1の及び／又は任意のそれに続く化合物の投与後の光受容体細胞における11-シス-レチナールのレベルと比較して大きい。11-シス-レチナールの第1のレベルは化合物の投与前に決定することができ、11-シス-レチナールの第2のレベルは第1の用量又は任意のその後の用量の投与後に決定して、化合物の作用を監視することができる。第2のレベルが第1のレベルと比較して減少していることは、化合物がロドプシンの再生を阻害し、よって桿体視細胞の暗順応を阻害又は予防していることを示す。

40

【0314】

50

アルキニルフェニル結合アミン化合物が網膜低酸素症を低減する能力を決定又は特徴付ける例示的な方法は、例えば磁気共鳴画像診断法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) によって網膜酸素化のレベルを測定して、酸素分圧の変化を測定することを含む (例えば、Luanら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47: 320~28 (2006) を参照されたい)。方法はまた、本明細書で記載した化合物が網膜細胞の変性を阻害する能力を決定又は特徴付けるために利用可能であり、当技術分野で通常使用されている (例えば、Wenzelら、Prog. Retin. Eye Res. 24: 275~306 (2005) を参照されたい)。

【0315】

動物モデルを使用して、網膜疾患及び障害を治療するのに使用し得る化合物の特徴付け及び同定をしてもよい。黄斑変性の治療を評価するのに有用であり得る最近開発された動物モデルは、Ambatiら (Nat. Med. 9: 1390~97 (2003); Epub 2003 Oct 19) に記載されている。この動物モデルは、網膜疾患又は障害の進行又は発症の治療 (予防を含む) で使用する化合物又は任意の分子を評価するための現在入手可能な少しの例示的な動物モデルの1つである。ATP結合カセットトランスポータをコードするABCR遺伝子が光受容体外節円板の縁に位置する動物モデルを使用して、化合物の作用を評価してもよい。ABCR遺伝子の突然変異はシュタルガルト病と関連し、ABCRのヘテロ接合突然変異はAMDと関連している。したがって、動物はABCR機能を部分的又は完全に喪失して作製され、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン化合物を特徴付けるのに使用することができる。 (例えば、Mataら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 1685~90 (2001); Wengら、Cell 98: 13~23 (1999); Mataら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 7154~49 (2000); US2003/0032078; 米国特許第6, 713, 300号を参照されたい)。その他の動物モデルには、リポフスチン蓄積、電気生理現象及び光受容体変性、又はそれらの予防又は阻害を決定するための突然変異ELOVL4トランスジェニックマウスの使用が含まれる (例えば、Karanら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 4164~69 (2005) を参照されたい)。

【0316】

本明細書で記載した化合物の任意の1つの作用は、Luanらで記載されたような糖尿病性網膜症動物モデルにおいて決定してもよく、又は本明細書で記載した化合物の任意の1つの存在下若しくは不存在下で明順応若しくは暗順応した通常の動物モデルで決定してもよい。薬剤が網膜低酸素症を低減する能力を決定する別の例示的な方法は、網膜低酸素症をヒドロキシプローブの沈着で測定する (例えば、de Gooyerら (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47: 5553~60 (2006) を参照されたい)。そのような技術は、動物モデルで、本明細書で記載した少なくとも1つの化合物が少なくとも1つの化合物の存在下及び不存在下で動物の群 (複数可) に投与されるRh⁺/Rh⁻ノックアウトマウス (de Gooyerら、上掲を参照されたい) を使用して実施してもよく、又は本明細書で記載した少なくとも1つの化合物が少なくとも1つの化合物の存在下及び不存在下で動物の群 (複数可) に投与される通常の野生型動物を使用して実施してもよい。その他の動物モデルとしては、光受容体の機能を決定するモデル、網膜電図 (ERG) 律動様小波を測定するラットモデルがある (例えば、Liuら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47: 5447~52 (2006); Akulaら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48: 4351~59 (2007); Liuら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47: 2639~47 (2006); Dembinskaら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43: 2481~90 (2002); Pennら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 35: 3429~35 (1994); Hancockら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45: 1002~1008 (2004) を参照されたい)。

【0317】

イソメラーゼ活性に対する化合物の作用を決定する方法は、本明細書及び当技術分野で記載した通り *in vitro* で実施してもよい (Stecherら、J. Biol. Chem. 274: 8577~85 (1999); Golczakら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8162~67 (2005) も参照されたい)。動物 (例えば、ウシ、ブタ、ヒトなど) から単離された網膜色素上皮 (RPE) ミクロソーム膜はイソメラーゼの供給源として役立ち得る。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物がイソメラーゼを阻害する能力はまた、*in vivo* ネズミイソメラーゼアッセイで決定してもよい。眼を強い光に短時間曝露すること (視覚色素の「光退色」又は単純に「退色」) は網膜の殆ど全ての11-シス-レチナールを光異性化することが知られている。退色後の11-シス-レチナールの回復を使用してイソメラーゼの *in vivo* 活性を評価することができる (例えば、Maedaら、J. Neurochem. 85: 944~956 (2003); Van Hooserら、J. Biol. Chem. 277: 19173~82、2002を参照されたい)。網膜電図 (ERG) の記録は上述の通り実施してもよい (Haeseleerら、Nat. Neurosci. 7: 1079~87 (2004); Sugitomoら、J. Toxicol. Sci. 22 Suppl 2: 315~25 (1997); Keatingら、Documenta Ophthalmologica 100: 77~92 (2000))。Deignerら、Science、244: 968~971 (1989); Gollapalliら、Biochim. Biophys. Acta 1651: 93~101 (2003); Parishら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 14609~13 (1998); Raduら、Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928~33 (2004) も参照されたい。

10

20

【0318】

明細書で記載した方法のような細胞培養法は、本明細書で記載した化合物の網膜神経細胞の生存に対する作用を決定するのに有用である。例示的な細胞培養モデルは、本明細書で記載しており、米国特許出願公開第US2005-0059148号及び米国特許出願公開第US2004-0147019号 (参照によりそれらの全体を援用する) に詳細に記載されており、該モデルは、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物が、神経細胞、特に網膜神経細胞、及び網膜色素上皮細胞の生存を強化又は延長する、及び眼、又は網膜若しくはその網膜細胞、又はRPEの変性を阻害、予防、低速化又は遅延させる能力を決定するのに有用であり、該化合物は眼の疾患及び障害を治療するのに有用である。

30

【0319】

細胞培養モデルは、網膜神経細胞 (例えば、光受容体細胞、アマクリン細胞、神経節細胞、水平細胞及び双極細胞) を含む成熟網膜細胞の長期又は延長培養を含む。細胞培養系及び細胞培養系を生成する方法は、光受容体細胞の延長培養を提供する。細胞培養系は、網膜色素上皮 (RPE) 細胞及びミュラーグリア細胞も含み得る。

【0320】

網膜細胞培養系は、細胞ストレスも含み得る。ストレスの利用又は存在は、網膜神経細胞を含む成熟網膜細胞に *in vitro* で、網膜疾患又は障害で観察される疾患病態を研究するのに有用な方法で影響を及ぼす。細胞培養モデルは、一般に神経疾患又は障害の治療に、そして特に眼及び脳の変性疾患の治療に適切である、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の同定及び生物学的試験に有用であろう *in vitro* 神経細胞培養系を提供する。ストレスの存在下で延長された期間にわたる *in vitro* の培養で網膜ニューロンを含む成熟網膜組織から一次細胞を得る能力は、細胞間相互作用の検査、神経刺激性化合物及び物質の選択及び分析、*in vitro* CNS及び眼科試験のための管理された細胞培養系の使用、並びに一貫した網膜細胞集合からの単一の細胞に対する効果の分析を可能にする。

40

【0321】

50

細胞培養系及び網膜細胞ストレスモデルは、疾患により損傷されたCNS組織の再生を誘発又は刺激することができるアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物をスクリーニング及び特徴付けるのに特に有用であり得る、培養された成熟網膜細胞、網膜ニューロン、及び網膜細胞ストレスを含む。細胞培養系は、成熟網膜ニューロン細胞及び非ニューロン網膜細胞の混合物である成熟網膜細胞培養物である。細胞培養系は、全ての主要な網膜神経細胞種（光受容体、双極細胞、水平細胞、アマクリン細胞及び神経節細胞）を含むことができ、RPE及びミュラーグリア細胞などの他の成熟網膜細胞も含み得る。これらの異なる種類の細胞を*in vitro*培養系に包含させることによって、系は網膜の自然な*in vivo*状態により似ている「人工器官」に本質的に類似している。

【0322】

10

網膜組織から単離（収集）し、細胞培養のためにプレーティングした1つ又は複数の成熟網膜細胞型の生存能は、延長された期間、例えば2週間から6カ月にわたって維持し得る。網膜細胞の生存能は、本明細書で記載され、当技術分野で知られている方法に従って決定され得る。網膜神経細胞は、一般に神経細胞に似ており、*in vivo*で能動的に分割する細胞ではなく、それゆえ網膜神経細胞の細胞分割は必ずしも生存能を示すものではない。細胞培養系の利点は、アマクリン細胞、光受容体、並びに関連する神経節投射ニューロン及び他の成熟網膜細胞を延長された期間にわたって培養し、それにより網膜疾患の治療に関する本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の有効性を決定する機会を提供する能力である。

【0323】

20

網膜細胞又は網膜組織の生物源は、哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト霊長類、有蹄類、げっ歯類、イヌ、ブタ、ウシ、又は他の哺乳動物源）、鳥類、又は他の属からであり得る。出生後非ヒト霊長類、出生後ブタ、又は出生後ニワトリからの網膜ニューロンを含む網膜細胞が使用され得るが、いずれの成体又は出生後網膜組織も本網膜細胞培養系での使用に適し得る。

【0324】

ある場合、細胞培養系は、非網膜組織に由来する、或いは非網膜組織から単離又は精製した細胞を包含せずに、網膜細胞の強い長期生存を与え得る。そのような細胞培養系は、眼の網膜のみから単離した細胞を含み、それゆえ網膜から離れた眼の他の部分又は領域、例えば毛様体、虹彩、脈絡膜及び硝子体からの細胞型を実質的に含まない。他の細胞培養法は、毛様体細胞及び／又は幹細胞（網膜幹細胞であってもなくてもよい）及び／又は追加の精製されたグリア細胞などの非網膜細胞の添加を含む。

30

【0325】

本明細書で記載した*in vitro*網膜細胞培養系は、網膜の生理学を特徴付けるのに使用され得る生理学的網膜モデルとして作用し得る。この生理学的網膜モデルは、より幅広い一般的な神経生物学モデルとしても使用され得る。細胞ストレスはモデル細胞培養系に含まれ得る。本明細書で記載したように網膜細胞ストレスである細胞ストレスは、細胞培養系における網膜神経細胞型を含む、1つ又は複数の種類の網膜細胞型の生存能に悪影響を及ぼすか、その生存能を低下させる。当業者は、本明細書で記載したように、減少した生存能を示す網膜細胞が、網膜細胞が細胞培養系で生存する期間が減少又は低下されること（寿命の低下）を意味すること、及び／又は適切な対照細胞系（例えば細胞ストレスの不存在下の本明細書で記載した細胞培養系）で培養された網膜細胞と比較して、網膜細胞が生物又は生化学機能の減弱、阻害又は悪影響（例えば代謝低下又は異常；アポトーシスの開始など）を示すことを容易に認識及び理解するであろう。網膜細胞の低下した生存能は、細胞死；細胞構造又は形態の改変又は変化；アポトーシスの誘発及び／又は進行；網膜神経細胞神経変性（又は神経細胞損傷）の開始、強化及び／又は加速によって示され得る。

40

【0326】

細胞生存能を決定する方法及び技法は、本明細書に詳細に記載され、当業者はそれらに精通している。細胞生存能を決定するこれらの方法及び技法は、細胞培養系における網膜

50

細胞の健康及び状態を監視するために、及び本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物が網膜細胞又は網膜色素上皮細胞生存能又は網膜細胞生存を変化（好ましくは増大、延長、強化、改善）する能力を決定するために使用され得る。

【0327】

細胞ストレスの細胞培養系への添加は、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物がストレスの効果を抑止、阻害、消滅、又は減弱する能力を決定するのに有用である。網膜培養系としては、化学的（例えばA2E、タバコ煙濃縮物）；生物学的（例えば毒素曝露；ベータアミロイド；リポ多糖類）；又は非化学的、例えば物理的ストレス、環境的ストレス又は機械的力（例えば圧力又は露光の増加）である細胞ストレスを含み得る（例えば、US2005-0059148を参照されたい）。

10

【0328】

網膜細胞ストレスモデル系は、細胞ストレス、例えばこれに限定されないが、様々な波長及び強度の光；A2E；タバコ煙濃縮物曝露；酸化的ストレス（例えば過酸化水素、ニトロブルシド、Zn⁺⁺、又はFe⁺⁺の存在又はそれへの曝露に関連するストレス）；圧力上昇（例えば大気圧又は静水圧）；グルタメート又はグルタメートアゴニスト（例えばN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）；アルファ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート（AMPA）；カイニン酸；キスカル酸；イボテン酸；キノリン酸；アスパルテート；トランス-1-アミノシクロペンチル-1,3-ジカルボキシレート（ACPD））；アミノ酸（例えばアスパルテート；L-システイン；ベーター-N-メチルアミン-L-アラニン）；重金属（例えば鉛）；各種の毒素（例えばミトコンドリア毒素（例えばマロネート、3-ニトロプロピオン酸；ロテノン、シアン化物）；その活性毒性代謝産物MPP⁺（1-メチル-4-フェニルピリジン）へと代謝するMPTP（1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン））；6-ヒドロキシドーパミン；アルファ-シヌクレイン；タンパク質キナーゼC活性化物質（例えばホルボールミリステートアセテート）；生体アミン刺激薬（例えばメタンフェタミン、MDMA（3-4メチレンジオキシメタンフェタミン））；又は1つ又は複数のストレスの組合せを含む、例えばこれに限定されないが、疾患又は障害におけるリスク因子であり得る、或いは疾患又は障害の発症又は進行に寄与し得る細胞ストレスも含み得る。有用な網膜細胞ストレスとしては、本明細書で記載した成熟網膜細胞の1つ又は複数に影響を及ぼす神経変性疾患を模倣する細胞ストレスがある。慢性疾患モデルは、大半の神経変性疾患が慢性であるために特に重要である。この*in vitro*細胞培養系の使用により、細胞分析に延長された期間が利用できるので、長期疾患発症プロセスにおける最も早期の事象が同定され得る。

20

30

【0329】

網膜細胞ストレスは、例えば網膜神経細胞及びRPE細胞を含む網膜細胞の生存を変化させることによって、又は網膜神経細胞及び／又はRPE細胞の神経変性を変化させることによって、網膜細胞の生存能を変化（即ち統計的に有意に上昇又は低下）させ得る。好ましくは、網膜細胞ストレスは、網膜神経細胞又はRPE細胞の生存が低下又は悪影響を受けるように（即ち細胞が生存可能である期間の長さがストレスの存在下で減少される）又は細胞の神経変性（又はニューロン細胞損傷）が増大又は強化されるように、網膜神経細胞又はRPE細胞に悪影響を及ぼす。ストレスは網膜細胞培養物中の単一の網膜細胞型にのみ影響を及ぼし得るか、又はストレスは異なる細胞型の2つ、3つ、4つ又はそれ以上に影響を及ぼし得る。例えば、ストレスは、光受容体細胞の生存能及び生存を変化し得るが、他の主要な細胞型全て（例えば神経節細胞、アマクリン細胞、水平細胞、双極細胞、RPE、及びミュラーグリア）には影響を及ぼさない。ストレスは網膜細胞の生存時間（*in vivo*又は*in vitro*）を短縮し、網膜細胞の神経変性の迅速性又は程度を上昇させる、又はある他の方法では網膜細胞の生存能、形態、成熟度又は寿命に悪影響を及ぼし得る。

40

【0330】

細胞培養系における網膜細胞の生存能に対する細胞ストレスの効果（アルキニルフェ

50

ニル結合アミン誘導体化合物の存在下及び不存在下における)は、各種の網膜細胞型の1つ又は複数について決定され得る。細胞生存能の決定は、一定期間にわたって間隔を置いて、又は網膜細胞培養物を調製した後に特定の時点で、網膜細胞の構造及び／又は機能を連続して評価することを含み得る。1つ又は複数の異なる網膜細胞型又は1つ又は複数の異なる網膜神経細胞型の生存能又は長期生存は、形態又は構造変化の観察前に、アポトーシスなどの生存能の低下又は代謝機能の低下を示す1つ又は複数の生化学又は生物学的パラメータに従って決定され得る。

【0331】

化学的、生物学的、又は物理的細胞ストレスは、長期細胞培養物を維持するために本明細書で記載した条件下で細胞培養物にストレスを添加したときに、細胞培養系に存在する1つ又は複数の網膜細胞型の生存能を低下させ得る。或いは1つ又は複数の培養条件は、網膜細胞に対するストレスの効果がより容易に観察され得るように調整され得る。例えば、ウシ胎仔血清の濃度又は割合は、細胞を特定の細胞ストレスに曝露させたときに細胞培養物から低下又は排除され得る(例えば、US 2005-0059148を参照されたい)。或いは細胞の維持のために血清を特定の濃度で含有する培地で培養した網膜細胞を、いずれのレベルの血清も含有しない培地に突然曝露することができる。

【0332】

網膜細胞培養物は細胞ストレスに、網膜細胞培養系において1つ又は複数の網膜細胞型の生存能を低下させると決定された期間にわたって曝露され得る。細胞は細胞ストレスに、網膜組織から単離後の網膜細胞のプレーティング時にすぐに曝露され得る。或いは網膜細胞培養物は、培養物が確立された後、又はその後いつでもストレスに曝露され得る。2つ以上の細胞ストレスが網膜培養系に含まれるとき、各ストレスは網膜細胞系の培養中に、細胞培養系に同時に、そして同じ長さの時間にわたって添加され得るか、又は別個に別の時点で、同じ長さの時間にわたって、又は異なる長さの時間にわたって添加され得る。アルキニルフェニル結合アミン化合物は、網膜細胞培養物を細胞ストレスに曝露する前に添加してもよく、細胞ストレスと同時に添加してもよく、又は網膜細胞培養物をストレスに曝露した後に添加してもよい。

【0333】

光受容体は、オプシン、ペリフェリンなどの光受容体特異性タンパク質に特異的に結合する抗体を使用して同定され得る。細胞培養物中の光受容体は、パンニューロナルマーカーを使用することによって免疫細胞化学的に標識した細胞の形態サブセットとしても同定され得るか、又は生培養物のコントラストの向上した画像で形態学的に同定され得る。外節は光受容体への付着物として形態学的に検出され得る。

【0334】

光受容体を含む網膜細胞は、機能分析によっても検出され得る。例えば電気生理学方法及び技法が光受容体の光に対する応答を測定するために使用され得る。光受容体は、光に対する段階的応答では特異的な動態を示す。活性光受容体を含有する培養物内で光に対する段階的応答を検出するために、カルシウム感受性染料も使用され得る。ストレス誘発化合物又は潜在的な神経治療を分析するために、網膜細胞培養物を免疫組織化学のために処理することができ、光受容体及び／又は他の網膜細胞は手作業で、又はコンピュータソフトウェアによって顕微鏡撮影及び撮像技法を使用してカウントされ得る。当技術分野で知られている他のイムノアッセイ(例えばELISA、免疫ブロッティング、フローサイトメトリー)も、本明細書で記載した細胞培養モデル系の網膜細胞及び網膜神経細胞を同定及び特徴付けるのに有用であり得る。

【0335】

網膜細胞培養ストレスモデルは、興味のある生物活性物質、例えば本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物による直接及び間接薬理作用物質作用の両方の同定にも有用であり得る。例えば1つ又は複数の網膜細胞ストレスの存在下で細胞培養系に添加された生物活性物質は、他の細胞型の生存を強化又は減少する方法で1つの細胞型を刺激し得る。細胞／細胞相互作用及び細胞／細胞外成分相互作用は、疾患及び薬物

10

20

30

40

50

機能の機構を理解するのに重要であり得る。例えば1つの神経細胞型は、別の神経細胞型の成長又は生存に影響を及ぼす栄養素を分泌し得る（例えばWO 99/29279を参照されたい）。

【0336】

別の実施形態において、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、化合物が複数の網膜細胞の生存能を上昇又は延長させる（即ち、統計的に有意又は生物学的に有意に上昇させる）かどうか、及び／或いは上昇又は延長させるレベル又は程度を決定するために、本明細書で記載した網膜細胞培養ストレスモデル系を含むスクリーニングアッセイに含まれる。当業者は、本明細書で記載したように、上昇した生存能を示す網膜細胞が細胞培養系で生存する期間が増加されること（寿命の増加）を意味すること、及び／又は適切な対照細胞系（例えば化合物の不存在下の本明細書で記載した細胞培養系）で培養された網膜細胞と比較して、網膜細胞が生物学的又は生化学的機能（正常な代謝及び小器官機能；アポトーシスの消失など）を維持することとを容易に認識及び理解するであろう。網膜細胞の生存能上昇は、遅延された細胞死又は死滅した、又は死滅しつつある細胞数の減少；構造及び／又は形態の維持；アポトーシスの消失又はアポトーシスの開始遅延；網膜神経細胞神経変性の遅延、阻害、低速化された進行及び／又は抑止或いは神経細胞損傷の作用の遅延又は抑止又は予防によって示され得る。網膜細胞の生存能、それゆえ網膜細胞が生存能上昇を示すかどうかを決定する方法及び技法は、本明細書でより詳細に記載され、当業者に知られている。

10

【0337】

ある実施形態において、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物が光受容体細胞の生存を強化するかどうかを決定する方法を提供する。1つの方法は、網膜神経細胞と化合物との相互作用を可能にするのに十分な条件下及び時間で、本明細書で記載した網膜細胞培養系にアルキニルフェニル結合アミン化合物を接触させるステップを含む。強化された生存（延長された生存）は、ロドプシンの発現を検出するステップを含む、本明細書で記載され、当技術分野で知られている方法に従って測定され得る。

20

【0338】

本明細書で記載した直接又は間接結果として、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物が網膜細胞生存能を増大させる、及び／又は細胞生存を強化、促進、又は延長する（即ち網膜神経細胞を含む網膜細胞が生存する期間を長期化する）、及び／又は変性を障害、阻害、又は妨害する能力は、当業者に知られている複数の方法のいずれか1つによって決定され得る。例えば化合物の不存在又は存在下での細胞形態の変化は、目視検査によって、例えば光学顕微鏡法、共焦点顕微鏡法、又は当技術分野で知られている他の顕微鏡法によって決定され得る。細胞の生存も例えば、生細胞及び／又は非生細胞をカウントすることによっても決定され得る。免疫化学又は免疫組織学技法（例えば固定細胞染色又はフローサイトメトリー）を使用して、細胞骨格構造を同定及び評価する（例えば細胞骨格タンパク質、例えばグリア線維性酸性タンパク質、フィブロネクチン、アクチン、ビメンチン、チューブリンなどに特異性の抗体を使用することによって）或いは本明細書で記載した細胞マーカーの発現を評価することができる。細胞の完全性、形態及び／又は生存に対するアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の作用も、神経細胞ポリペプチド、例えば細胞骨格ポリペプチドのホスホリル化状態を測定することによって決定され得る（例えば、Sharmaら、J. Biol. Chem. 274: 9600~06（1999）；Liら、J. Neurosci. 20: 6055~62（2000）を参照されたい）。細胞生存又は、或いは細胞死も、アポトーシスを測定するための本明細書で記載され、当技術分野で知られている方法（例えば、アネキシンV結合、DNA断片化アッセイ、カスパーゼ活性化、マーカー分析、例えばポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）など）に従って決定され得る。

30

40

【0339】

脊椎動物の眼、例えば哺乳動物の眼では、A2Eの生成は光依存プロセスであり、その蓄積は眼に多数の負の作用を引き起こす。これらは、網膜色素上皮（RPE）膜の脱安定

50

化、青色光損傷に対する細胞の感作、及びリン脂質の分解障害を含む。分子酸素（オキシラン）によるA 2 E（及びA 2 E関連分子）の酸化の生成物は、培養されたR P E細胞におけるD N A損傷を誘発することが示された。これら全ての因子は、視力の段階的な低下、そして最終的には失明を引き起こす。視覚プロセスの間のレチナール生成を減少させることが可能ならば、眼におけるA 2 Eの量の減少につながる。理論に縛られることを望むものではないが、A 2 Eの蓄積の減少は、R P E及び網膜の変性プロセスを低減又は遅延させ、よって乾燥A M D及びシュタルガルト病における失明を低速化又は予防し得る。

【0340】

別の実施形態において、本明細書で記載した通りの神経変性網膜疾患及び眼疾患並びに網膜疾患及び障害を含む神経変性疾患及び障害を治療及び／又は予防する方法を提供する。このような治療が必要な対象は、変性網膜疾患の症状を発症した、又は変性網膜疾患を発症するリスクを有するヒト又は非ヒト霊長類或いは他の動物であり得る。本明細書で記載した通り、薬学的に許容される担体及びアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物（例えば、式（A）～（G）及び（I）～（I I I）のいずれか1つの構造、並びにその下部構造を有する化合物）を含む組成物を対象に投与することによって、眼疾患又は障害を治療する（予防（p r e v e n t i n g）又は予防（p r o p h y l a x i s）を含む）方法が提供される。本明細書で記載した通り、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を含む本明細書で記載した医薬組成物を投与することによって、神経細胞、例えば光受容体細胞を含む網膜神経細胞の生存を強化する、及び／又は網膜神経細胞の変性を阻害する方法を提供する。

【0341】

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の存在下での1つ又は複数の網膜細胞型の強化された生存（或いは延長又は長期生存）は、化合物が変性疾患、特に神経変性網膜疾患又は障害を含む網膜疾患又は障害の治療に有効な薬剤であり得ることを示す。細胞生存及び強化された細胞生存は、生存能アッセイ及び網膜細胞マーカータンパク質の発現を検出するアッセイを含む本明細書で記載され、当業者に既知の方法に従って決定され得る。光受容体細胞の強化された生存を決定するために、例えば桿体によって発現されるタンパク質ロドプシンを含むオプシンが検出され得る。

【0342】

別の実施形態において、対象はシュタルガルト病又はシュタルガルト黄斑変性を治療され得る。A B C A 4（A B C Rとも呼ばれる）トランスポータの突然変異に関連するシュタルガルト病では、オールトランスーレチナールの蓄積が、網膜細胞に対して毒性であり、網膜変性、結果として失明を引き起こすリポフスチン色素A 2 Eの生成を担うことが提唱されてきた。

【0343】

さらに別の実施形態では、対象は加齢黄斑変性（A M D）を治療されている。各種の実施形態において、A M Dはウェットタイプ又はドライタイプであり得る。A M Dにおいて、失明は疾患後期の合併症が黄斑下に新たな血管の増殖、又は黄斑萎縮を引き起こすときに主として起こる。任意の特定の理論に縛られることを意図するものではないが、オールトランスーレチナールの蓄積が、R P E及び網膜細胞に対して毒性であり、網膜変性、結果として失明を引き起こすリポフスチン色素、NーレチニリデンーNーレチニルエタノールアミン（A 2 E）及びA 2 E関連分子の生成を担うことが提唱されてきた。

【0344】

本明細書で記載した化合物及び方法がその症状を治療、治癒、予防、改善、或いはその進行を低速化、阻害、又は停止する神経変性網膜疾患又は障害は、視力障害の原因である網膜神経細胞消失を引き起こす、又は網膜神経細胞消失を特徴とする疾患又は障害である。このような疾患又は障害は、これに限定されないが、加齢黄斑変性（黄斑変性のドライタイプ及びウェットタイプを含む）及びシュタルガルト黄斑ジストロフィーがある。

【0345】

本明細書で記載したような加齢黄斑変性は、黄斑（網膜の中心領域）に影響を及ぼし、

中心視の衰え及び消失を生じる障害である。加齢黄斑変性は典型的には、55歳を超えた個体で発生する。加齢黄斑変性の病因は、環境的な影響及び遺伝的構成要素を含み得る（例えば、Lyengarら、Am. J. Hum. Genet. 74:20~39 (2004) (Epub, 2003年12月19日)；Keneallyら、Mol. Vis. 10:57~61 (2004)；Gorinら、Mol. Vis. 5:29 (1999)を参照されたい）。さらにまれなことに、黄斑変性は小児及び幼児を含むより若い個体においても発生し、一般にこれらの障害は遺伝子突然変異から生じる。若年性黄斑変性の型としては、シュタルガルト病（例えば、Glazerら、Ophthalmol. Clin. North Am. 15:93~100, viii (2002)；Wengら、Cell 98:13~23 (1999)を参照されたい）；ドイン蜂巣状網膜ジストロフィー（例えば、Kermaniら、Hum. Genet. 104:77~82 (1999)を参照されたい）；ソーズビー眼底ジストロフィー、ハニカム網膜ジストロフィー（Malttia Levintinese）、黄色斑眼底、及び常染色体優性出血性様黄斑ジストロフィー（Seddonら、Ophthalmology 108:2060~67 (2001)；Yatesら、J. Med. Genet. 37:83~7 (2000)；Jaaksonら、Hum. Mutat. 22:395~403 (2003)も参照されたい）がある。RPEの地図状萎縮は、非血管新生性ドライタイプ加齢黄斑変性の進行形態であり、脈絡毛細管板、RPE及び網膜の萎縮を伴う。

【0346】

シュタルガルト黄斑変性は、劣性遺伝性疾患であり、小児の遺伝性失明病である。シュタルガルト病の主要な病理的欠陥は、網膜色素上皮（RPE）の細胞へのA2Eなどの毒性リポフスチン色素の蓄積でもある。この蓄積は、シュタルガルト患者に見出される光受容体の死及び重篤な視力喪失を担うように思われる。本明細書で記載した化合物は、視覚サイクルにおいてイソメラーゼを阻害することによって、11-シス-レチナールアルデヒド（11cRAL又はレチナール）の合成及びロドプシンの再生を低速化させ得る。ロドプシンの光活性化は、A2E生合成における第1の反応物質を構成するオールトランス-レチナールのその放出を引き起こす。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物による治療は、リポフスチン蓄積を阻害し、それゆえアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物による治療を妨げる毒性作用なしに、シュタルガルト及びAMD患者における視力喪失の開始を遅延させ得る。本明細書で記載した化合物は、リポフスチン蓄積に関連する網膜又は黄斑変性の他の形態の有効な治療に使用され得る。

【0347】

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の対象への投与は、網膜細胞に対して毒性であり、網膜変性を引き起こすリポフスチン色素A2E（及びA2E関連分子）の生成を予防し得る。ある実施形態において、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の投与は老廃物、例えばリポフスチン色素A2E（及びA2E関連分子）の生成を減少させ、AMD（例えばドライタイプ）及びシュタルガルト病の発症を改善し、又は失明（例えば脈絡膜血管新生及び／又は網脈絡膜萎縮）を低速化し得る。先の研究では、RPEへのA2E蓄積を予防するために、一般に座瘡の治療に使用される薬物及び11-シス-レチノールデヒドロゲナーゼの阻害剤である、13-シス-レチノイン酸（Accutane（登録商標）又はイソトレチオニン）が患者に投与されている。しかし、この提案された治療の主な欠点は、13-シス-レチノイン酸がオールトランス-レチノイン酸に容易に異性化し得ることである。オールトランス-レチノイン酸は、細胞増殖及び発生に悪影響を生じる非常に強力な催奇性化合物である。レチノイン酸は肝臓にも蓄積し、肝臓病の寄与因子でもあり得る。

【0348】

さらに他の実施形態において、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は眼のABC A4トランスポータに突然変異を持つヒトなどの対象に投与される。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、高齢対象にも投与され得る。本明細書で使用するように、高齢ヒト対象は典型的には、少なくとも45歳、又は少なくとも50歳、又は少なくとも

60歳、又は少なくとも65歳である。A B C A 4トランスポータの突然変異に関連するシュタルガルト病では、オールトランスレチナールの蓄積が、網膜細胞に対して毒性であり、網膜変性、結果として失明を引き起こすリポフスチン色素A 2 E（及びA 2 E関連分子）の生成を担うことが提唱されてきた。理論に縛られることを望むものではないが、本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、視覚サイクルに關するイソメラーゼの強力な阻害剤であり得る。患者を本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物で治療することは、A 2 E（及びA 2 E関連分子）の生成を予防又は低速化することができ、正常視力に対する保護特性を有し得る。

【0349】

他のある実施形態では、本明細書で記載した化合物の1つ又は複数は、その他の眼の疾患又は障害、例えば、緑内障、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、炎症性網膜疾患、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、視神経症、及びアルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病又は脳細胞に影響を与えるその他の神経変性疾患などのその他の神経変性疾患に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、或いはA I D Sなどのその他の状態の治療に使用し得る。網膜障害にはまた、増大した光曝露（即ち、光への過剰曝露）に関連する網膜への光損傷、例えば、手術中の偶発的な強い又は激しい光曝露；強い、激しい、又は長期の太陽光曝露、例えば砂漠又は雪に覆われた地域における；格闘中、例えば、炎若しくは爆発を注視した場合又はレーザー機器による場合などがある。網膜疾患は変性性又は非変性性であり得る。変性性網膜疾患の非限定的な例には、加齢黄斑変性及びシュタルガルト黄斑ジストロフィーがある。非変性性網膜疾患の例としては、限定するものではないが、出血性網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症又は虚血再灌流関連網膜損傷、増殖性硝子網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ソーズビー眼底ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に伴う網膜障害、多発性硬化症に伴う網膜障害、パーキンソン病に伴う網膜障害、ウイルス感染に伴う網膜障害、光露出過剰に関連する網膜障害、及びA I D Sに伴う網膜障害がある。

【0350】

他のある実施形態では、本明細書で記載した化合物の少なくとも1つは、それだけに限定するものではないが、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜虚血、虚血一再灌流関連網膜損傷及び網膜血管閉塞（静脈閉塞及び動脈閉塞を含む）を含む一定の眼の疾患及び障害の症状を治療、治癒、予防、改善する、又はその進行を低速化、阻害又は停止するのに使用してもよい。

【0351】

糖尿病性網膜症は、ヒトの失明の主因であり、糖尿病の合併症である。糖尿病性網膜症は、糖尿病が網膜内の血管を損傷した場合に生じる。非増殖性網膜症は、一般に視覚に干渉しない通常で普通の軽い形態である。網膜への異常性は限定されており、視覚は黄斑が関与した場合のみ損われる。治療しないでいると網膜症は、増殖性網膜症、糖尿病性網膜症のより深刻な形態に進行し得る。増殖性網膜症は、新しい血管が網膜の中又は回りで増殖するときに生じる。その結果、硝子体への出血、網膜腫張及び／又は網膜剥離が生じることがあり、失明につながる。

【0352】

本明細書で記載した方法及び組成物を使用して治療し得るその他の眼の疾患及び障害としては、網膜における虚血に伴う、それによって悪化する、又は引き起こされる疾患、障害及び状態がある。網膜虚血には、内網膜及び外網膜の虚血が含まれる。網膜虚血は、網膜中心又は分枝視野閉塞、膠原病性脈管疾患及び血小板減少性紫斑病などの脈絡膜又は網膜血管疾患のいずれかから生じ得る。網膜血管炎及び閉塞はイールズ病及び全身性紅斑性狼瘡と共に見られる。

【0353】

網膜虚血は網膜血管閉塞に伴うことがある。米国では、網膜分枝静脈閉塞及び網膜中心

10

20

30

40

50

静脈閉塞の両方は糖尿病性網膜症後の2番目に一般的な網膜血管疾患である。片目に網膜静脈閉塞疾患を有する患者の約7%から10%は結局、両眼の疾患を有する。視野欠損は通常、血管内皮増殖因子の放出によって誘発される円板又は網膜血管新生に続発する黄斑浮腫、虚血、硝子体出血から生じる。

【0354】

網膜動静脈交叉（動脈と静脈が共通の外膜鞘を共有している領域）の部位の動脈硬化は、交叉する動脈によって網膜静脈壁の収縮を引き起こす。収縮は結果として、血栓形成、続いて静脈の閉塞につながる。遮断された静脈は結果として、静脈によって排液された領域における血液網膜関門の破綻、静脈流の乱れによる血行の混乱、内皮傷害、及び虚血に続発する黄斑浮腫及び出血につながり得る。臨床的には、虚血網膜の領域は綿花状白斑と呼ばれる羽毛状の白色の斑点として現れる。

10

【0355】

多発性虚血の網膜分枝静脈閉塞は、病変網膜象限の位置に対応する急性中心及び傍中心視野欠損を引き起こす。虚血による網膜血管新生は、硝子体出血及び亜急性又は急性視覚損失につながり得る。

【0356】

2タイプの網膜中心静脈閉塞、虚血性及び非虚血性は、広まった網膜虚血が存在するかどうかに応じて生じ得る。非虚血性タイプであっても、黄斑は依然として虚血性であり得る。およそ25%の網膜中心静脈閉塞は虚血性である。網膜中心静脈閉塞の診断は通常、全ての象限における網膜出血、拡張及び蛇行静脈、並びに綿花状白斑を含む特徴的な検眼鏡所見に基づいてなされ得る。黄斑浮腫及び中心窩虚血は視覚損失につながり得る。細胞外液は間質圧を上昇させ、これは結果として、網膜毛細血管閉鎖（即ち、斑状虚血性網膜白濁）の領域又は毛様網膜動脈の閉塞につながり得る。

20

【0357】

虚血網膜中心静脈閉塞を有する患者は、視覚損失を突然発症する傾向が強く、20/200未満の視力、相対性求心路瞳孔異常、多発性の網膜内出血、及び蛍光眼底観察法で広範囲無灌流を有する。虚血網膜中心静脈閉塞の自然歴は転帰不良となり、結局、虚血網膜中心静脈閉塞を有する患者のおよそ3分の2は眼血管新生を有し、3分の1は血管新生緑内障を有する。後者の状態は、急速な視野及び視覚損失、続発性上皮びらん及び細菌性角膜炎の素因を有する角膜の上皮性浮腫、激痛、悪心及び嘔吐、最終的に、眼球萎縮（光覚を有さない眼球の萎縮）につながり得る緑内障の重症型である。

30

【0358】

本明細書で使用する場合、患者（又は対象）は、眼の疾患又は障害を含む神経変性疾患又は状態を有するか、それに苦しんでいてもよい、或いは検出し得る疾患を有していてもよい、ヒトを含む任意の哺乳動物であり得る。したがって、治療は既存の疾患を有する対象に投与してもよく、或いは治療は疾患又は状態を発症するリスクのある対象に投与する、予防であってもよい。治療する（treating）又は治療（treatment）は、寛解；緩解；症状の減少、又は傷害、病状若しくは状態を患者にとってより許容できるものにする；変性又は減退速度の低速化；最終の変性状態をより衰弱の少ないものにする；或いは対象の肉体的又は精神的体調を向上させることなどの任意の客観的又は主観的パラメータを含む、傷害、病状又は状態の治療又は改善における成功の任意の徴候を指す。

40

【0359】

症状の治療又は改善は、検診の結果を含む客観的又は主観的パラメータに基づくことができる。したがって、治療という用語は、本明細書で記載した化合物又は薬剤を投与して、疼痛、痛覚過敏、異痛、又は侵害受容事象を治療すること、及び疼痛、痛覚過敏、異痛、侵害受容事象、又はその他の障害に伴う症状又は状態を発症を予防又は遅延、緩和又は阻止若しくは阻害することを含む。用語「治療効果」は、対象における疾患、疾患の症状、又は疾患の後遺症の低減、消滅又は予防を指す。治療にはまた、脊椎動物視覚システムにおいて網膜神経細胞機能（光受容体の機能を含む）を復帰させること又は改善すること

50

、例えば、経時的に測定した（例えば、数週間又は数カ月で測定した）視力及び視野検査などが含まれる。治療にはまた、疾患進行を安定させること（即ち、眼疾患及び随伴症状の進行を低速化、最小化又は停止すること）、及び脊椎動物視覚システムの追加の変性を最小化することが含まれる。治療は予防も含み、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を対象に投与して対象の脊椎動物視覚システムの変性又はさらなる変性若しくは劣化又はさらなる劣化を予防すること、並びに疾患及び／又は関連症状及び後遺症の発症を予防若しくは阻害することを指す。

【0360】

医学及び眼科学の当業者が疾患状態を決定及び評価し、並びに／或いは治療レジメンを監視及び評価するのに実施する種々の方法及び技術としては、例えば、蛍光眼底観察法、眼底撮影法、脈絡膜循環系インドシアニンググリーン色素トラッキング、眼底検査、光学的干渉断層法（OCT）及び視力検査がある。

10

【0361】

蛍光眼底観察法は、蛍光色素を静脈内注射すること、次に色素が眼の中を循環する間の色素の任意の漏出を観察することを含む。インドシアニンググリーン色素の静脈内注射を使用して、眼の血管が、特に脈絡膜循環系、即ち網膜の直後において障害が生じているかどうかを決定してもよい。眼底撮影法は、視神経、黄斑、血管、網膜及び硝子体を検査するために使用してもよい。微細動脈瘤は、疾患の初期にデジタル眼底画像で検出され得る糖尿病性網膜症の可視病巣である（例えば、米国特許出願公開第2007/0002275号を参照されたい）。検眼鏡を使用して、網膜及び硝子体を検査することができる。眼底検査は通常、瞳孔散大で実施して眼の内部が最もよく見えるようにする。検眼鏡は直接及び間接の2つのタイプを使用することができる。一般に直接検眼鏡を使用して視神経及び網膜中心を見る。網膜周辺部又は網膜全体は間接検眼鏡を使用して見てもよい。光学的干渉断層法（OCT）は、体組織の高解像度、高速、非観血的な断面画像を生成する。OCTは、非観血的であり、組織の破壊の顕微鏡的な初期の徴候の検出を提供する。

20

【0362】

対象又は患者は、本明細書で記載した組成物を投与できる任意の脊椎動物又は哺乳動物患者又は対象を指す。用語「脊椎動物」又は「哺乳動物」には、ヒト及び非ヒト霊長類、並びにウサギ、ラット及びマウスなどの実験動物、及び家庭向き愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、農場動物及び動物園の動物などのその他の動物が含まれる。本明細書で記載した方法を使用する治療を必要とする対象は、本明細書で記載した眼の疾患若しくは状態に伴うリスク要因若しくは症状を決定する、又は対象の既存の眼の疾患若しくは状態の状況を決定するのに用いる医学で許容されているスクリーニング法に従って同定してもよい。これらの及びその他のルーチン方法により、臨床医は本明細書で記載した方法及び製剤を使用する療法の必要な患者を選択することができる。

30

【0363】

V. 医薬組成物

ある実施形態では、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は純粋な化学物質として投与してもよい。その他の実施形態では、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、選択された投与経路、及び例えば、その全体の開示をここで参照により本明細書に援用するRemington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro、第21版、Mack Pub. Co.、Easton、PA (2005))で記載された通りの標準医薬プラクティスに基づいて選択される医薬担体（本明細書で薬学的に許容される賦形剤（即ち、活性成分の活性に干渉しない非毒性の不活性物質である薬学的に適切で許容される担体、希釈剤など）とも呼ばれる）と合わせることができる。

40

【0364】

したがって、本明細書で記載した化合物の1つ又は複数のアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物、又はその立体異性体、互変異性体プロドラッグ、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、酸塩、水和物、N-オキシド若しくは同形結晶形態を、1つ又は複

50

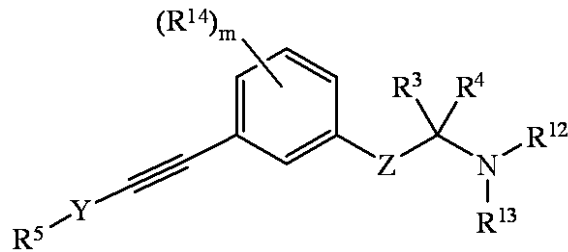
数の薬学的に許容される担体、及び場合により、その他の治療及び／又は予防成分と一緒に含む医薬組成物が本明細書では提供される。担体（複数可）（賦形剤（複数可））は、組成物のその他の成分と相容性であり、組成物の受容者（即ち、対象）に有害でない場合、許容され又は適切である。薬学的に許容される又は適切な組成物には、眼科学的に適切な又は許容される組成物が含まれる。

【0365】

したがって、別の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤、並びに互変異性体又は互変異性体の混合物としての、或いはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、N-オキシド、立体異性体、幾何異性体又はプロドラッグとしての、式（A）の構造を有する化合物

10

【化42】



式(A)

20

[式中、

mは、0、1、2又は3であり、

Zは、結合、 $-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-X-C(R^{21})(R^{22})-$ 、 $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^1)(R^2)-$ 又は $-C(R^{23})(R^{24})-C(R^{25})(R^{26})-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-X-C(R^{21})(R^{22})-C(R^1)(R^2)-$ 、 $-C(R^{32})(R^{33})-X-C(R^{21})(R^{22})-$ であり、

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{31})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-C(=N-NR^{35})-$ 又は $-C(=N-OR^{35})-$ であり、

30

Yは、結合、 $-C(R^{27})(R^{28})-$ 又は $-C(R^{27})(R^{28})-C(R^{29})(R^{30})-$ であり、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 又は $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、或いは R^1 及び R^2 は一緒になって、オキソを形成しており、

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{32} 及び R^{33} は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又はフルオロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

R^{23} 及び R^{24} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 、 $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、又は R^{23} 及び R^{24} は一緒になって、オキソを形成しており、又は場合により、 R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成して二重結合を提供し、又は場合により、 R^{23} 及び隣接する R^1 は一緒になって、直接結合を形成しており、 R^{24} 及び隣接する R^2 は一緒になって、直接結合を形成して三重結合を提供し、

40

R^{25} 及び R^{26} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^6$ 又は $-NR^7R^8$ からそれぞれ独立に選択され、或いは R^{25} 及び R^{26} は一緒になって、オキソを形成しており、

R^3 及び R^4 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル又はC結合ヘテロシクリルからそれぞれ独立に選択され、又は R^3 及び R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、カル

50

ボシクリル又はヘテロシクリルを形成しており、又は R^3 及び R^4 は一緒になって、イミノを形成しており、

R^5 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

各 R^6 は、同じか異なり、独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

各 R^7 及び各 R^8 はそれぞれ、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 又は $SO_2N(R^9)_2$ であり、或いは R^7 及び R^8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

10

各 R^9 は、同じか異なり、それぞれ独立に、アルキル、アルケニル、アリール、カルボシクリル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R^{12} 及び R^{13} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 又は $SO_2N(R^9)_2$ であり、或いは R^{12} 及び R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N-ヘテロシクリルを形成しており、

各 R^{14} は、同じか異なり、独立に、アルキル、ハロ、フルオロアルキル又は $-OR^6$ であり、

各 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{31} は、同じか異なり、独立に、水素、アルキル又は $-OR^6$ であり、

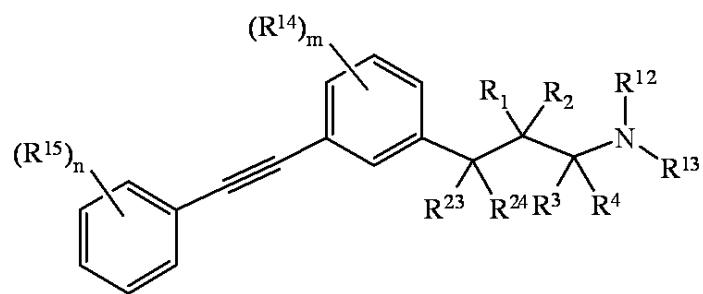
20

R^{30} 及び R^{35} は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_5$ アルキルである] を含む医薬組成物を提供する。

【0366】

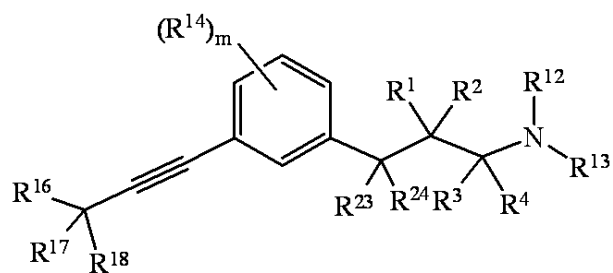
種々の実施形態は、薬学的に許容される賦形剤、並びに式 (B) ~ (G) 及び (I) ~ (III) のいずれか 1 つの化合物

【化 4 3 - 1】



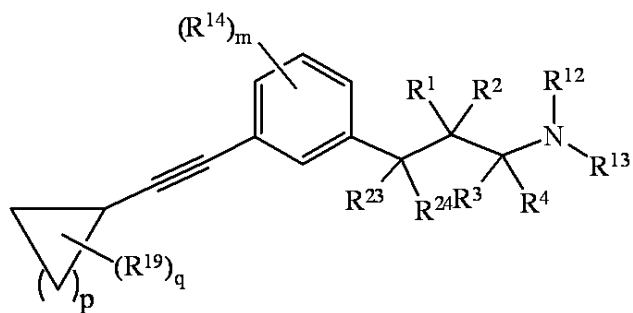
式 (B)

10



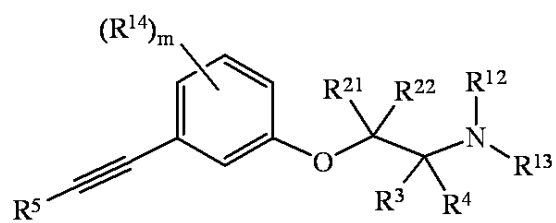
式 (C)

20

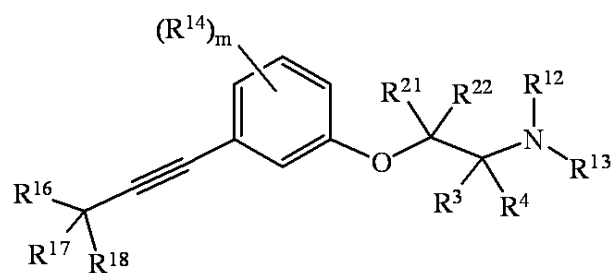


式 (D)

30



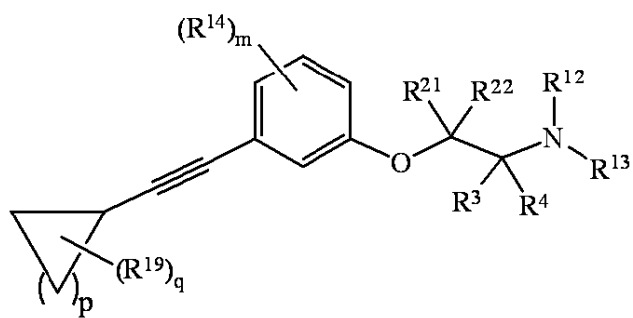
式 (E)



式 (F)

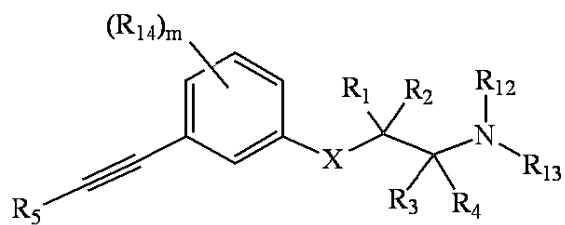
40

【化 4 3 - 2】



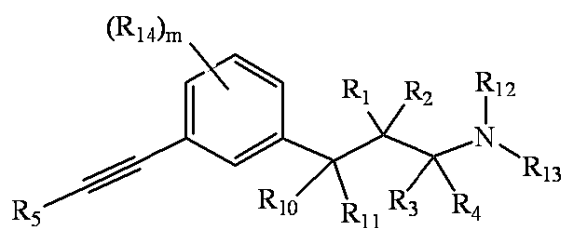
式 (G)

10

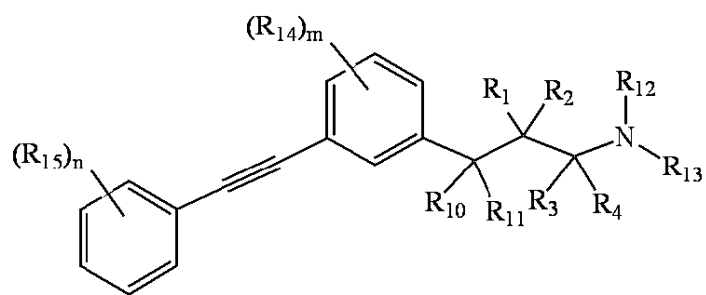


式 (I)

20

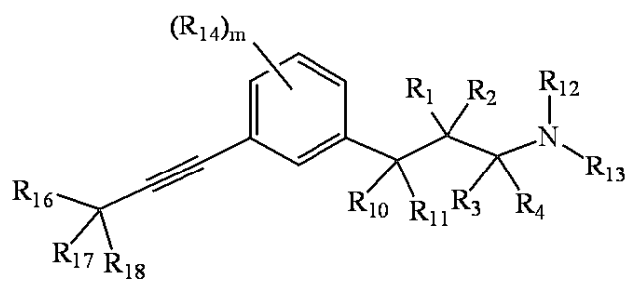


式 (II)



式 (IIa)

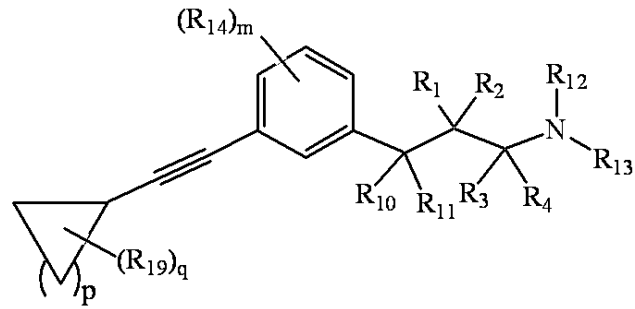
30



式 (IIb)

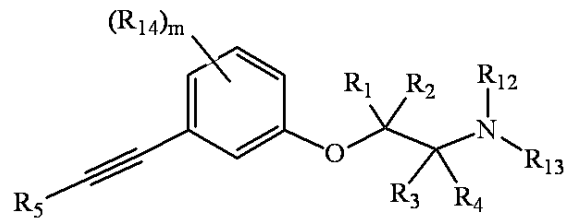
40

【化 4 3 - 3】



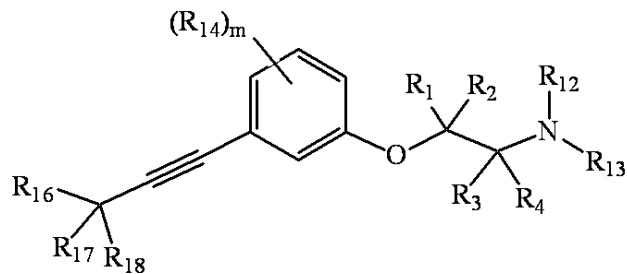
10

式 (IIc)



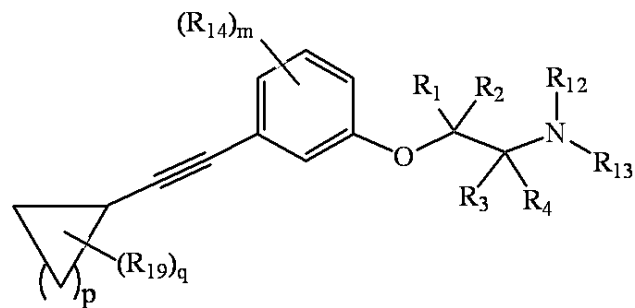
20

式 (III)



30

式 (IIIa)



40

式 (IIIb)

〔式中、構造は上記及び本明細書で定義した通りである〕を含む医薬組成物をさらに提供する。

【0367】

（例えば経口投与又は注射による送達のための、或いは点眼薬としての利用のための）製薬組成物は、液体又は固体の形態であり得る。液体医薬組成物としては例えば、次の1つ又は複数：滅菌希釈剤、例えば注射用水、食塩溶液、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム、溶媒又は懸濁媒として作用し得る固定油、ポリエチレングリ

50

コール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の溶媒；抗菌剤；抗酸化剤；キレート剤；緩衝剤及び張度調整剤、例えば塩化ナトリウム又はデキストロースを含み得る。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器又は複数回用量バイアルに封入され得る。生理食塩水が賦形剤として一般に使用され、注射用医薬組成物又は眼に送達される組成物は好ましくは滅菌である。

【0368】

少なくとも1つのアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、ヒト又は他の非ヒト脊椎動物に投与され得る。ある実施形態において、化合物は、約5%未満又は約1%未満の、又は約0.1%未満の他の有機小分子、例えば合成方法のステップの1つ又は複数において生成した夾雑中間体又は副生成物を含有する、という点で、実質的に純粋である。

10

【0369】

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、例えば経口、非経口、眼内、静脈内、腹腔内、鼻腔内（又は例えば、鼻、咽喉、及び気管支の粘膜へのその他の送達方法）、或いは眼への局所投与、又は眼内若しくは眼周囲デバイス、又は局所投与を含むいずれかの適切な手段によって対象に送達され得る。局所投与の様式としては例えば、点眼薬、眼内注射又は眼周囲注射が挙げられる。眼周囲注射は典型的には、合成異性化阻害剤、即ちアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の結膜内への、又はテノン腔（眼を被覆する線維状組織の下）への注射を含む。眼内注射は典型的には、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の硝子体内への注射を含む。ある実施形態において、投与は点眼薬又は経口剤形などの非侵襲性、或いは合わせたデバイスである。

20

【0370】

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、薬学的に許容される（適切な）担体又はビヒクルはもちろんのこと、当技術分野で日常的に使用される技術も使用して投与のために製剤され得る。薬学的に許容される又は適切な担体は、眼科的に適切な、又は許容される担体を含む。担体はアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の溶解度に従って選択される。適切な眼科用組成物としては、点眼薬、注射などによって眼に局所的に投与可能な組成物がある。点眼薬の場合、製剤は場合により、例えば眼科的に適合性の薬剤、例えば塩化ナトリウムなどの等張剤、濃グリセリンなど；緩衝剤、例えばリン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど；界面活性剤、例えばポリオキシエチレンソルビタンオレエート（Polysorbate 80とも呼ばれる）、ポリオキシシルステアレート40、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油など；安定化剤、例えばクエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウムなど；保存料、例えば塩化ベンズアルコニウム、パラベンなど；及び他の成分も含み得る。保存料は例えば、約0.001～約1.0重量/体積のレベルで用いられ得る。製剤のpHは通常、約4から8、又は5から7、又は6から7、又は4から7、又は5から8、又は6から8、又は4から6、又は5から6、又は7から8の範囲内などの眼科用製剤に許容される範囲内である。

30

【0371】

注射では、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、注射用リポソーム溶液、徐放ポリマー系などの形態の注射等級の食塩溶液中で提供され得る。眼内及び眼周囲注射は当業者に知られており、例えばSpaeth, Ed., Ophthalmic Surgery: Principles of Practice, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., 85～87, 1990を含む多数の刊行物に記載されている。

40

【0372】

本明細書で記載した化合物の少なくとも1つを含む組成物を鼻腔、咽喉及び気道への送達を含む粘膜経路で送達するためには、組成物はエアロゾルの形態で送達してもよい。化合物は粘膜内送達用の液体又は粉末形態であってもよい。例えば、組成物は、炭化水素噴射剤（例えば、プロパン、ブタン、イソブテン）などの適切な噴射剤を有する加圧エアロ

50

ゾル容器で送達してもよい。組成物はネブライザー又はアトマイザーなどの非加圧送達系で送達してもよい。

【0373】

適切な経口剤形としては、例えば、錠剤、丸剤、サシェ剤、又は硬若しくは軟ゼラチン、メチルセルロースの、或いは消化管で容易に溶解する他の適切な材料のカプセルがある。例えば製薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む、適切な非毒性固体担体が使用され得る。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005) を参照されたい）。

10

【0374】

本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、持続又は低速放出用に製剤され得る。このような組成物は一般に、周知の技術を使用して調製され、例えば経口、眼周囲、眼内、経直腸又は皮下インプラントによって、或いは所望の標的部位でのインプラントによって投与され得る。持続放出製剤は、担体マトリックスに分散された及び／又は律速膜に包囲されたりザーバ内に含有された薬剤を含有し得る。このような製剤内での使用のための賦形剤は生体適合性であり、生分解性でもあり得る。好ましくは製剤は、比較的一定の活性成分放出レベルを提供する。持続放出製剤中に含有された活性化合物の量は、インプラントの部位、放出の速度及び予想期間、並びに治療又は予防される状態の性質によって変わる。

20

【0375】

眼経路で投与された薬物又は組成物の全身薬物吸収は、当業者に知られている（例えば、Leeら、Int. J. Pharm. 233: 1~18 (2002) を参照されたい）。一実施形態において、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は、局所眼送達法によって送達される（例えば、Curr. Drug Metab. 4: 213~22 (2003) を参照されたい）。組成物は、点眼薬、膏薬又は軟膏など、例えば水性点眼剤、水性眼科用懸濁剤、非水性点眼薬、及び非水性眼科用懸濁剤、ゲル、眼科用軟膏などの形態であり得る。ゲルを調製するには、例えば、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、エチレンマレイン酸無水物ポリマーなどが使用され得る。

30

【0376】

本明細書で記載した少なくとも1つのアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を含む組成物の用量は、患者（例えばヒト）の状態、即ち疾患の段階、一般健康状況、年齢、及び医学の当業者が用量を決定するために使用する他の要因に応じて異なり得る。組成物が例えば点眼薬として使用されるとき、単位用量当たり1~数滴、好ましくは1又は2滴（1滴当たり約50 µl）が1日約1~約6回適用され得る。

【0377】

医薬組成物は、医学の当業者によって決定されるような、治療（又は予防）される疾患に適切な方法で投与され得る。適切な用量及び投与の適切な期間及び頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類及び重症度、活性成分の詳細な形態、及び投与方法などの要因によって決定されるであろう。一般に、適切な用量及び治療レジメンは、治療及び／又は予防上の利益（例えば改善された臨床転帰、例えばより頻繁な完全寛解又は部分寛解、或いはより長い無疾患及び／又は全生存、或いは症状の重症度の低下）を提供するのに十分な量で組成物（複数可）を提供する。予防使用では、用量は、網膜神経細胞の神経変性及び／又はRPE細胞などの他の成熟網膜細胞の変性に関連する疾患の開始を予防、遅延するのに、又はその重症度を低下させるのに十分であるべきである。最適用量は一般に、実験モデル及び／又は臨床試験を使用して決定され得る。最適用量は、患者のボディマス、体重、又は血液量に依存し得る。

40

【0378】

50

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の用量は、対象の臨床状況、状態及び年齢、剤形などに応じて適切に選択され得る。点眼薬の場合、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物は例えば、1回用量当たり約0.01mg、約0.1mg、又は約1mgから約25mgまで、約50mgまで、約90mgまで投与され得る。点眼薬は必要に応じて、1日1回以上投与され得る。注射の場合、適切な用量は例えば、週に1～7回、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物約0.0001mg、約0.001mg、約0.01mg、又は約0.1mg～約10mg、約25mg、約50mg、又は約90mgまでであり得る。他の実施形態において、アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物約1.0から約30mgが週に1から7回投与され得る。

【0379】

10

経口用量は典型的には、1日当たり1から4回、又はそれ以上で、1.0から1000mgの範囲であり得る。経口投与のための例示的投薬範囲は、1日当たり1から3回、10から250mgの範囲である。組成物が液体製剤である場合、組成物は、担体の単位体積当たり特定の質量又は重量（例えば、1.0から1000mg）で少なくとも0.1%の活性化合物、例えば、約2%から約60%までを含む。

【0380】

ある実施形態では、本明細書で記載した少なくとも1つのアルキニルフェニル結合アミン化合物は、桿体視細胞の暗順応を阻害又は予防する条件下及び時間で投与することができる。ある実施形態では、化合物は、睡眠の少なくとも30分（半時間）、60分（1時間）、90分（1.5時間）、又は120分（2時間）前に投与する。ある実施形態では、化合物は、対象が眠る前の夜間に投与してもよい。他の実施形態では、光刺激は、光を除去した環境に対象を置くこと、例えば、対象を暗室に置くことによって、又は対象の眼にアイマスクを適用することによって、日中又は通常の明状態で阻止又は除去してもよい。光刺激が、そのように又は当技術分野で企図されるその他の手段によって除去される場合、薬剤は睡眠前に投与し得る。

20

【0381】

桿体視細胞の暗順応を予防又は阻害するために投与し得る化合物の用量は、対象の臨床状況、状態及び年齢、剤形などによって適切に選択することができる。点眼薬の場合、化合物（又は化合物を含む組成物）は、単回用量当たり、例えば、約0.01mg、約0.1mg、又は約1mgから、約25mgまで、約50mgまで、約90mgまで投与することができる。注射の場合、1週間当たり1から7日のいずれか、睡眠前又は対象から全ての光源を除く前に投与して、適切な用量は、例えば、約0.0001mg、約0.001mg、約0.01mg、又は約0.1mgから、約10mg、約25mgまで、約50mgまで、又は約90mgまでの化合物であることができる。ある他の実施形態では、点眼薬又は注射による化合物の投与では、用量は、1～10mg（化合物）/kg（対象の体重）（即ち、例えば、体重80kgの対象の用量当たり全体で80～800mg）である。他の実施形態では、約1.0から約30mgの化合物を1週間当たり1から7回投与することができる。経口用量は典型的には、1週間当たり1から7日のいずれか投与して、約1.0から約1000mgの範囲であることができる。経口投与のための例示的な用量範囲は、睡眠前1日1回で約10から約800mgである。他の実施形態では、組成物は硝子体内投与で送達し得る。

30

40

【0382】

本明細書で記載した化合物及び医薬組成物を製造する方法も提供する。薬学的に許容される賦形剤又は担体及び本明細書で記載したアルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物の少なくとも1つを含む組成物は、本明細書で記載した又は当技術分野で実施する方法の任意の1つに従って化合物を合成し、次に化合物を薬学的に許容される担体と製剤することによって調製し得る。組成物の製剤は、それだけに限定するものではないが、送達経路、用量、及び化合物の安定性を含むいくつかの要因に適切であり、それらに応じて決まる。

【0383】

50

他の実施形態及び使用は、本開示に照らして当業者に明らかとなるであろう。次の実施例は単に各種の実施形態の例示として提供され、本発明を決して制限すると解釈されないものとする。

【0384】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されたが、そのような実施形態が例示のみによって提供されていることは当業者には明らかであろう。本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更及び代用がすぐに当業者には思い浮かぶであろう。本明細書で記載した発明の実施形態に対する種々の代案が本発明の実施で用いられ得ることは理解されるはずである。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義すること、並びにこれらの特許請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内の方法及び構造がそれによりカバーされることを意図する。

10

【実施例】

【0385】

特に記載のない限り、試薬及び溶媒は商業供給元から入手した状態で使用した。無水溶媒及びオープン乾燥ガラス製品は、湿分及び／又は酸素に感受性と一般に考えられる合成的変換に使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィー及び薄層クロマトグラフィー（TLC）は特に記載のない限りシリカゲル上で実施した。プロトン及び炭素核磁気共鳴スペクトルは、Varian VnmrS 400上でプロトンについて400MHz及び炭素について100MHzにおいて、又はBruker AMX500若しくは300分光計上で、プロトンについて500若しくは300MHz及び炭素について125若しくは75MHzにおいてのいずれかで記載の通りに得た。スペクトルをppm (δ)として挙げ、カップリング定数JをHertzとして報告する。プロトンスペクトルについて、テトラメチルシランを内部標準として使用したか、又は溶媒ピークを基準ピークとして使用した。炭素スペクトルについて、溶媒ピークを基準として使用した。キラルHPLC分析は、Chiralpak IAカラム（4.6mm×250mm、5 μ ）を使用し、ダイオードアレイ検出により得た。流速は1mL／分であった。

20

【0386】

分析用HPLC方法

方法001A

カラム：YMC ODA-A（150mm×4.6mm×5 μ ）

30

流速：1.2mL／分

注射体積：10 μ L

カラムオープン温度：30℃

細胞温度：40℃

波長：デュアル220nm&254nm

バンド幅：4nm

移動相：

A：水中0.05% TFA

B：アセトニトリル中0.05% TFA

実行時間：10分間

40

勾配プログラム

【表 1 4】

時間(分)	流速	%A	%B
0.0	1.2	90	10
5.0	1.2	20	80
7.0	1.2	20	80
7.01	1.2	90	10
10.0	1.2	90	10

10

希釈剤：アセトニトリル：水（１：１） ０．０５％ＴＦＡ

【０３８７】

方法００２Ａ

カラム：ＹＭＣ ＯＤＡ－Ａ（１５０ｍＭ×４．６ｍＭ×５μ）

流速：１．２ｍＬ／分

注射体積：１０μＬ

カラムオープン温度：３０℃

細胞温度：４０℃

波長：デュアル２２０ｎｍ＆２５４ｎｍ

バンド幅：４ｎｍ

移動相：

A：水中０．０５％ＴＦＡ

B：アセトニトリル中０．０５％ＴＦＡ

実行時間：１０分間

勾配プログラム

【表 1 5】

時間(分)	流速	%A	%B
0.0	1.2	100	0
5.0	1.2	50	50
7.0	1.2	50	50
7.01	1.2	100	0
10.0	1.2	100	0

30

希釈剤：アセトニトリル：水（１：１） ０．０５％ＴＦＡ

【０３８８】

方法００３Ａ

カラム：ＹＭＣ ＯＤＡ－Ａ（１５０ｍＭ×４．６ｍＭ×５μ）

流速：１．２ｍＬ／分

注射体積：１０μＬ

カラムオープン温度：３０℃

細胞温度：４０℃

波長：デュアル２２０ｎｍ＆２５４ｎｍ

バンド幅：４ｎｍ

移動相：

A：水中０．０５％ＴＦＡ

B：アセトニトリル中０．０５％ＴＦＡ

40

50

実行時間：10分間

勾配プログラム

【表16】

時間(分)	流速	%A	%B
0.0	1.2	50	50
5.0	1.2	0	100
7.0	1.2	0	100
7.01	1.2	50	50
10.0	1.2	50	50

10

希釈剤：アセトニトリル：水（1：1） 0.05% TFA

【0389】

調製方法

方法001P

カラム：YMC ODA-A（500mM×30mM×10μ）

流速：30mL/分

注射体積：5mL

カラムオープン温度：周囲温度

波長：デュアル220nm

移動相：

A：水中0.05% TFA

B：アセトニトリル中0.05% TFA

実行時間：10分間

勾配プログラム

【表17】

時間(分)	流速	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	80	80

30

【0390】

試料調製用溶媒：メタノール、アセトニトリル、アセトニトリル：メタノール（1：1）

【0391】

方法003P

カラム：YMC ODA-A（500mM×30mM×10μ）

流速：30mL/分

注射体積：5mL

カラムオープン温度：周囲温度

波長：デュアル220nm

移動相：

A：水中0.05% TFA

B：アセトニトリル中0.05% TFA

実行時間：10分間

40

50

勾配プログラム

【表 1 8】

時間(分)	流速	%A	%B
0.0	30	50	50
5.0	30	50	50
25	30	100	100
35	30	100	100

10

【0 3 9 2】

試料調製用溶媒：メタノール、アセトニトリル、アセトニトリル：メタノール（1：1）

方法 0 0 4 P

カラム：YMC ODA-A（500mM×30mM×10μ）

流速：30mL／分

注射体積：5mL

カラムオープン温度：周囲温度

波長：デュアル 220nm

移動相：

A：水

B：アセトニトリル

実行時間：10分間

勾配プログラム

20

【表 1 9】

時間(分)	流速	%A	%B
0.0	30	90	10
5.0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	80	80

30

試料調製用溶媒：メタノール、アセトニトリル、アセトニトリル：メタノール（1：1）

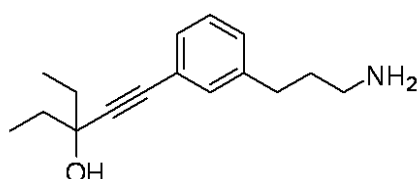
【0 3 9 3】

（例 1）

1-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）-3-エチルペンタ-1-イン-3-オールの調製

40

【化 4 4】



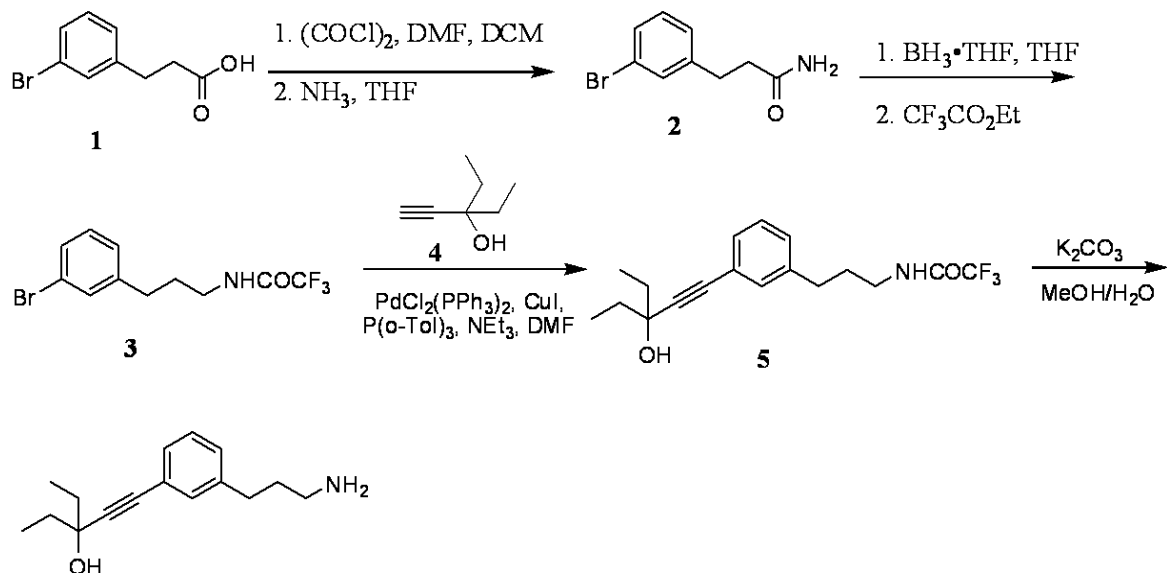
【0 3 9 4】

1-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）-3-エチルペンタ-1-イン-3-オールをスキーム 1 で示した方法に従って調製した。

スキーム 1

50

【化 4 5】



【0395】

ステップ1：3-(3-ブロモフェニル)プロパン酸(1)(25.0g、109.1 mmol)のCH₂Cl₂(150mL)攪拌溶液に塩化オキサリル(27.7g、218.3 mmol)、次いでDMF(2滴)を加えた。溶液を室温で終夜攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮して粗製酸塩化物を得、これを次の反応で直ぐに使用した。

【0396】

ステップ2：粗製物質を無水THF(150mL)に溶解させ、氷浴で冷却した。アンモニアガスを溶液に3~4分間吹き込み、混合物を室温まで加温し、終夜攪拌した。混合物を減圧濃縮した。飽和NaHCO₃(100mL)を残渣に加え、混合物をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して、アミド2を白色の固体として得た。収量(23.9g、96%)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 (s, 1H), 7.35 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H)。

【0397】

ステップ3：アミド2(23.85g、104.6 mmol)の無水THF(250mL)氷冷溶液にBH₃·THF(THF中の1.0Mの溶液209mL、209 mmol)を加えた。溶液を室温まで加温し、18時間攪拌した。pH1が達成されるまで6NのHClをゆっくりと加えることにより反応をクエンチした。次いで溶液を室温で4時間攪拌し、このとき50%NaOH水溶液を加えることによりpHを>10に調整した。溶液をEtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して粗製アミンを得、これを次の反応で直ぐに使用した。

【0398】

ステップ4：粗製3-(3-ブロモフェニル)プロパン-1-アミン(約104.6 mmol)をトリフルオロ酢酸エチル(30mL)と共に終夜攪拌した。混合物を減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(20%EtOAc-ヘキサン)で精製することによりトリフルオロアセトアミド3を得た。収量(21.1g、62%)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0399】

ステップ5：トリエチルアミン(4mL)及びDMF(12mL)中のN-(3-(3-ブロモフェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3)(0.930g、3 mmol)及び3-エチルペンター-1-イン-3-オール(4)(0.670

10

20

30

40

50

g、6 mmol) の脱ガス溶液に $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.053 g、0.075 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.046 g、0.15 mmol)、及び CuI (0.014 g、0.075 mmol) を加えた。得られた混合物を脱ガスし、アルゴン下において 90 °C で 6 時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで減圧濃縮し、 EtOAc (100 mL) 及び水 (70 mL) で希釈した。激しく撹拌した後、層を分離させた。有機層を木炭で処理し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (7 から 60 % の EtOAc - ヘキサン勾配) で精製することにより N - (3 - (3 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンチル) フェニル) プロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (5) を黄色の油として得た。収量 (0.663 g、65 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

10

【0400】

ステップ 6 : N - (3 - (3 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペンチル) フェニル) プロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (5) (0.660 g、1.93 mmol) を MeOH (15 mL) に溶解させ、 K_2CO_3 (3 mL の水中 0.42 g、3.0 mmol) の水溶液を加えた。得られた混合物を 45 °C で 4 時間撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧濃縮し、 EtOAc (50 mL) 及び水 (50 mL) で希釈した。激しく撹拌した後、層を分離させた。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (72 : 8 : 20 から 90 : 10 : 0 の EtOAc / 7 M の NH_3 (MeOH / ヘキサン中)) で精製することにより例 1 を透明な油として得た。収量 (0.421 g、89 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15-7.26 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.55-1.65 (m, 6H), 1.39 (br s, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

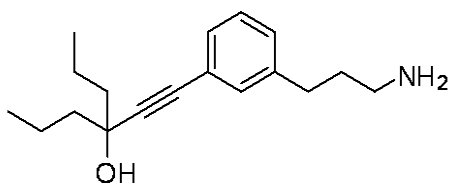
20

【0401】

(例 2)

4 - ((3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールの調製

【化 46】



30

【0402】

4 - ((3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールを例 1 に記載の方法に従って調製した。

【0403】

ステップ 1 : 4 - エチニルヘプタン - 4 - オールを臭化物 3 とカップリングさせることにより 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを透明な油として得た。収量 (0.103 g、31 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.67 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

40

【0404】

ステップ 2 : 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェニル) プロピル) アセトアミド (0.1 g、0.27 mmol) の MeOH (3 mL) の溶液に濃 NH_4OH (7 mL) を加え、溶液を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機物を水

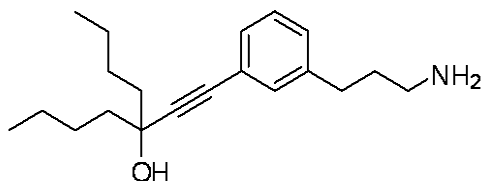
50

及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、例2を透明な油として得た。収量(0.079 g、100%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.12 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.42-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

【0405】

(例3)

5-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ノナン-5-オールの調製
【化47】



10

【0406】

5-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ノナン-5-オールを例1に記載の方法に従って調製した。

【0407】

ステップ1：3-エチニルノナン-5-オールを臭化物3とカップリングさせることによりN-(3-(3-(3-ブチル-3-ヒドロキシヘプト-1-イニル)フェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.346 g、22%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.43-1.62 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

20

【0408】

ステップ2：N-(3-(3-(3-ブチル-3-ヒドロキシヘプト-1-イニル)フェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例3を明るい黄色の油として得た。収量(0.219 g、84%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.25-1.62 (m, 14H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

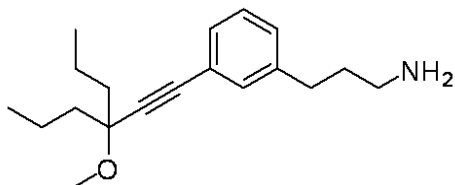
30

【0409】

(例4)

3-(3-(3-メトキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化48】



40

【0410】

3-(3-(3-メトキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例1で使用した方法に従って調製した。

【0411】

ステップ1：4-エチニル-4-メトキシヘブタンを臭化物3とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-メトキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを明るい黄色の油として得た。収量(0.596 g、93%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.73-1.80

50

(m, 2H), 1.64 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 1.34-1.44 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

【0412】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-メトキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例4を透明な油として得た。収量(0.341 g, 93%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27-7.18 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56-1.66 (m, 6H), 1.32-1.44 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

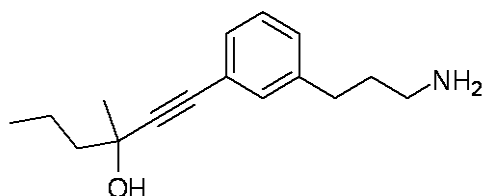
【0413】

(例5)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-メチルヘキス-1-イン-3-オールの調製

10

【化49】



【0414】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-メチルヘキス-1-イン-3-オールを例1で使用した方法に従って調製した。

20

【0415】

ステップ1: 3-メチルヘキス-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることによりアルキンダイマーが混入した2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを得た。収量(0.699 g, >100%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0416】

30

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(72:8:20から90:10:0のEtOAc/7MのNH₃(MeOH/ヘキサン中))で精製することにより例5を黄色の油として得た。収量(0.371 g, 76%, 2ステップ) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 5.29 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41-1.62 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (br s, 2H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

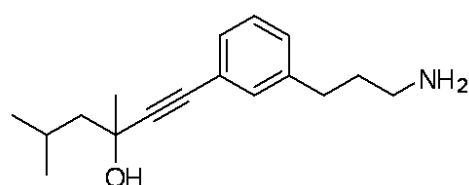
【0417】

(例6)

40

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3,5-ジメチルヘキス-1-イン-3-オール

【化50】



【0418】

50

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3,5-ジメチルヘキス-1-イン-3-オールを例2に記載の方法に従って調製した。

【0419】

ステップ1：例2に記載の方法に従って（脱ガス後にアルキノールを加えたことを除く）3,5-ジメチルヘキス-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3,5-ジメチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量（0.287g、40%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.76 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

10

【0420】

ステップ2：反応混合物を室温で終夜攪拌したことを除いて例2の方法に従って2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3,5-ジメチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例6を透明な油として得た。収量（0.141g、72%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14-7.27 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (五重線, J = 6.4 Hz, 1H), 1.60 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (br s, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

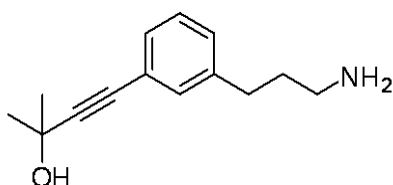
20

【0421】

(例7)

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オールの調製

【化51】



30

【0422】

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オールを例2に記載の方法に従って調製した。

【0423】

ステップ1：トリ-*o*-トリルホスフィンを使用することなく2-メチルブト-3-イン-2-オールを臭化物3とTHF中でカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを得た。収量（0.5g、81%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

40

【0424】

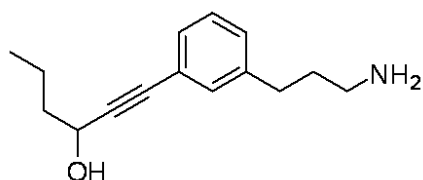
ステップ2：2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー（72：8：20から90：10：0のEtOAc／7MのNH₃（MeOH／ヘキサン中）勾配）で精製することにより例7を明るい黄色の油として得た。収量（0.212g、62%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.41 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.36 (br s, 2H).

【0425】

(例8)

50

1-((3-(3-aminopropyl)phenyl)hex-1-yn-3-ol)の調製
【化52】



【0426】

1-((3-(3-aminopropyl)phenyl)hex-1-yn-3-ol)を例7に記載の方法に従って調製した。 10

【0427】

ステップ1: ヘキス-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-((3-(3-(3-ヒドロキシヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.271 g、26%)。

【0428】

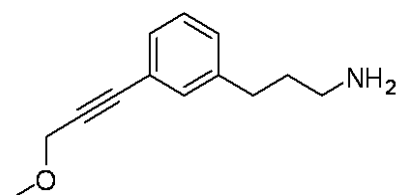
ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-((3-(3-(3-ヒドロキシヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例8を黄褐色の固体として得た。収量(0.086 g、45%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.26 (m, 4H), 5.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.49 (m, 2H), 1.38-1.64 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 20

【0429】

(例9)

3-((3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン)の調製

【化53】



【0430】

3-((3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン)を例7に記載の方法に従って調製した。

【0431】

ステップ1: 3-メトキシプロプ-1-インを臭化物3とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-((3-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを明るい黄色の油として得た。収量(0.193 g、32%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H). 40

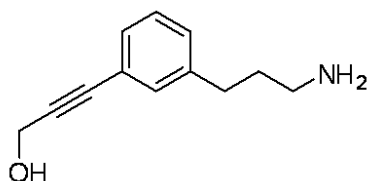
【0432】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-((3-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例9を透明な油として得た。収量(0.069 g、54%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19-7.28 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.36 (br s, 2H).

【0433】

(例 10)

3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)プロプ-2-イン-1-オール
【化 5 4】



【0434】

10

3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)プロプ-2-イン-1-オールを例 7 に記載の方法に従って調製した。

【0435】

ステップ 1: プロプ-2-イン-1-オールを臭化物 3 とカップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを明るい黄色の油として得た。収量 (0.148 g、26%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (br s, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 5.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H).

【0436】

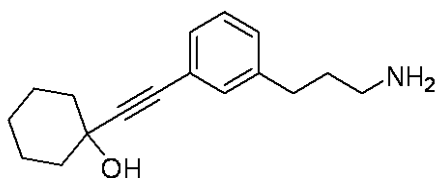
20

ステップ 2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例 10 を透明な油として得た。収量 (0.073 g、76%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.27 (m, 4H), 5.28 (br s, 1H), 4.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 4H).

【0437】

(例 11)

1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールの調製
【化 5 5】



【0438】

30

1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールを例 7 に記載の方法に従って調製した。

【0439】

ステップ 1: 1-エチニルシクロヘキサノールを臭化物 3 とカップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量 (0.205 g、>100%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 3.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.15-1.83 (m, 12H).

40

【0440】

ステップ 2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例 11 を明るい黄色の固体として得た。収量 (0.13 g、87%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.14-7.26 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.15-1.83 (m, 14H).

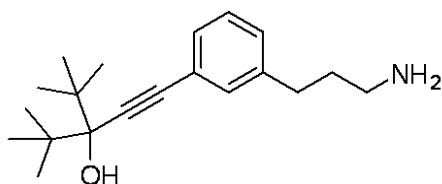
50

【0441】

(例12)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-tert-ブチル-4,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールの調製

【化56】



10

【0442】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-tert-ブチル-4,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールを例7に記載の方法に従って調製した。

【0443】

ステップ1: 3-tert-ブチル-4,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることによりN-(3-(3-(3-tert-ブチル-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.15g、67%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.18 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (br s, 18H).

20

【0444】

ステップ2: 生成物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH-EtOAc中10% 7MのNH₃)で精製した以外は例7に記載の手順に従ってN-(3-(3-(3-tert-ブチル-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例12を黄色の油として得た。収量(0.102g、90%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16-7.27 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (br s, 2H), 1.14 (s, 18H).

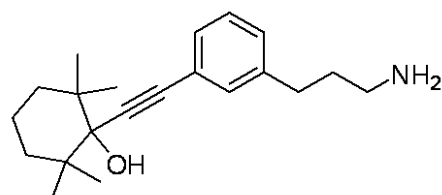
30

【0445】

(例13)

1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2,2,6,6-テトラメチルシクロヘキサノールの調製

【化57】



40

【0446】

1-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2,2,6,6-テトラメチルシクロヘキサノールを例7に記載の方法に従って調製した。

【0447】

ステップ1: 1-エチニル-2,2,6,6-テトラメチルシクロヘキサノールを臭化物3とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを明るい茶色の泡状物として得た。収量(0.192g、84%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-

50

7.23 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.76 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.22-1.50 (m, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

【0448】

ステップ2：生成物をフラッシュクロマトグラフィー（MeOH-EtOAc中10% 7MのNH₃）で精製した以外は例7に記載の順に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-（3-（3-（1-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル）エチニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを脱保護した。例13を白色の固体として単離した。収量（0.016 g、73%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15-7.27 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26-1.66 (m, 10H), 1.14 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

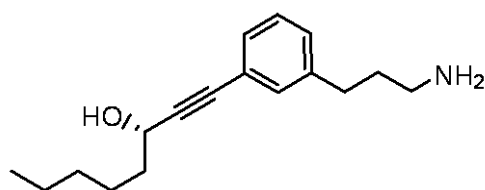
10

【0449】

（例14）

（S）-1-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）オクト-1-イン-3-オールの調製

【化58】



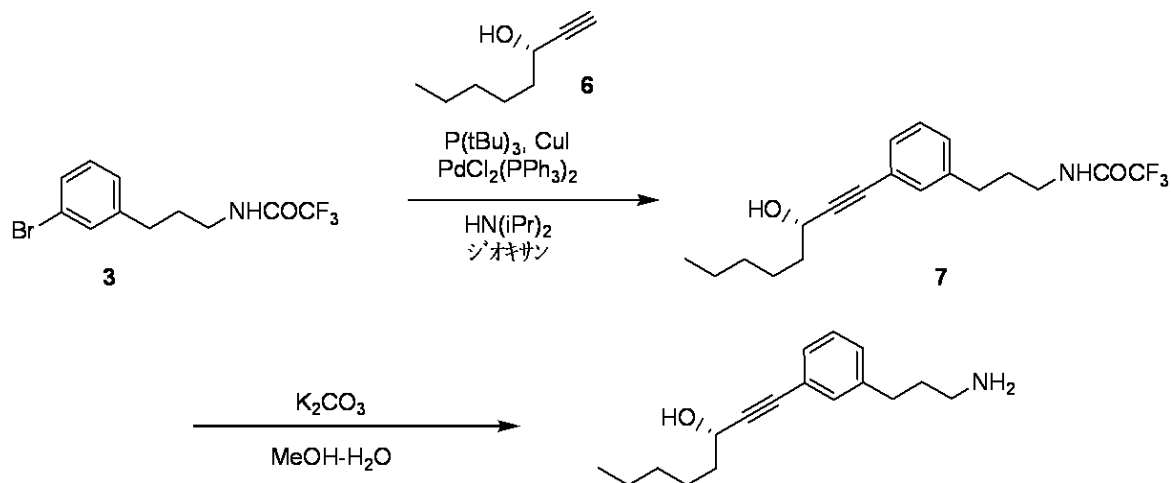
20

【0450】

（S）-1-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）オクト-1-イン-3-オールをスキーム2で示した方法に従って調製した。

スキーム2

【化59】



30

40

【0451】

ステップ1：オープン乾燥フラスコにN-（3-（3-ブロモフェニル）プロピル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（3）（0.507 g、1.63 mmol）、（R）-オクチン-3-オール（6）（0.33 mL、2.26 mmol）、CuI（0.0090 g、0.047 mmol）、PdCl₂（PPh₃）₂（0.0430 g、0.06 mmol）、ジイソプロピルアミン（0.34 mL、2.4 mmol）及び無水ジオキサン（2 mL）を装入した。フラスコを真空下、次いでアルゴン下に3回交互に置いた。P（^tBu）₃（0.1 mL、ジオキサン中1.0 Mの溶液、0.1 mmol）を加え、フラスコを真空下、次いでアルゴン下に再び置いた。混合物を45℃においてアルゴン下で17時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、セライト及びシリカゲルの小

50

パッドに通して濾過し、減圧濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（20から80%のEtOAcヘキサン勾配）で精製することによりアルキン7を茶色の油0.215 g、37%）として得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.28 (m, 4H), 5.37 (d, J = 5.7, 1H), 4.39 (dt, J = 6.4, 5.7 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0452】

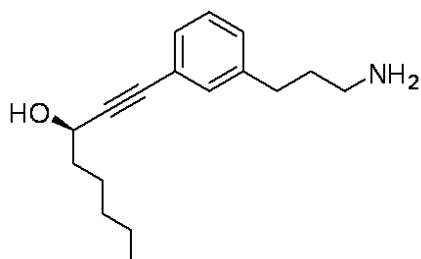
ステップ2：アルキン7（0.206 g、0.58 mmol）をMeOH（15 mL）に溶解した。H₂O（1.5 mL）及びK₂CO₃（0.200 g、1.45 mmol）を加え、混合物を室温で30時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を約10% MeOH-EtOAcに溶解させ、Na₂SO₄で乾燥し、綿プラグを通して濾過し、次いで減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（90から100% EtOAcヘキサン；次いでMeOH-EtOAc中10% 7MのNH₃）で精製することにより例14を明るい黄色の油（0.154 g、定量的）として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.16-7.26 (m, 4H), 4.49 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61-2.67 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ESI MS m/z 242.27[M+H-H₂O]⁺.

【0453】

（例15）

(R)-1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)オクト-1-イン-3-オール
の調製

【化60】



【0454】

(R)-1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)オクト-1-イン-3-オールを例14で使用した方法に従って調製した。

【0455】

ステップ1：(R)-オクト-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることにより(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシオクト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量（0.292 g、41%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 5.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16-1.65 (m, 8H), 0.86 (m, 3H).

【0456】

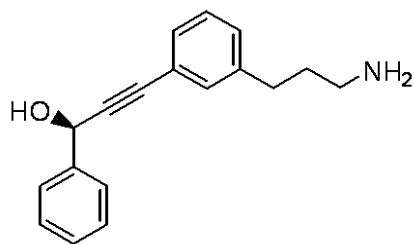
ステップ2：生成物をフラッシュクロマトグラフィー（72：8：20から90：10：0のEtOAc/7MのNH₃（MeOH/ヘキサン中）勾配）で精製した以外は例2に記載の手順に従って(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシオクト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例15を明るい黄色の油として得た。収量（0.119 g、56%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16-7.27 (m, 4H), 5.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 5.2, 6.4 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t 不明瞭, J = 6.8 Hz, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.25-1.43 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0457】

(例16)

(R)-3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イノールの調製

【化61】



10

【0458】

(R)-3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イノールを例15に記載の方法に従って調製した。

【0459】

ステップ1: N-(3-(3-ブロモフェニル)プロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3)を(S)-3-フェニルプロピン-3-オールとカップリングさせることにより(R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油(0.202g; アルキンダイマーが混入している)として得た。生成物を精製することなく次の合成ステップで使用した。

20

【0460】

ステップ2: (R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィーで精製することにより例16を黄色の油として得た。収量(0.079g, 53%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.59-2.65 (m, 4H), 1.75 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H). ESI MS m/z 266.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

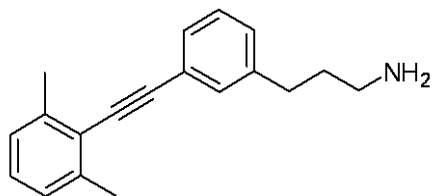
30

【0461】

(例17)

3-(3-(2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化62】



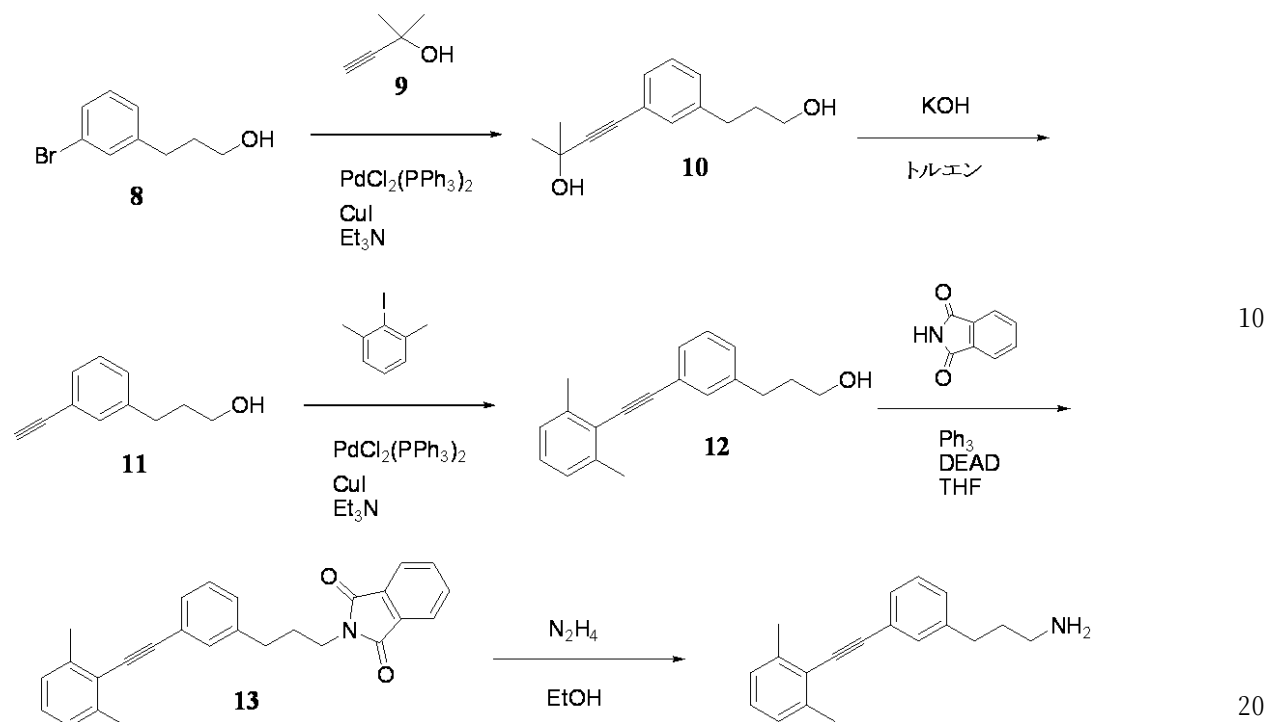
40

【0462】

3-(3-(2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンをスキーム3で示した方法に従って調製した。

スキーム3

【化 6 3】



【0 4 6 3】

ステップ1：3-(3-ブロモフェニル)プロパン-1-オール(8)(0.95g、4.5mmol)及び2-メチル-3-ブチン-2-オール(9)(1.6mL、16mmol)のトリエチルアミン(25mL)脱ガス溶液に $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.095g、0.14mmol)及び CuI (0.027g、0.14mmol)を加えた。得られた混合物を脱ガスし、アルゴン下において70℃で15時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、 EtOAc (50mL)で希釈した。溶液を濾紙で濾過し、水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(10から100%の EtOAc -ヘキサン勾配)で精製することにより4-(3-(3-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オール(10)を明るい茶色の油として得た：収量(0.78g、80%)： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.18 (m, 4H), 5.46 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.38 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

【0 4 6 4】

ステップ2：4-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オール(10)(0.750g、3.4mmol)のトルエン(50mL)溶液に粉末 KOH (0.390g、7mmol)を加えた。得られた混合物を45分間加熱還流し、10~15mLに減圧濃縮し、 EtOAc (100mL)で希釈した。溶液を水(2×100mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーで精製することにより3-(3-エチニルフェニル)プロパン-1-オール(11)を明るい茶色の油として得た。収量(0.272g、49%)： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.32 (m, 4H), 4.49 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.39 (dt, $J = 6.4, 5.6$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H).

【0 4 6 5】

ステップ3：3-(3-エチニルフェニル)プロパン-1-オール(11)(0.270g、1.7mmol)及び2-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン(0.392g、1.7mmol)のトリエチルアミン(10mL)脱ガス溶液に $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

(0.036 g、0.05 mmol) 及び CuI (0.010 g、0.05 mmol) を加えた。得られた混合物を脱ガスし、アルゴン下において 70℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈した。溶液を濾紙で濾過し、水 (2 × 20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (7 から 60% の EtOAc-ヘキサン勾配) で精製することにより (3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オール (12) を明るい茶色の油として得た。収量 (0.085 g、19%)。この物質をさらに精製することなく次の合成ステップで用いた。

【0466】

ステップ 4: トリフェニルホスフィン (0.087 g、0.33 mmol)、フタルイミド (0.049 g、0.33 mmol)、及び (3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オール (12) (0.085 g、0.32 mmol) を無水 THF (3 mL) にアルゴン下で溶解し、溶液を氷浴で冷却した。アゾジカルボン酸ジエチル (0.052 mL、0.33 mmol) を迅速に攪拌しながら滴下し、得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (6 から 60% の EtOAc-ヘキサン勾配) で精製することにより 2-(3-((3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (13) を白色の固体として得た。収量 (0.095 g、75%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82-7.89 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.13-7.35 (m, 6H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H), 1.90-1.97 (m, 2H).

【0467】

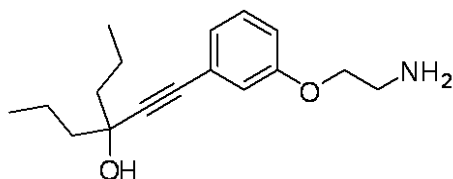
ステップ 5: 2-(3-((3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (13) (0.094 g、0.24 mmol) 及びヒドラジン水和物 (0.038 g、0.75 mmol) の乾燥 EtOH (5 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。追加のヒドラジン水和物 (0.038 g、0.75 mmol) を加え、加熱をさらに 4 時間続けた。溶媒を減圧除去し、残渣をヘキサン及び Na₂SO₄ 水溶液の混合物中で超音波処理した。セライトを通して混合物を濾過し、ヘキサンで洗浄した。有機層を減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10:1:9 の EtOAc/7 M の NH₃ (MeOH/ヘキサン中)) で精製することにより 3-((3-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミン) を無色の油として得た。収量 (0.015 g、25%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.39 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 3H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.40 (br s, 2H).

【0468】

(例 18)

4-((3-((2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール)の調製

【化 64】



【0469】

4-((3-((2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール)をスキーム 4 で示した方法に従って調製した。

スキーム 4

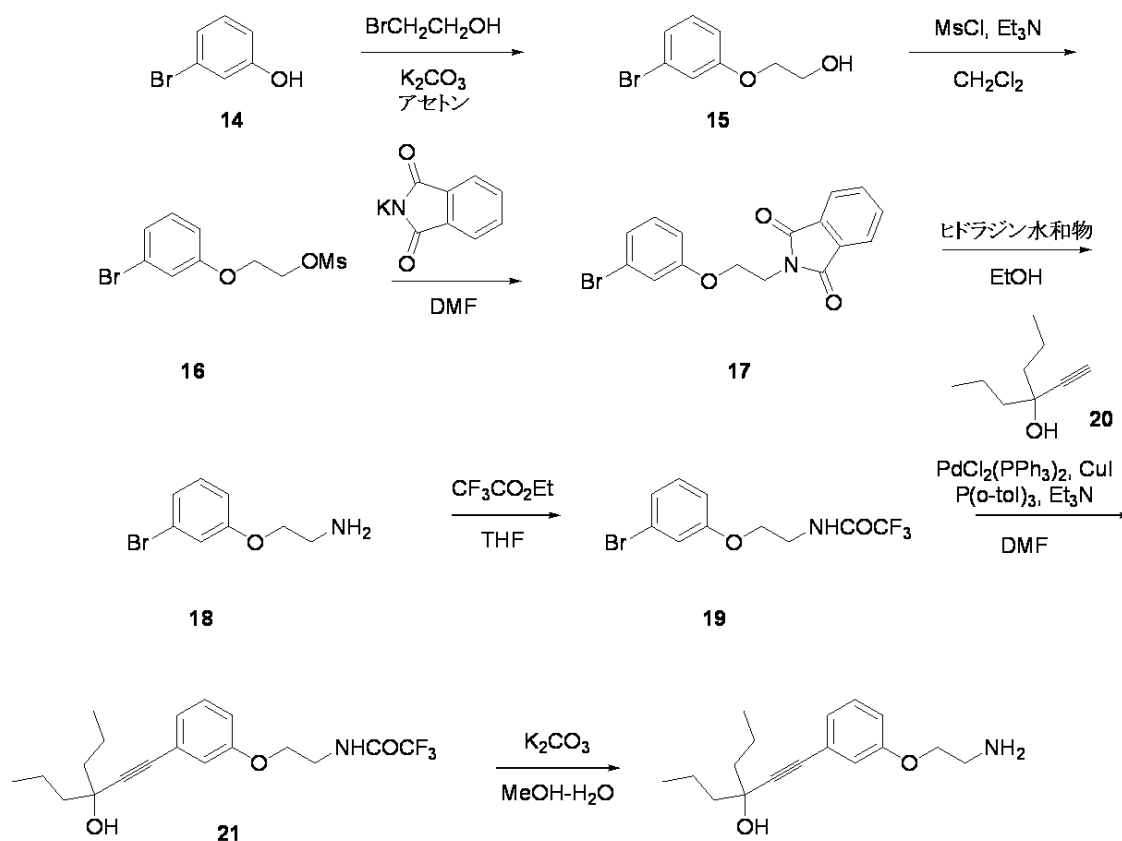
10

20

30

40

【化 6 5】



10

20

【0470】

ステップ1：3-ブロモフェノール（14）（36.38 g、210.3 mmol）のアセトン（175 mL）溶液に K_2CO_3 （0.033 g、237 mmol）及び2-ブロモエタノール（20 mL、283.3 mmol）を加えた。混合物を4日間アルゴン下で加熱還流し、次いで室温に冷却した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル（150 mL）に溶解させ、水（100 mL）、NaOH水溶液（10%、100 mL、3×50 mL、5%、200 mL）、水（100 mL）、及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮して、2-（3-ブロモフェノキシ）エタノール（15）を明るい茶色の油として得た。収量（21.07 g、46%）： ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.85 (ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.11 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H).

30

【0471】

ステップ2：無水 CH_2Cl_2 （120 mL）中の2-（3-ブロモフェノキシ）エタノール（15）（16.06 g、74.0 mmol）及びトリエチルアミン（9.12 g、90.13 mL）の氷冷混合物にニートな塩化メタンスルホン（6 mL、77.2 mmol）をアルゴン下でゆっくりと加え、反応混合物を0℃で15分間攪拌した。添加完了後、沈殿が形成した。混合物を減圧濃縮し、残渣をEtOAcに溶解させ、水で2回、ブラインで1回洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮した。メタンスルホン酸2-（3-ブロモフェノキシ）エチル（16）を茶色の油として単離し、さらに精製することなく次の合成ステップで使用した。収量（21.32 g、98%）： ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.39 (ddd, $J = 7.6, 2.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.08 (s, 3H).

40

【0472】

ステップ3：メシレート16（24.05 g、81.5 mmol）の無水DMF（160 mL）溶液にカリウムフタルイミド（15.53 g、83.8 mmol）を加え、反応

50

混合物を60℃で14時間攪拌した。室温まで冷却後、混合物を減圧濃縮した。残渣をヘキサン-EtOAc(7:1、150mL)及び水(150mL)で希釈し、混合物を分離漏斗で振とうした。沈殿が形成し、これを濾別し、水及びヘキサンで過度に洗浄し、次いで真空乾燥してN-(2-(3-ブロモフェノキシ)エチル)フタルイミド(17)を白色の綿毛状結晶(22.05g、78%)として得た。濾液の有機層を減圧濃縮し、残渣を10%EtOAc-ヘキサンに懸濁させた。溶液を水で洗浄し、沈殿を濾集し、水、次いでヘキサンで洗浄し、真空乾燥して追加のフタルイミド17(5.65g)を得た。合わせた収量(21.18g、98%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.80 (ddd, J = 8.0, 2.5及び1.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

10

【0473】

ステップ4: フタルイミド17(22.82g、65.9mmol)の無水EtOH(200mL)懸濁液にヒドラジン水和物(6mL、123.7mmol)を加え、反応混合物をアルゴン下において1.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をヘキサン(100mL)に再懸濁させ、混合物を濾過した。濾液を減圧濃縮し、次いでEtOH、次にトルエンから濃縮乾燥してアミン18を粘稠な黄色の油として得た。収量(10.63g、75%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06-7.15 (m, 3H), 6.84 (ddd, J = 8.0, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 2H).

20

【0474】

ステップ5: アミン18(10.63g、49.2mmol)の無水THF(80mL)溶液にトリフルオロ酢酸エチル(12mL、100.6mmol)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣を50%EtOAc-ヘキサンに溶解させた。溶液をシリカゲルの層を通して濾過し、50%EtOAc-ヘキサンで溶離した。減圧濃縮することにより臭化物19を淡黄色の油として得、これを放置して結晶化させて明るい黄色の固体とした。収量(13.69g、89%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 6.83 (ddd, J = 7.6, 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 5.5 Hz, 2H).

30

【0475】

ステップ6: 20時間反応させた以外は例1に記載の手順に従って臭化物19をアルキノール20とカップリングさせることによりアルキン21を黄色の油として得た。収量(0.89g、73%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 5.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.57-1.61 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

【0476】

ステップ7: 5当量の K_2CO_3 で室温において7時間反応させることを除いて例1に記載の手順に従ってアルキン21を脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(9:1のEtOAc:(MeOH中7Mのアモニア))で精製することにより例18のトリフルオロアセテートをクリーム色の固体として得た。収量(5g、76%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.42-1.60 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.28, 130.47, 124.49, 124.26, 117, 34, 115.80, 94.78, 83, 15, 71.03, 70.26, 44.86, 41.60, 17.96, 15.01. ESI MS m/z 276.39[M+H] $^+$, 258.38[M+H-H $_2$ O] $^+$.

40

【0477】

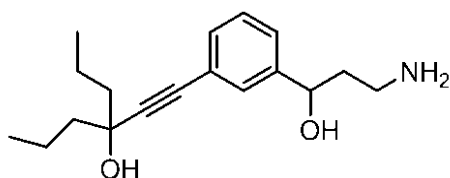
(例19)

4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルヘプタン

50

－ 4 － オールの調製

【化 6 6】

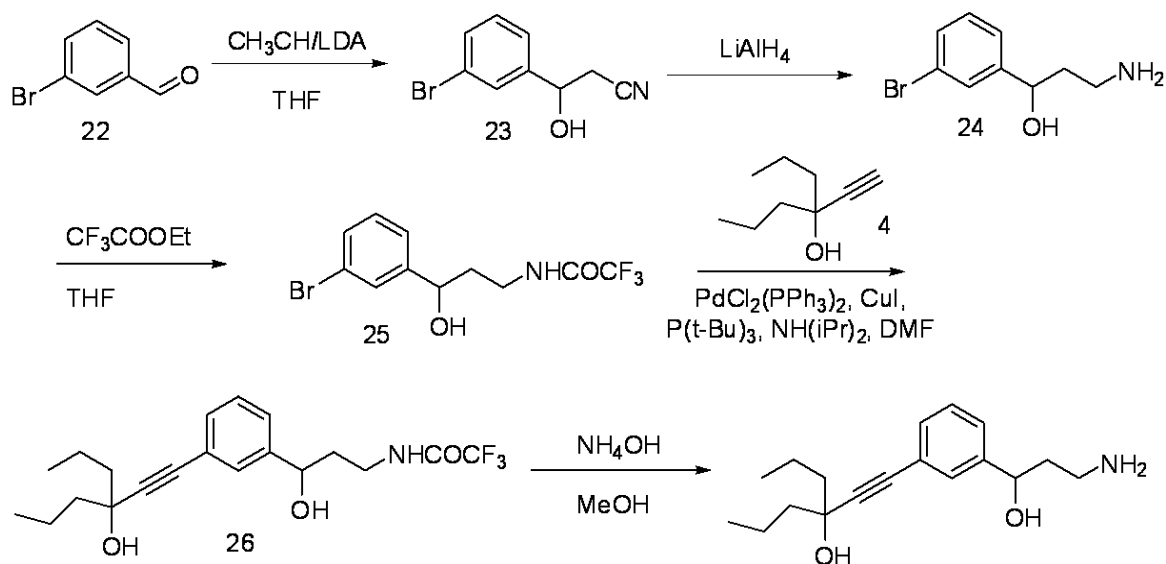


【 0 4 7 8 】

4-((3-((3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン
－ 4 － オールをスキーム 5 で示した方法に従って調製した。

スキーム 5

【化 6 7】



【 0 4 7 9 】

ステップ 1：アセトニトリル（1.05 mL、20 mmol）の無水 THF（25 mL）
－ 78℃ 溶液にアルゴン下においてリチウムジイソプロピルアミド（11 mL の THF
中 2 M の溶液、22 mmol）を滴下した。得られた混合物を－78℃で15分間攪拌し
た。3-ブロモベンズアルデヒド（22）（2.78 g、15 mmol）の無水 THF（
10 mL）溶液を滴下した。反応混合物を室温まで加温させ、次いで減圧濃縮し、EtO
Ac（75 mL）で希釈した。溶液を水（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し
、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（20 から 10
0% の EtOAc－ヘキサン勾配）で精製することにより 3-（3-ブロモフェニル）－
3-ヒドロキシプロパンニトリル（23）を明るい黄色の油として得た。収量（2.75
g、81%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.60（t, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.46（ddd, J
= 7.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H）, 7.40（dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H）, 7.31（t, J = 7.6 Hz, 1
H）, 6.05（d, J = 4.8 Hz, 1H）, 4.87-4.92（m, 1H）, 2.94-2.80（m, 2H）。

【 0 4 8 0 】

ステップ 2：3-（3-ブロモフェニル）－3-ヒドロキシプロパンニトリル（23）
（2.70 g、11.9 mmol）の無水 THF（20 mL）氷冷溶液にアルゴン下で L
i A l H₄ の THF 溶液（11.9 mL の THF 中 2 M の溶液、23.8 mmol）を加
えた。混合物を 0℃で45分間攪拌し、エーテル（50 mL）で希釈し、飽和 Na₂SO
₄ 水溶液（およそ 2 mL）を滴下することによりクエンチした。MgSO₄で乾燥後、溶
液を濾過し、減圧濃縮して、アミン 24 を明るい緑色の油として得た。収量（2.30 g
、84%）。この物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR（400

MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.61 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H).

【0481】

ステップ3: 3-アミノ-1-(3-ブロモフェニル)プロパン-1-オール(24)(2.30g、10mmol)の無水THF(20mL)溶液にトリフルオロ酢酸エチル(4.0mL、33.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(10から70%のEtOAc-ヘキサン勾配)で精製することによりN-(3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(25)を約15%の2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アセトアミドを含有する油として得た。収量(1.96g、60%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.46 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H).

10

【0482】

ステップ4: 例15に記載の方法に従ってN-(3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(25)(1.95g、6mmol)を4-エチニルヘプタン-4-オール(20)とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド(26)を明るい茶色の油として得た。収量(0.87g、37%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (dt, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.25 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80 (五重線, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.44-1.63 (m, 8H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

20

【0483】

ステップ5: 例2に記載の方法に従って2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド(26)を脱保護することにより例19を得た。収量(0.303g、47%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.32 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H).

30

【0484】

別法として、以下の試薬及び条件を使用して例19を調製することができる。

【0485】

ステップ1: カリウムtert-ブトキシドの冷却(-50°C)攪拌溶液(1M/THF、703mL、703mmol)にアルゴン下において CH_3CN (27.73g、675.6mmol)をシリンジを介して5分間加え、反応混合物を-50°Cで30分間攪拌した。次いで3-ブロモベンズアルデヒド(22)(100g、540.5mmol)の溶液を5分間加えた。反応混合物を30分間-50°Cで攪拌し、室温まで加温させた。 NH_4Cl 水溶液(25%、250mL)を加え、混合物を攪拌し、層を分離させた。有機層を飽和ブライン(200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣を終夜真空乾燥してヒドロキシニトリル23を淡黄色の油として得た。収量(117.6g、96%)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.6, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.94-2.80 (m, 2H).

40

【0486】

ステップ2: 3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリル(23)(117.5g、519.8mmol)の無水THF(300mL)溶液にアルゴン下においてボラン-硫化メチル(68mL、675.7mmol)を30分間滴下漏斗を介してゆっくりと加えた。反応混合物を2.5時間還流沸騰させ、室温まで冷却させた。 HCl 溶液(EtOH中1.25M、350mL)をゆっくりと30分間加え、混合物を減圧

50

濃縮した。水（400 mL）を加え、次いで混合物のpHをNaOH水溶液（50重量%）で12に調整した。生成物をCH₂Cl₂（500 mL）で抽出し、抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮してヒドロキシアミン24を無色の油として得た。収量（104 g、87%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 4.66 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.8 Hz, 2H)。

【0487】

ステップ3：3-アミノ-1-（3-ブロモフェニル）プロパン-1-オール（24）（40 g、173.8 mmol）のMTBE（250 mL）冷却（0℃）溶液にトリフルオロ酢酸エチル（28 mL、234.7 mmol）を7分間かけて加え、反応混合物を室温で50分間攪拌した。減圧濃縮することによりトリフルオロアセトアミド25を無色の油として得た。収量（55.35 g、98%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.33 (s, 1H), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 5.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H)。

【0488】

ステップ4：例1に記載の方法に従ってN-（3-（3-ブロモフェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（25）（55.35 g、169.7 mmol）を4-エチニルヘプタン-4-オール（20）（30.13 g、214.9 mmol）とカップリングさせることにより粗製2, 2, 2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミド（26）を茶色の油として得、これを追加の精製なしで次のステップで使用した。収量（90.32 g、定量的）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.35 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 5.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.59 (dt, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 3.25 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 (五重線, J = 8.0 Hz, 2H), 1.44-1.63 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0489】

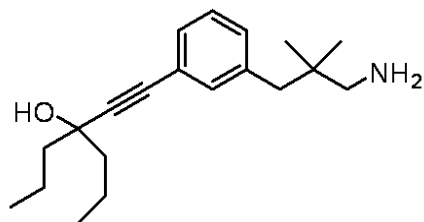
ステップ5：例14に記載の方法に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミド（26）を脱保護することにより、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで2回精製後（第1のクロマトグラフィー：EtOAc、次いでCH₂Cl₂中10%7NのNH₃/MeOH；第2：CH₂Cl₂中8%7NのNH₃/MeOH）に例19を得た。収量（29.97 g、60%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.16-7.32 (m, 4H), 5.13 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 12H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 6H)。

【0490】

（例20）

4-（（3-（3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールの調製

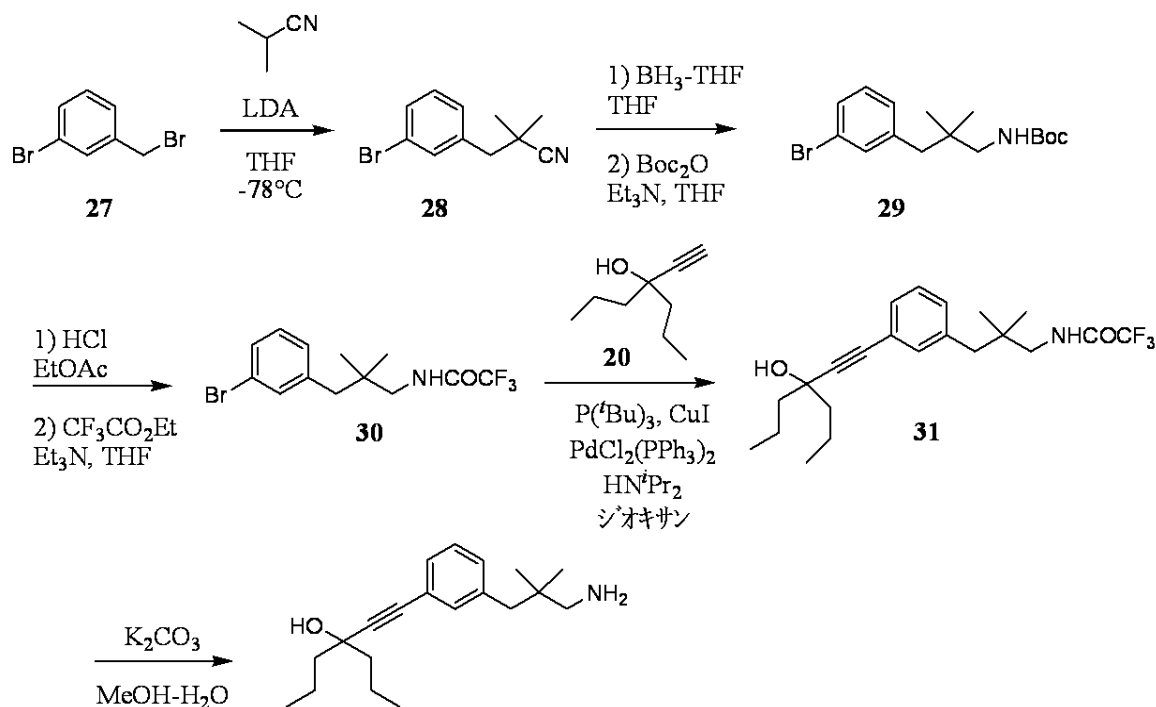
【化68】



【0491】

4-（（3-（3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル）フェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールをスキーム6で示した方法に従って調製した。

スキーム 6
【化 6 9】



【0 4 9 2】

ステップ 1：オープン乾燥フラスコにアルゴン下でイソブチロニトリル（2.15 mL、24.0 mmol）及び無水 THF（60 mL）を装入し、 -78°C に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド（12 mL のヘプタン / THF / エチルベンゼン中の 2.0 M の溶液、24 mmol）の溶液を部分量で 20 分間加え、次いで反応を 25 分間攪拌した。臭化 3-ブロモベンジル（27）（3.98 g、15.92 mmol）を加え、冷浴を除去した。さらに 2 時間攪拌後、水をゆっくり加えて反応をクエンチし、次いで EtOAc を加えた。水層を塩化ナトリウムで部分的に飽和させた。層を分離させ、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して、ニトリル 28 をオレンジ色の油として得、これをその後固化させた（4.16 g、定量的収量）。この物質をさらに精製することなく次の合成ステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.45 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

【0 4 9 3】

ステップ 2：粗製 3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル（28）（3.0 g、12.6 mmol）の無水 THF（20 mL）の氷冷混合物に BH_3 -THF（20 mL の THF 中 1 M の溶液、20 mmol）をゆっくりと加えた。反応をゆっくりと加温させ、19 時間攪拌した。6 M の HCl を滴下することにより反応をクエンチし、次いで 1.5 時間攪拌した。揮発性物質を減圧除去した。水層をジエチルエーテルで 2 回抽出し、次いで EtOAc を加え、混合物を 5 M の KOH 水溶液で塩基性にした。層を分離させ、水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して 3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを明るい黄色の油（2.3 g）として得た。この物質をさらに精製することなく次のステップで用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 0.84 (s, 6H).

【0 4 9 4】

ステップ 3：粗製 3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン（2.3 g）を THF（40 mL）に溶解させた。二炭酸ジ-tert-ブチル（2.

10

20

30

40

50

3 g、10.5 mmol)、次いでトリエチルアミン (2.8 mL、20.1 mmol) を加え、混合物を1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0~35%のEtOAc-ヘキサン勾配) で精製することにより臭化アリール29を無色の油として得た。収量 (3.3 g、77%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 2.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.85 (s, 6H).

【0495】

ステップ4: tert-ブチル3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバメート (29) (3.2 g、9.35 mmol) をEtOAc (55 mL) に溶解させ、HCl-EtOAc (約4.2 M、20 mL、84 mmol) の溶液を加えた。反応を針で通気し、室温で2.5時間攪拌した。次いで反応をヘキサンで希釈し、フリットガラス漏斗で白色の固体を集めた。母液を減圧濃縮し、約5~10% EtOAc-ヘキサンに懸濁させ、白色の固体を集め、最初のバッチと合わせた。固体を真空オーブンで室温で終夜乾燥して純粋な3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (1.52 g) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (br s, 2H), 7.37 (dq, J = 1.2及び8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 2.83-2.84 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.09 (s, 6H).

【0496】

ステップ5: 3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (1.52 g、5.45 mmol) を無水THF (50 mL) に溶解させた。Et₃N (1.5 mL、10.76 mmol) をゆっくりと加えて白色のスラリーを生成した。トリフルオロ酢酸エチル (2 mL、16.8 mmol) を加え、混合物を室温で15.5時間攪拌した。追加のトリフルオロ酢酸エチル (約0.75 mL、6.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.75 mL、5.4 mmol) を加え、混合物を4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。生成物をEtOAcに溶解させ、溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (2回) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮してN-(3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピル)-2,2-トリフルオロアセトアミド (30) を黄色の油として得た。収量 (1.84 g、58%、2ステップの収量) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 0.93 (s, 6H).

【0497】

ステップ6: 例15に記載の方法に従ってN-(3-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピル)-2,2-トリフルオロアセトアミド (30) (0.489 g、1.45 mmol) を4-エチニルヘプタン-4-オール (20) (0.28 g、2.0 mmol) とカップリングさせ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0から50%のEtOAc-ヘキサン勾配) で精製することにより2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-2,2-ジメチルプロピル)アセトアミド (31) を黄色の油として得た。収量 (0.350 g、61%) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20-7.25 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (s, 6H).

【0498】

ステップ7: 例1に記載の方法に従って2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-2,2-ジメチルプロピル)アセトアミド (31) (0.345 g、0.87 mmol) を脱保護し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー (90から100% EtOAc-ヘキサン、次いでMeOH-EtOAc中10% 3.5 MのNH₃) で精製することにより例20を油として、

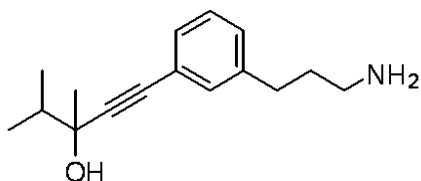
回収した出発物質と共に得た。収量（収量 0.0847 g、32%）：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.19-7.24 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.56-1.72 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.85 (s, 6H).

【0499】

（例 21）

1-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）-3,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールの調製

【化 70】



10

【0500】

1-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）-3,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールを例 1 で使用した方法に従って調製した。

【0501】

ステップ 1：3,4-ジメチルペント-1-イン-3-オールを臭化物 3 とカップリングさせることにより 2,2,2-トリフルオロ-N-（3-（3-（3-ヒドロキシ-3,4-ジメチルペント-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを琥珀色の油として得た。収量（0.98 g、89%）：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

20

【0502】

ステップ 2：2,2,2-トリフルオロ-N-（3-（3-（3-ヒドロキシ-3,4-ジメチルペント-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを脱保護することにより例 21 を黄色の油として得た。収量（0.456 g、65%）：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 1.85 (五重線, J = 6.8 Hz, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

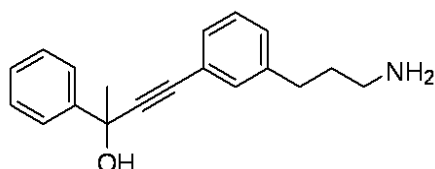
30

【0503】

（例 22）

4-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）-2-フェニルブト-3-イン-2-オールの調製

【化 71】



40

【0504】

1-（（4-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）-2-フェニルブト-3-イン-2-オール）を例 7 に記載の方法に従って調製した。

【0505】

ステップ 1：2-フェニルブト-3-イン-2-オールを臭化物 3 とカップリングさせることにより 2,2,2-トリフルオロ-N-（3-（3-（3-ヒドロキシ-3-フェニルブト-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (br s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (s

50

, 3H).

【0506】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例22を黄色の油として得た。収量(0.122 g, 27%, 2ステップ): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60-7.63 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 7H), 6.16 (br s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.34 (br s, 2H).

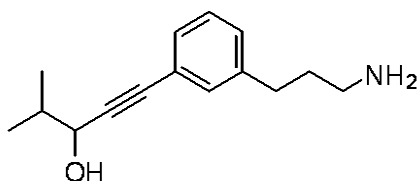
【0507】

(例23)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オール

の調製

【化72】



【0508】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オールを例7に記載の方法に従って調製した。

【0509】

ステップ1: 4-メチルペント-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをアルキンダイマーが混入した黄色の油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.18-7.29 (m, 4H), 5.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.16 (dt, J = 6.8, 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0510】

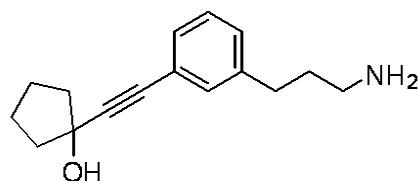
ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例23を黄色の油として得た。収量(10.174 g, 47%, 2ステップ): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15-7.27 (m, 4H), 4.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0511】

(例24)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノールの調製

【化73】



【0512】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノールを例7で使用した方法に従って調製した。

【0513】

10

20

30

40

50

ステップ1：1-エチニルシクロペンタノールを臭化物3とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得、これを精製することなく次のステップで使用した：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 8H).

【0514】

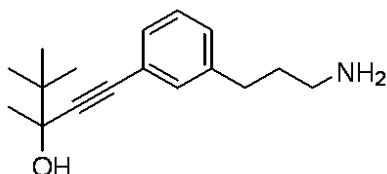
ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例24を黄色の油として得た。収量(0.478 g、62%、2ステップで)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14-7.34 (m, 4H), 2.59-2.64 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 4H), 1.71-1.87 (m, 6H).

【0515】

(例25)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3, 4, 4-トリメチルペント-1-イン-3-オール

【化74】



【0516】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3, 4, 4-トリメチルペント-1-イン-3-オールを例1に記載の方法に従って調製した。

【0517】

ステップ1：3, 4, 4-トリメチルペント-1-イン-3-オールを臭化物3とDMF及びトリエチルアミンの1：1の混合物中でカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3, 4, 4-トリメチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをオレンジ色の油として得た。収量(0.84 g、73%)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.25 (m, 4H), 3.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.86 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.09 (br s, 9H).

【0518】

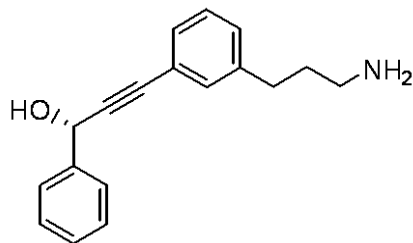
ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3, 4, 4-トリメチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例25を黄色の油として得た。収量(0.493 g、83%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15-7.24 (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

【0519】

(例26)

(S)-3-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-1-フェニルプロプ-2-イン-1-オール

【化 7 5】



【0 5 2 0】

(S) - 3 - (3 - (3 - アミノプロピル) フェニル) - 1 - フェニルプロプ - 2 - イン - 1 - オールを例 1 に記載の方法に従って調製した。 10

【0 5 2 1】

ステップ 1 : (R) - 1 - フェニルプロプ - 2 - イン - 1 - オールを臭化物 3 とカップリングさせることにより (S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロプ - 1 - イニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを琥珀色の油として得た。収量 (0. 7 3 g、6 2 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57-7.59 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 7H), 5.60 (s, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H)

【0 5 2 2】

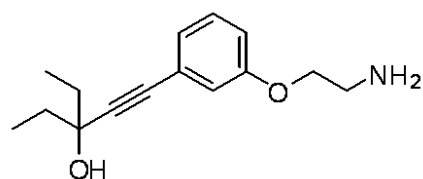
ステップ 2 : (S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロプ - 1 - イニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを脱保護することにより例 2 6 を淡黄色の油として得た。収量 (0. 2 3 9 g、3 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.59 (m, 1H), 7.16-7.39 (m, 8H), 5.60 (s, 1H), 2.58-2.62 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 2H). 20

【0 5 2 3】

(例 2 7)

1 - (3 - (2 - アミノエトキシ) フェニル) - 3 - エチルペント - 1 - イン - 3 - オールの調製

【化 7 6】



【0 5 2 4】

1 - (3 - (2 - アミノエトキシ) フェニル) - 3 - エチルペント - 1 - イン - 3 - オールを例 1 8 に記載の方法に従って調製した。

【0 5 2 5】

ステップ 1 : 2 0 時間反応させた以外は例 1 8 に記載の方法に従って 3 - エチルペント - 1 - イン - 3 - オールを臭化物 1 9 とカップリングさせることにより N - (2 - (3 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペント - 1 - イニル) フェノキシ) エチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを茶色の油として得た。収量 (0. 5 2 g、6 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (dt, J = 5.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 6H). 40

【0 5 2 6】

ステップ 2 : N - (2 - (3 - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシペント - 1 - イニル) フェノキシ) エチル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 50

27を油として得、これを放置して固化させた。収量(0.243 g、65%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.54-1.65 (m, 4H), 1.47 (br s, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.28, 130.47, 124.48, 124.29, 117.37, 115.86, 94.28, 83.34, 71.22, 71.04, 41.60, 34.71, 9.40. ESI MS m/z 248.35[M+H]⁺, 230.32[M+H-H₂O]⁺.

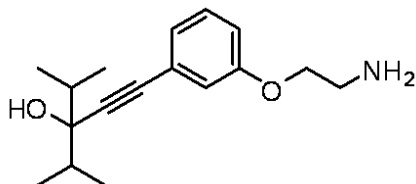
【0527】

(例28)

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペンタ-1-イン-3-オールの調製

10

【化77】



【0528】

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペンタ-1-イン-3-オールを例18で使用した方法に従って調製した。

20

【0529】

ステップ1：20時間反応させた以外は例18に記載の方法に従って3-イソプロピル-4-メチルペンタ-1-イン-3-オールを臭化物19とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-メチルペンタ-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを油として得、これを放置して固化させた。収量(0.94 g、46%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (dt, J = 5.1 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

30

【0530】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-メチルペンタ-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例28を白色の固体として得た。収量(0.529 g、76%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.87-6.88 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (br s, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.29, 130.48, 124.58, 124.32, 117.46, 115.72, 92.60, 84.54, 76.74, 71.04, 41.62, 34.95, 18.98, 17.21. ESI MS m/z 276.39[M+H]⁺, 258.37[M+H-H₂O]⁺.

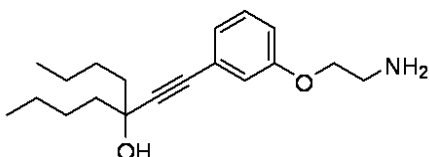
40

【0531】

(例29)

5-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ノナン-5-オールの調製

【化78】



【0532】

50

5-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ノナン-5-オールを例18に記載の方法に従って調製した。

【0533】

ステップ1：18時間反応させた以外は例18に記載の方法に従って5-エチニルノナン-5-オールを臭化物19とカップリングさせることによりN-(2-(3-(3-ブチル-3-ヒドロキシヘプト-1-イニル)フェノキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。収量(1.06g、75%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6及び1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (dt, J = 5.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.70-1.75 (m, 4H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.34-1.43 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

10

【0534】

ステップ2：N-(2-(3-(3-ブチル-3-ヒドロキシヘプト-1-イニル)フェノキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例29を油として得、これを放置して固化させた。収量(0.695g、92%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.52-1.60 (m, 6H), 1.40-1.49 (m, 4H), 1.25-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.28, 130.49, 124.50, 124.26, 117.35, 115.76, 94.87, 83.08, 71.03, 70.27, 42.19, 41.60, 26.85, 23.15, 14.74. ESI MS m/z 304.42[M+H]⁺, 286.42[M+H-H₂O]⁺.

20

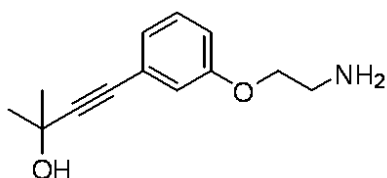
【0535】

(例30)

4-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オール

の調製

【化79】



30

【0536】

4-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-2-メチルブト-3-イン-2-オールを例18に記載の方法に従って調製した。

【0537】

ステップ1：19時間反応させた以外は例18に記載の方法に従って2-メチルブト-3-イン-2-オールを臭化物3とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを得た。収量(0.667g、70%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6及び1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 5.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.61 (s, 6H).

40

【0538】

ステップ2：2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例30を白色の固体として得た。収量(0.240g、52%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.45 (br s, 2H), 1.44 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.27, 130.45, 124.38, 124.20, 117.21, 11

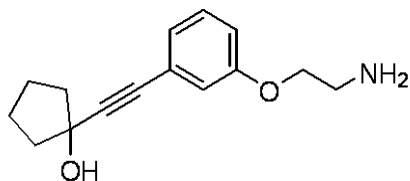
50

6.00, 96.57, 80.99, 71.03, 64.27, 41.59, 32.28. ESI MS m/z 220.31[M+H]⁺, 202.28 [M+H-H₂O]⁺; HPLC (方法A) t_R = 2.79分.

【0539】

(例31)

1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロペンタノールの調製
【化80】



10

【0540】

1-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロペンタノールを例18に記載の方法に従って調製した。

【0541】

ステップ1: 19. 5時間反応させた以外は例18に記載の方法に従って1-エチニルシクロペンタノールを臭化物19とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(1.055g, 92%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.09 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (dt, J = 5.1 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 4H), 1.76-1.93 (m, 5H).

20

【0542】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例31を油として得、これを放置して固化させた。収量(0.502g, 66%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.63-1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 159.27, 130.45, 124.50, 124.18, 117.20, 115.93, 95.65, 81.97, 73.44, 71.01, 42.66, 41.58, 23.75. ESI MS m/z 246.33[M+H]⁺, 228.30[M+H-H₂O]⁺; HPLC (方法A) t_R = 4.19分.

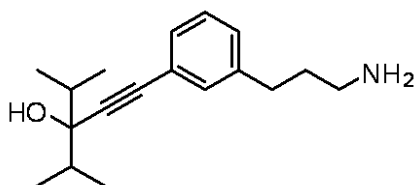
30

【0543】

(例32)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペント-1-イン-3-オールの調製

【化81】



40

【0544】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)-3-イソプロピル-4-メチルペント-1-イン-3-オールを例1で使用した方法に従って調製した。

【0545】

ステップ1: 例17に記載のカップリング方法に従って3-イソプロピル-4-メチルペント-1-イン-3-オールを臭化物3とカップリングさせることにより2, 2, 2-

50

トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-イソプロピル-4-メチルペン
ト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(1
. 375 g、66%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 7.26 (t, J =
7.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (t,
J = 8.0 Hz, 2H), 1.86 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H),
0.99 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0546】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-イ
ソプロピル-4-メチルペン-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保
護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(9:1のCH₂Cl₂:MeOH中7Mの
NH₃)により例32を透明な油として得た。収量(0.835 g、82%)：¹H NMR (
400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15-7.26 (m, 4H), 4.82 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H)
, 2.47-2.52 (m, 2H), 1.86 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H), 1.59 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H)
, 1.56 (br.s, 2H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

10

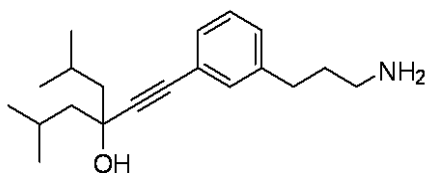
【0547】

(例33)

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2, 6-ジメチルヘプタ
ン-4-オール

【化82】

20



【0548】

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)-2, 6-ジメチルヘプタ
ン-4-オールを例32に記載の方法に従って調製した。

【0549】

ステップ1：4-エチニル-2, 6-ジメチルヘプタン-4-オールを臭化物3とカッ
プリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ
3-イソブチル-5-メチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミ
ドを淡黄色の油として得た。収量(1.25 g、63%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.28 (m, 4H), 5.02 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.
56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.75 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47-1
.56 (m, 4H), 0.86-0.98 (m, 12H)。

30

【0550】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-イ
ソブチル-5-メチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保
護することにより例33を透明な油として得た。収量(0.73 g、77%)：¹H NMR (40
0 MHz, DMSO-d₆) 7.22-7.26 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 5.04 (br s, 1H), 2.56 (t,
J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.47-1.62 (m, 6H),
0.98 (m, 6H), 0.96 (m, 6H)。

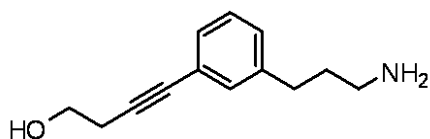
40

【0551】

(例34)

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オールの調製

【化83】



50

【0552】

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オールを例14に記載の方法に従って調製した。

【0553】

ステップ1: ブト-3-イン-1-オールを臭化物3と室温でカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(4-ヒドロキシブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(0.9 g、62%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 4.86 (br s, 1H), 3.56 (t 見かけ上, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.47-2.56 (m, 4H), 1.76 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

10

【0554】

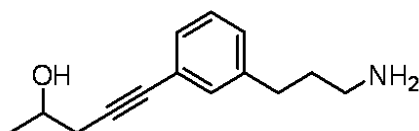
ステップ2: 生成物をフラッシュクロマトグラフィー(85:14:1の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{OH}$)で精製した以外は例2で使用した方法に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(4-ヒドロキシブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例34を透明な油として得た。収量(0.236 g、65%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.12-7.24 (m, 4H), 3.56 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.47-2.57 (m, 6H), 1.59 (五重線, $J = 6.9$ Hz, 2H).

【0555】

(例35)

5-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ペント-4-イン-2-オールの調製
【化84】

20



【0556】

5-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)ペント-4-イン-2-オールを例14及び34に記載の方法に従って調製した。

【0557】

ステップ1: ペント-4-イン-2-オールを臭化物3と室温でカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(4-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(0.95 g、63%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (br s, 1H), 7.14-7.26 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 3.81 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.76 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

30

【0558】

ステップ2: 例34に記載の方法に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(4-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例35を透明な油として得た。収量(0.34 g、94%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.25 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.11 (dt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.04 (dq, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.51-2.64 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.65 (br s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

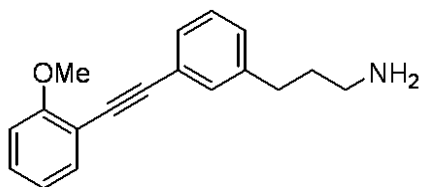
40

【0559】

(例36)

3-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 8 5】

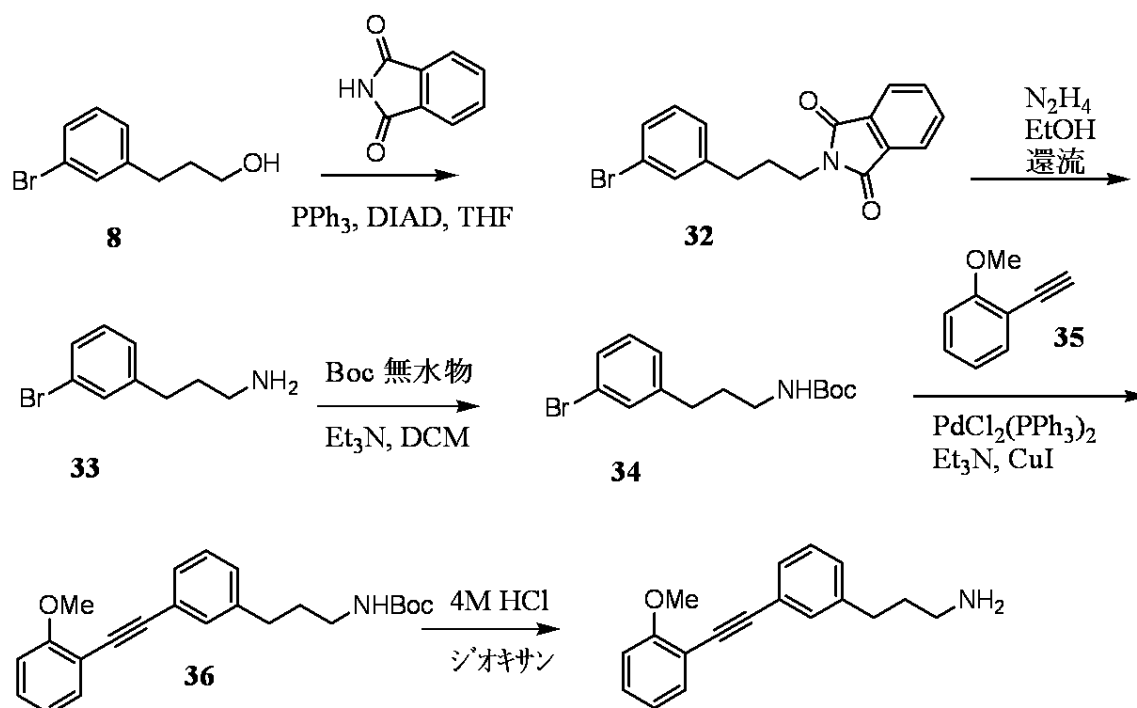


【 0 5 6 0】

3-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンをスキーム7で示した方法に従って調製した。

スキーム7

【化 8 6】



【 0 5 6 1】

ステップ1：アゾジカルボン酸ジエチルの代わりにアゾジカルボン酸ジイソプロピルを使用した以外は例17に記載の手順に従ってアルコール8をフタルイミドとカップリングさせることによりフタルイミド32を得た。収量(6.9g、50%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78-7.86 (m, 4H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.29 (dt, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H)。

【 0 5 6 2】

ステップ2：例17に記載の手順に従ってフタルイミド32を脱保護することによりアミン33を得た。収量(4.2g、97%)。

【 0 5 6 3】

ステップ3：例20に記載の手順に従ってアミン33をBoc無水物で保護することによりカルバメート34を得た。収量(5.57g、86%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.15 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.79 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【 0 5 6 4】

ステップ4：例1に記載の方法に従ってカルバメート34をアルキン35とカップリン

10

20

30

40

50

グさせることによりアルキン 36 を茶色の油として得た。収量 (0.201 g、36%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 7.2$, 2 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.91 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.55 (t 不明瞭, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.65 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

【0565】

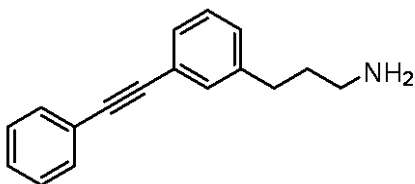
ステップ5: アルキン 36 (0.200 g、0.54 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させ、ジオキサン中の HCl (15 mL、飽和溶液) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、次いでヘキサン (25 mL $\times$ 2) で磨砕して固体を得、これをジエチルエーテルで洗浄して例 36 塩酸塩をクリーム色の固体として得た。収量 (0.127 g、76%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (br s, 3H), 7.48 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t 不明瞭, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.10 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

【0566】

(例 37)

3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 87】



【0567】

3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 36 に記載の方法に従って調製した。

【0568】

ステップ1: フェニルアセチレンを臭化物 34 とカップリングさせることにより tert-ブチル 3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.32 g、50%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 7.2$, 2 Hz, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.63 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

【0569】

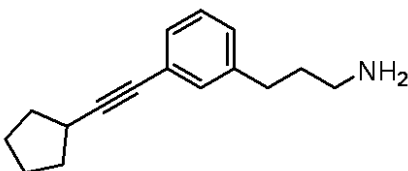
ステップ2: tert-ブチル 3-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護することにより例 37 塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た。収量 (0.19 g、73%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (br s, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.21-7.46 (m, 6H), 7.21-7.30 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H).

【0570】

(例 38)

3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 88】



10

20

30

40

50

【0571】

3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例36に記載の方法に従って調製した。

【0572】

ステップ1：エチニルシクロペンタンを臭化物34とカップリングさせることによりtert-ブチル3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.70g、84%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06-7.33 (m, 4H), 2.85 (五重線, J = 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 9H).

10

【0573】

ステップ2：分取HPLC(方法001P)による精製後、tert-ブチル3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護することにより例38トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量(0.22g、30%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (br s, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 2.85 (五重線, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (br s, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 4H).

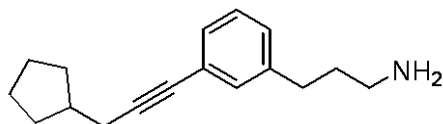
【0574】

(例39)

20

3-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化89】



【0575】

3-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例36に記載の方法に従って調製した。

30

【0576】

ステップ1：例36で使用した方法に従ってプロプ-2-イニルシクロペンタンを臭化物34とカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー(6% EtOAc-ヘキサン)で精製することによりtert-ブチル3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.70g、84%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06-7.33 (m, 4H), 2.85 (五重線, J = 7.4 Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.82 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.45 (m, 9H).

【0577】

ステップ2：tert-ブチル3-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取HPLC(方法001P)で精製することにより例39トリフルオロアセトアミドを白色の固体として得た。収量(0.4g、10%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.69 (br s, 2H), 7.14-7.34 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.22-1.40 (m, 2H).

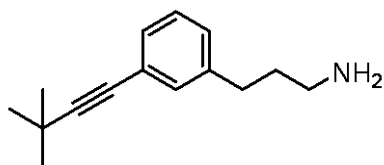
40

【0578】

(例40)

3-(3-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 9 0】



【0 5 7 9】

3-(3-(3-(3-aminopropyl)phenyl)but-1-en-1-yl)phenylpropan-1-amineを例 3 6 に記載の方法に従って調製した。

【0 5 8 0】

ステップ 1: 3, 3-ジメチルブト-1-インを臭化物 3 4 とカップリングさせることにより tert-ブチル 3-(3-(3, 3-ジメチルブト-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0. 4 3 g、5 4 %)。

【0 5 8 1】

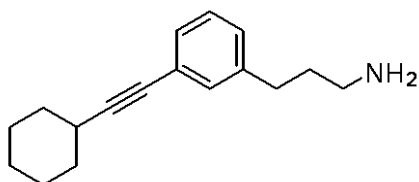
ステップ 2: 分取 H P L C (方法 0 0 1 P) による精製後、tert-ブチル 3-(3-(3, 3-ジメチルブト-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護することにより例 4 0 トリフルオロアセテートを淡黄色の固体として得た。収量 (0. 0 8 g、1 8 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (br s, 3H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).

【0 5 8 2】

(例 4 1)

3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 9 1】



【0 5 8 3】

3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 3 6 に記載の方法に従って調製した。

【0 5 8 4】

ステップ 1: 例 3 6 で使用した方法に従ってエチニルシクロヘキサンを臭化物 3 4 とカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー (5 % Et O A c -ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0. 5 0 g、5 7 %)。

【0 5 8 5】

ステップ 2: tert-ブチル 3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 H P L C (方法 0 0 1 P) で精製することにより例 4 1 トリフルオロアセテートをクリーム色の固体として得た。収量 (0. 2 1 g、4 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (br s, 3H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 1.82 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.67-1.68 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 6H).

【0 5 8 6】

(例 4 2)

3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

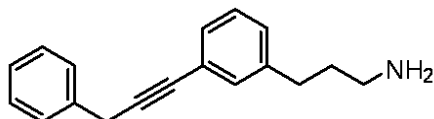
10

20

30

40

【化 9 2】



【0 5 8 7】

3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 3 6 に記載の方法に従って調製した。

【0 5 8 8】

ステップ 1: プロプ-2-イニルベンゼンを臭化物 3 4 とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0. 8 5 g、7 3 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.43 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10-7.28 (m, 5H), 4.52 (br s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

10

【0 5 8 9】

ステップ 2: *tert*-ブチル 3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法-0 0 1 P) で精製することにより例 4 2 トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量 (0. 4 5 g、5 1 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (br s, 3H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.25 -7.31 (m, 4H), 7.20-7.22 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.82 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

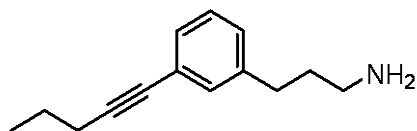
20

【0 5 9 0】

(例 4 3)

3-(3-(ペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 9 3】



30

【0 5 9 1】

3-(3-(ペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 3 6 に記載の方法に従って調製した。

【0 5 9 2】

ステップ 1: 1 ペント-1-インを臭化物 3 4 とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(ペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0. 3 5 g、5 8 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07-7.33 (m, 4H), 4.52 (br s, 1H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.79 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.64 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

40

【0 5 9 3】

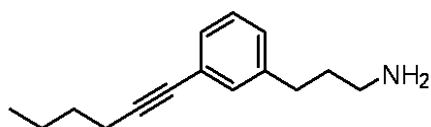
ステップ 2: *tert*-ブチル 3-(3-(ペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 0 0 1 P) で精製することにより例 4 3 トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量 (0. 1 7 g、3 2 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (br s, 3H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.82 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

【0 5 9 4】

(例 4 4)

50

3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製
【化94】



【0595】

3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例36に記載の方法に従って調製した。

【0596】

ステップ1: ヘキス-1-インを臭化物34とカップリングさせることによりtert-ブチル3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.64g, 64%)。

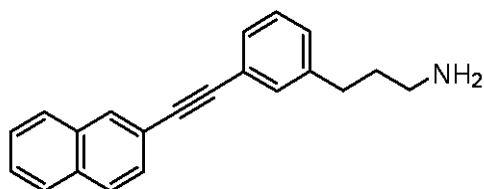
【0597】

ステップ2: tert-ブチル3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取HPLC(方法004P)で精製することにより例44塩酸塩を白色の固体として得た。収量(0.17g, 33%): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (br s, 3H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 2.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.82 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.52 (五重線, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (五重線, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

【0598】

(例45)

3-(3-(ナフタレン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製
【化95】

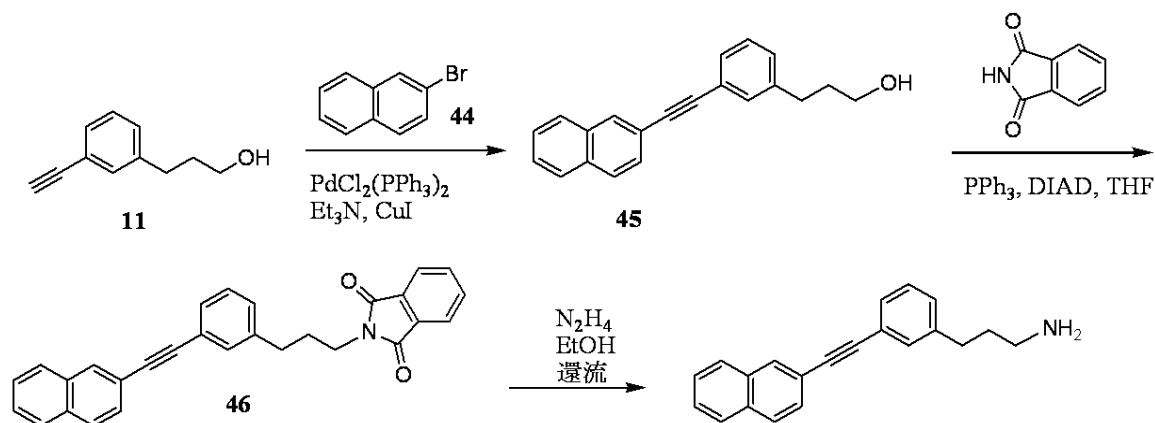


【0599】

3-(3-(ナフタレン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンをスキーム8に記載の方法に従って調製した。

スキーム8

【化96】



【0600】

ステップ1: 例17に記載の方法に従ってアルコール11を2-ブロモナフタレン(4

10

20

30

40

50

4) とカップリングさせることによりアルコール 45 を得た。収量 (0.40 g、45%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (br s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.99 (五重線, $J = 6.8$ Hz, 2H).

【0601】

ステップ 2 : 例 17 に記載の方法に従ってアルコール 45 をフタルイミドとカップリングさせることによりアルキン 46 を得た。収量 (0.40 g、80%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.76 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.09 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 2H).

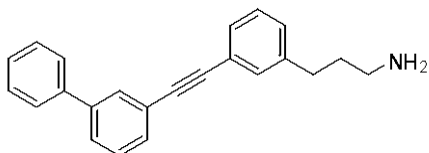
【0602】

ステップ 3 : 分取 HPLC (方法 004P) による精製後、例 17 に記載の方法に従ってアルキン 46 を脱保護することにより例 45 を白色の固体として得た。収量 (0.12 g、44%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.69 (br s, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.87 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

【0603】

(例 46)

3-(3-(ビフェニル-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製【化 97】

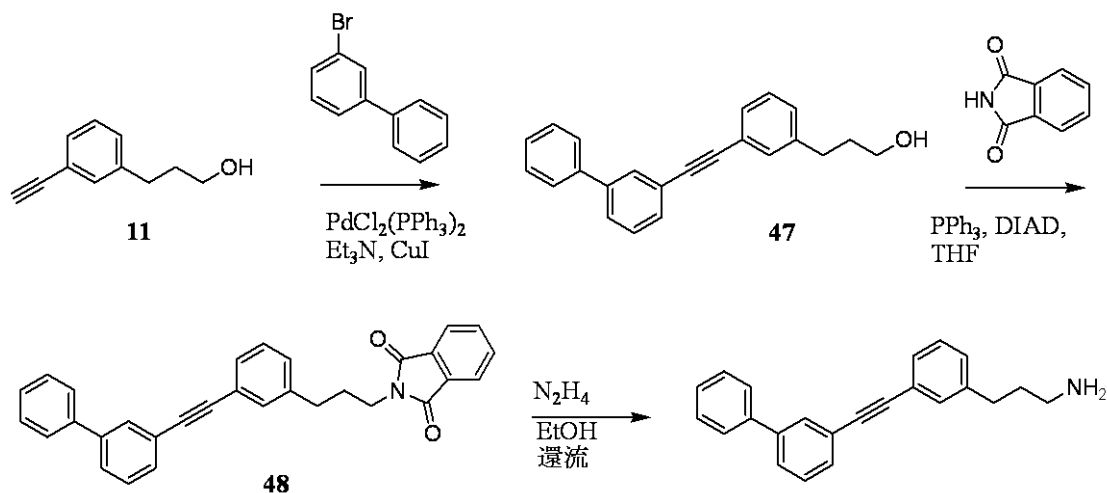


【0604】

3-(3-(3-(ビフェニル-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミン)をスキーム 9 に記載の方法に従って調製した。

スキーム 9

【化 98】



【0605】

ステップ 1 : 例 1 に記載の方法に従ってアルコール 11 を 3-ビフェニルアセチレンとカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー (5% EtOAc-ヘキサン) で精

10

20

30

40

50

製することによりアルコール 47 を茶色の油として得た。収量 (0.560 g、67%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (br s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 6.2, 5.2$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.92 (五重線, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H).

【0606】

ステップ 2 : 例 17 に記載の方法に従ってアルコール 47 をフタルイミドとカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー (6% EtOAc-ヘキサン) で精製することによりアルキン 48 を得た。収量 (0.320 g、42%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.32-7.57 (m, 8H), 7.18-7.25 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H).

【0607】

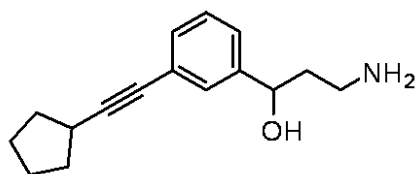
ステップ 3 : 例 17 に記載の方法に従ってアルキン 48 を脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 001P) で精製することにより例 46 トリフルオロアセテート白色の粘着性の固体として得た。収量 (0.16 g、52%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (br s, 1H), 7.71-7.15 (m, 3H), 7.67 (br s, 2H), 7.38-7.55 (m, 8H), 7.28-7.30 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

【0608】

(例 47)

3-アミノ-1-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール
の調製

【化 99】

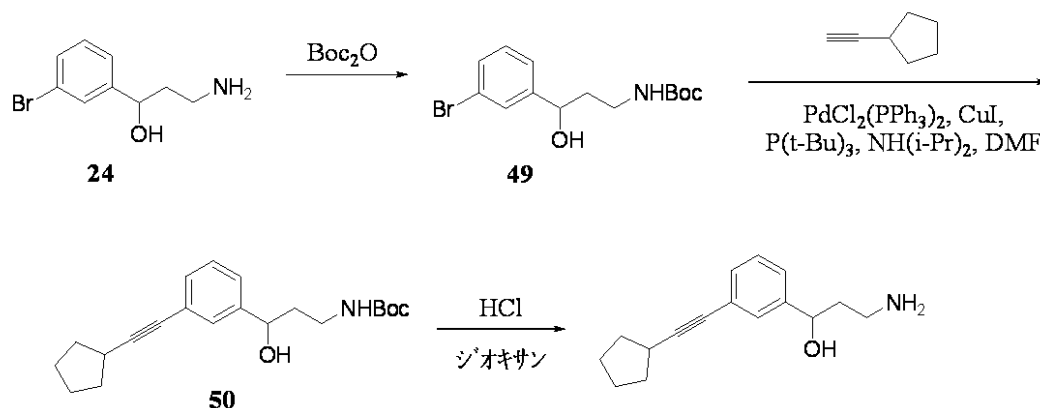


【0609】

3-アミノ-1-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール
をスキーム 10 で示した方法に従って調製した。

スキーム 10

【化 100】



【0610】

ステップ 1 : 例 20 で使用した方法に従って臭化物 24 を二炭酸ジ-tert-ブチルとカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー (13% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメート (49) を粘稠な茶色の油として得た。収量 (4.0 g、48%) :

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.71 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0611】

ステップ2: エチニルシクロペンタンを *tert*-ブチル 3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメート (49) とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメート (50) を茶色の油として得た。収量 (0.386 g, 92%)。

【0612】

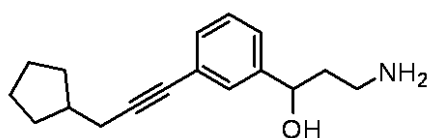
ステップ3: *tert*-ブチル 3-(3-(シクロペンチルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメート (50) を脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 001P) で精製することにより例 47 トリフルオロアセテート白色の固体として得た。収量 (0.15 g, 37%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (br s, 3H), 7.17-7.31 (m, 4H), 4.85 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.69 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56-2.02 (m, 10H).

【0613】

(例 48)

3-アミノ-1-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化101】



【0614】

3-アミノ-1-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 47 に記載の方法に従って調製した。

【0615】

ステップ1: プロプ-2-イニルシクロペンタンを *tert*-ブチル 3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメート (49) とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.11 g, 26%)。

【0616】

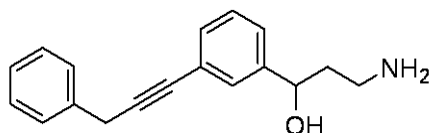
ステップ2: *tert*-ブチル 3-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 001P) で精製することにより例 48 トリフルオロアセテート白色の固体として得た。収量 (0.05 g, 44%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 (br s, 3H), 7.26-7.35 (m, 4H), 4.67 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.09 (五重線, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.74-1.88 (m, 5H), 1.52-1.65 (m, 4H), 1.27-1.35 (m, 2H).

【0617】

(例 49)

3-アミノ-1-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化102】



10

20

30

40

50

【0618】

3-アミノ-1-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例47に記載の方法に従って調製した。

【0619】

ステップ1: プロプ-2-イニルベンゼンを臭化物49とカップリングさせることにより *tert*-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.404 g、91%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.45 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 3H), 4.87 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

10

【0620】

ステップ2: *tert*-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(3-フェニルプロプ-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取HPLC(方法001P)で精製することにより例49トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量(0.114 g、27%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (br s, 3H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.16-7.23 (m, 4H), 4.79 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02-3.16 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H).

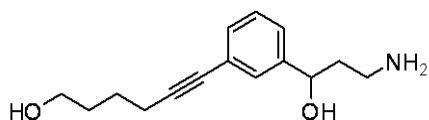
【0621】

(例50)

6-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オール

20

【化103】



【0622】

6-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オールを例47に記載の方法に従って調製した。

【0623】

30

ステップ1: ヘキス-5-イン-1-オールを臭化物49とカップリングさせることにより *tert*-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(6-ヒドロキシヘキス-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.405 g、77%)。

【0624】

ステップ2: *tert*-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(6-ヒドロキシヘキス-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取HPLC(方法004P)で精製することにより例50塩酸塩を白色の固体として得た。収量(0.12 g、32%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (br s, 3H), 7.25-7.35 (m, 4H), 5.51 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 4H).

40

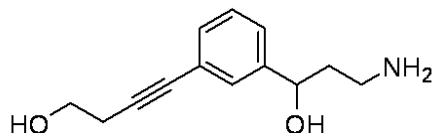
【0625】

(例51)

4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール

の調製

【化 1 0 4】



【0 6 2 6】

4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イン-1-オールを例 4 7 に記載の方法に従って調製した。

【0 6 2 7】

ステップ 1: ブト-3-イン-1-オールを臭化物 4 9 とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(4-ヒドロキシブト-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.27 g、56%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 3.89 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

10

【0 6 2 8】

ステップ 2: *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(4-ヒドロキシブト-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 0 0 4 P) で精製することにより例 5 1 塩酸塩を透明な油として得た。収量 (0.03 g、8%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.64 (br s, 3H), 7.26-7.36 (m, 4H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 6.4, 5.9 Hz, 2H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H).

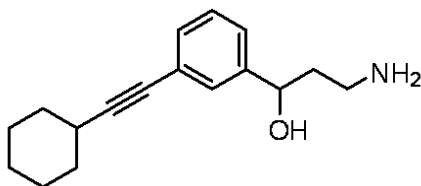
20

【0 6 2 9】

(例 5 2)

3-アミノ-1-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化 1 0 5】



30

【0 6 3 0】

3-アミノ-1-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 4 7 に記載の方法に従って調製した。

【0 6 3 1】

ステップ 1: エチニルシクロヘキサンを臭化物 4 9 とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.3 g、75%)。

40

【0 6 3 2】

ステップ 2: *tert*-ブチル 3-(3-(シクロヘキシルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 0 0 4 P) で精製することにより例 5 2 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0.05 g、16%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (br s, 3H), 7.23-7.34 (m, 4H), 5.61 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.61-2.65 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 3H), 1.32-1.39 (m, 3H).

【0 6 3 3】

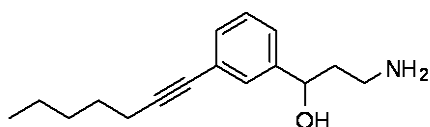
(例 5 3)

3-アミノ-1-(3-(ヘプト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールの調

50

製

【化 1 0 6】



【0 6 3 4】

3-アミノ-1-(3-(ヘプト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 4 7 に記載の方法に従って調製した。

【0 6 3 5】

ステップ 1: ヘプト-1-インを臭化物 4 9 とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(ヘプト-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメートを透明な油として得た。収量 0.32 g、60%。

【0 6 3 6】

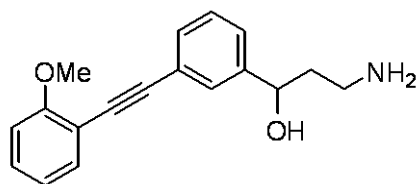
ステップ 2: *tert*-ブチル 3-(3-(ヘプト-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 0 0 4 P) で精製することにより例 5 3 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0.03 g、11%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (br s, 3H), 7.24-7.33 (m, 4H), 5.59 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 2.82 (br s, 2H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0 6 3 7】

(例 5 4)

3-アミノ-1-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化 1 0 7】



【0 6 3 8】

3-アミノ-1-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 4 7 に記載の方法に従って調製した。

【0 6 3 9】

ステップ 1: 1-エチニル-2-メトキシベンゼンを臭化物 4 9 とカップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.23 g、50%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 6.0$ Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 6.97 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.76 (五重線, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.18 (ddd, $J = 14.4, 10.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0 6 4 0】

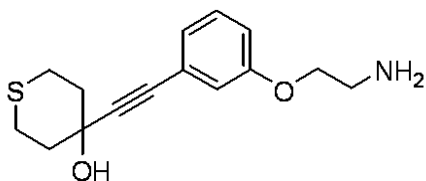
ステップ 2: *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(2-メトキシフェニル)エチニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで分取 HPLC (方法 0 0 1 P) で精製することにより例 5 4 トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量 (0.15 g、63%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (br s, 3H), 7.35-7.49 (m, 6H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H).

【0641】

(例55)

4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール

【化108】



10

【0642】

4-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール

【0643】

ステップ1: 4-エチニルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オールを臭化物19とTHF中60℃で終夜カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘプタン(2:1))で精製することにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-((4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(0.822g、72%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.79 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.73-2.92 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H).

20

【0644】

ステップ2: 2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-((4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(85:14:1のCH₂Cl₂/EtOH/NH₄OH)で精製することにより例55を白色の無定形固体として得た。収量(0.41g、68%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23-7.28 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 6.72 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 3.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.09 (dt, J = 13.0及び4.6 Hz, 2H), 1.80 (五重線, J = 6.6 Hz, 2H), 1.60 (br s, 2H).

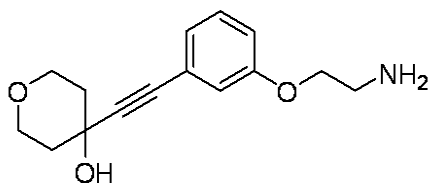
30

【0645】

(例56)

4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【化109】



40

【0646】

4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【0647】

ステップ1: 4-エチニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを臭化物19とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-((4-ヒド

50

ロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(0.12g、22%)。

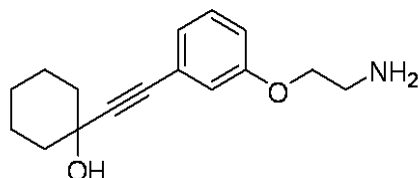
【0648】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例56を白色の無定形固体として得た。収量(0.050g、57%)
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23-7.27 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 5.70 (br s, 1H), 3.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.52 (br s, 2H).

【0649】

(例57)

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールの調製【化110】



【0650】

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールを例32で使用した方法に従って調製した。

【0651】

ステップ1: 1-エチニルシクロヘキサノールを臭化物17とカップリングさせることにより2-(2-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェノキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンを淡黄色の油として得た。収量(1.22g、57%)
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-7.88 (m, 4H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 5H), 1.22-1.94 (m, 1H).

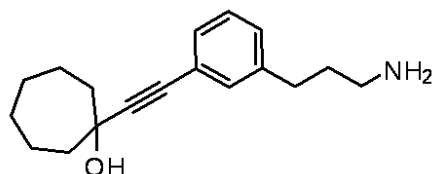
【0652】

ステップ2: 反応温度が70℃であったこと以外は例17に記載の方法に従って2-(2-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェノキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護することにより例57を白色の無定形固体として得た。収量(0.47g、67%)
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 5.35 (bs, 1H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H), 1.45-1.63 (m, 9H), 1.20-1.23 (m, 1H).

【0653】

(例58)

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノールの調製【化111】



【0654】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘプタノールを例32に記載の方法に従って調製した。

【0655】

ステップ1：例17の調製に使用した方法に従って1-エチニルシクロヘプタノールを臭化物3とカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘプチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(1.78g、60%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.6, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 3.16 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.45-1.63 (m, 8H).

【0656】

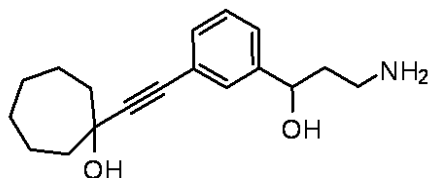
ステップ2：例1の調製に使用した方法に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘプチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例58を透明な油として得た。収量(0.635g、86%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 5.28 (br s, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.44-1.63 (m, 10H), 1.32 (br s, 2H).

【0657】

(例59)

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロヘプタノールの調製

【化112】



【0658】

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロヘプタノールを例32に記載の方法に従って調製した。

【0659】

ステップ1：1-エチニルシクロヘプタノールを臭化物25とカップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(2:1から3:2から1:1のヘキサン/EtOAc)で精製することにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘプチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.97g、57%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 4.84 (ddd, J = 6.4, 5.2, 3.2 Hz, 1H), 3.66 (dddd, J = 12.0, 7.2, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.64 (dddd, J = 12.4, 8.0, 5.6, 4.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.86-2.00 (m, 4H), 1.56-1.76 (m, 8H).

【0660】

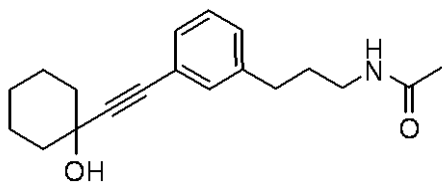
ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘプチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(9:1のCH₂Cl₂/MeOHから9:1から8:2のCH₂Cl₂/MeOH中10%濃NH₄OH)により例59を得た。得られた湿潤した油をCH₂Cl₂に溶解させ、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮して、例59を透明な油として得、これを放置により固化して白色の固体にした。収量(0.41g、36%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (br s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.42-1.66 (m, 10H).

【0661】

(例 60)

N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドの調製

【化 113】



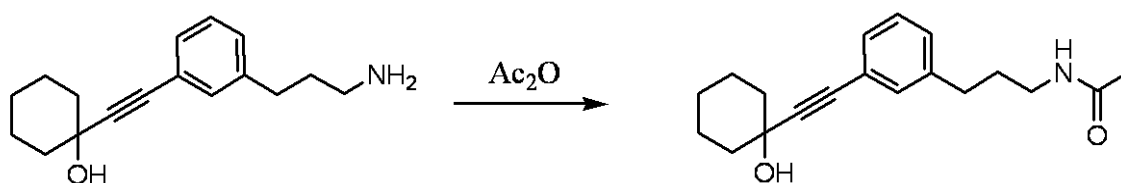
10

【0662】

N-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをスキーム 11 で示した方法に従って調製した。

スキーム 11

【化 114】



20

実施例11

【0663】

1-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール(例 11)(0.057 g, 0.19 mmol)を無水酢酸(2.0 mL)中で2時間室温において攪拌した。渦流攪拌及び超音波処理しながら水(10 mL)を加えた。生成物を濾集し、水(2×5 mL)で洗浄し、終夜真空乾燥して例 60 を白色の固体として得た。収量(0.050 g, 76%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (bs, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 2.99 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.43-1.68 (m, 9H), 1.20-1.23 (m, 1H).

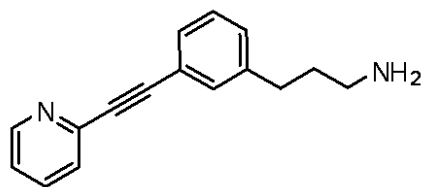
30

【0664】

(例 61)

3-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 115】



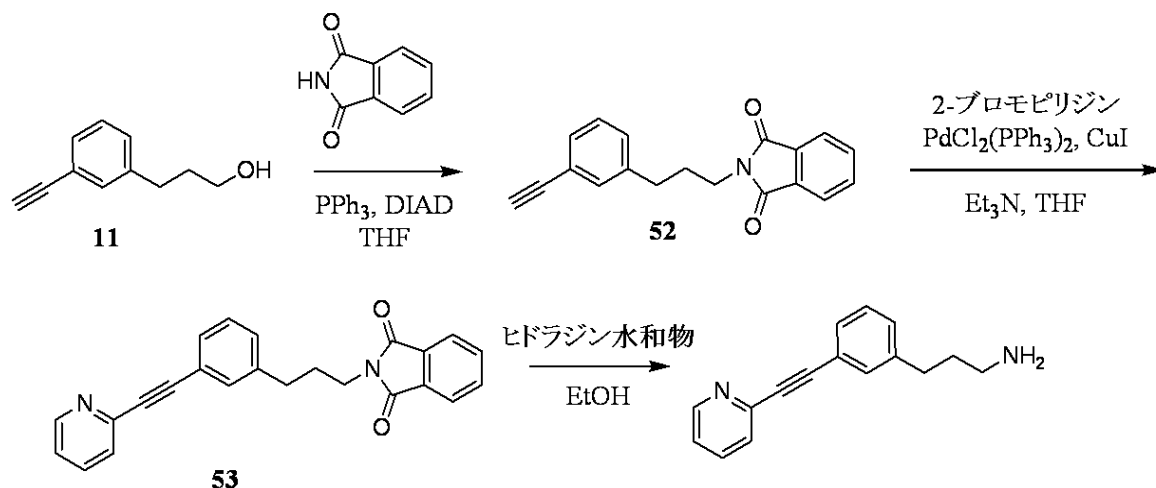
40

【0665】

3-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンをスキーム 12 で示した方法に従って調製した。

スキーム 12

【化 1 1 6】



10

ステップ 1：アゾジカルボン酸ジエチルの代わりにアゾジカルボン酸ジイソプロピルを使用した以外は例 1 7 に記載の手順に従ってアルコール 1 1 をフタルイミドとカップリングさせることによりアルキン 5 2 を得た。収量（6 g、76%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.66 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.02 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H).

20

【0 6 6 6】

ステップ 2：例 1 7 に記載の方法に従って 2-ブロモピリジンをアルキン 5 2 とカップリングさせることにより 2-(3-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (5 3) を茶色の油として得た。収量（0.6 g、80%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.04 (五重線, J = 7.6 Hz, 2 H).

30

【0 6 6 7】

ステップ 3：室温で終夜反応させた以外は例 1 7 に記載の方法に従って 2-(3-(3-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (5 3) を脱保護した。分取 HPLC (方法 0 0 1 P) で精製することにより例 6 1 トリフルオロアセテートを茶色の油として得た。トリフルオロアセテートを CH₂Cl₂ (15 mL) に懸濁させ、アンモニア水溶液 (12.5%, 20 mL) と共に振とうした。有機層を水、次いでブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して例 6 1 を茶色の油として得た。収量（0.20 g、35%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.44 (m, 4H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H).

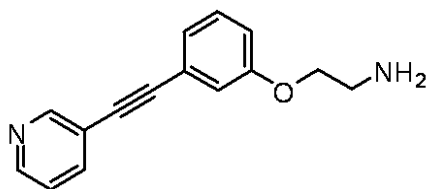
40

【0 6 6 8】

(例 6 2)

2-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化 1 1 7】

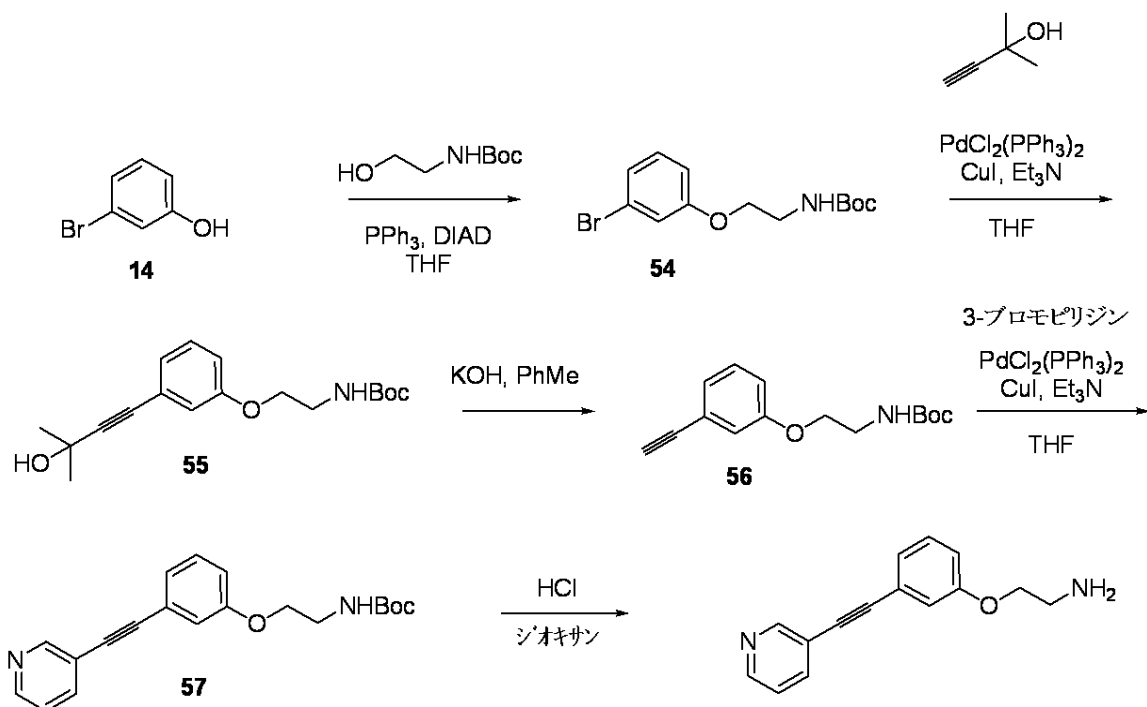


【0 6 6 9】

2-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタナミンをスキーム 1 3 で示した方法に従って調製した。

スキーム 1 3

【化 1 1 8】



【0 6 7 0】

ステップ 1：例 1 7 で使用した方法に従って 3-ブロモフェノール (1 4) を N-Boc-エタノールアミンとカップリングさせることにより臭化物 5 4 を淡黄色の油として得た。収量 (8.34 g、91%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.00 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (五重線, J = 5.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0 6 7 1】

ステップ 2：例 1 7 で使用した方法に従って臭化物 5 4 をアルキン 9 とカップリングさせることによりアルキン 5 5 を黄褐色の固体として得た。収量 (0.90 g、90%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.85 (ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51-3.52 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.56 (s, 9H)。

【0 6 7 2】

ステップ 3：例 1 7 で使用した方法に従ってアルキン 5 5 を KOH で処理することによりアルキン 5 6 茶色の油として得た。収量 (0.2 g、80%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 6.90 (ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

【0673】

ステップ4：例17で使用方法に従ってアルキン56を3-ブロモピリジンとカップリングさせることによりアルキン57を茶色の油として得た。収量(0.340g、44%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)

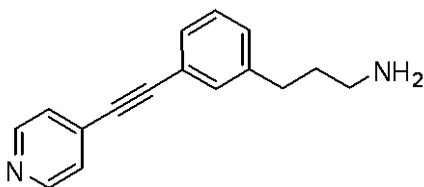
【0674】

ステップ5：例36で使用方法に従ってアルキン57をHCl/ジオキサンで脱保護することにより例62塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た。収量(0.230g、83%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (br s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (br s, 3H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 2H).

【0675】

(例63)

3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製
【化119】



【0676】

3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例61で使用方法に従って調製した。

【0677】

ステップ1：4-ブロモピリジンをアルキン52とカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー(15% EtOAc-ヘキサン)で精製することにより2-(3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを黄色の固体として得た。収量(0.271g、53%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.58 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.60 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H).

【0678】

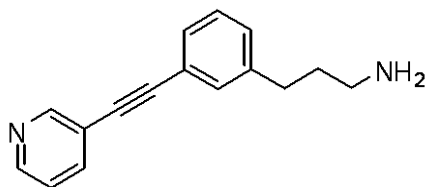
ステップ2：2-(3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護することにより、遊離塩基に変換後、例63を黄色の油として得た。収量(0.023g、13%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.85-7.52, (m, 4H), 7.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.89 (五重線, J = 8.0 Hz, 2H).

【0679】

(例64)

3-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化 1 2 0】



【0 6 8 0】

3-(3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 6 1 に記載の方法に従って調製した。

10

【0 6 8 1】

ステップ 1: 3-ブロモピリジンをアルキン 5 2 とカップリングさせることにより 2-(3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオンを茶色の油として得た。収量 (0. 0 3 2 g、4 2 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz, 2H), 7.80 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 5.2, 2.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.05 (五重線, $J = 7.2$ Hz, 2H).

【0 6 8 2】

ステップ 2: 2-(3-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオンを脱保護することにより、遊離塩基に変換後、例 6 4 を黄色の油として得た。収量 (0. 1 3 5 g、6 5 %) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.55 (dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.30 (不明瞭 m, 2H), 2.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.60 (五重線, $J = 8.4$ Hz, 2H).

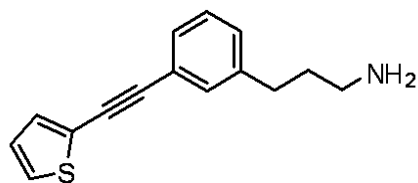
20

【0 6 8 3】

(例 6 5)

3-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製
【化 1 2 1】

30



【0 6 8 4】

3-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 6 1 に記載の方法に従って調製した。

【0 6 8 5】

40

ステップ 1: アルキン 5 2 を 2-ブロモチオフェンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (1 5 % EtOAc-ヘキサン) で精製することにより 2-(3-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオンを黄色の固体として得た。収量 (0. 4 9 0 g、5 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.0 5 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

【0 6 8 6】

ステップ 2: 例 6 1 の方法に従って 2-(3-(3-(チオフェン-2-イルエチニル

50

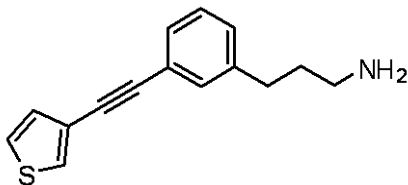
）フェニル）プロピル）イソインドリン-1, 3-ジオンを脱保護した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、沈殿を濾別した。濾液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル沈殿ステップを繰り返した。分取HPLC（方法001）で精製することにより例65トリフルオロアセテートをクリーム色の固体として得た。収量（0.210 g、65%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.94 (br s, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H).

【0687】

（例66）

3-（3-（チオフェン-3-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミンの調製
【化122】

10



【0688】

3-（3-（チオフェン-3-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミンを例61に記載の方法に従って調製した。

20

【0689】

ステップ1：アルキン52を3-ブロモチオフェンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（17% EtOAc-ヘキサン）で精製することにより2-（3-（3-（チオフェン-3-イルエチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン-1, 3-ジオンをオフホワイト色の固体として得た。収量（0.441 g、43%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.84 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H).

【0690】

30

ステップ2：HPLC精製が必要ではないこと以外は例65で使用した方法に従って2-（3-（3-（チオフェン-3-イルエチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン-1, 3-ジオンを脱保護することにより例66を茶色の油として得た。収量（0.190 g、66%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.51-7.52 (m, 1H), 7.15-7.36 (m, 6H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.54 (br s, 2H).

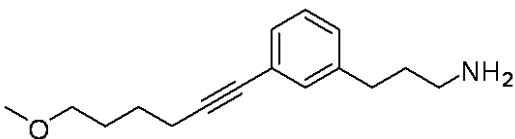
【0691】

（例67）

3-（3-（6-メトキシヘキス-1-イニル）フェニル）プロパン-1-アミンの調製

40

【化123】



【0692】

例36の方法に従って3-（3-（6-メトキシヘキス-1-イニル）フェニル）プロパン-1-アミンを調製した。

【0693】

ステップ1：例36の調製に使用した方法に従って臭化アリール34を6-メトキシヘ

50

キスー１－インとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製することによりｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（６－メトキシヘキスー１－イニル）フェニル）プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量（０．２０ｇ、３６％）。

【０６９４】

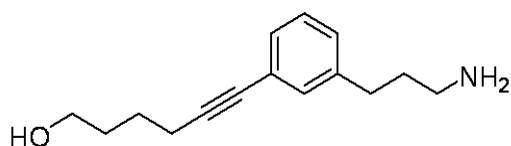
ステップ２：反応において共溶媒としてＣＨ_２Ｃｌ_２を使用した以外は（７：５のＨＣｌ－ジオキサン溶液：ＣＨ_２Ｃｌ_２）例３６で使用した方法に従ってｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（６－メトキシヘキスー１－イニル）フェニル）プロピルカルバメートを脱保護し、分取ＨＰＬＣ（方法００４Ｐ）で精製することにより例６７塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た。収量（０．０５０ｇ、３０％）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (br s, 3H), 7.10-7.24 (m, 4H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H).

10

【０６９５】

（例６８）

６－（３－（３－アミノプロピル）フェニル）ヘキスー５－イン－１－オールの調製
【化１２４】



20

【０６９６】

６－（３－（３－アミノプロピル）フェニル）ヘキスー５－イン－１－オールを例３６で使用した方法に従って調製した。

【０６９７】

ステップ１：例３６で使用した方法に従ってヘキスー５－イン－１－オールを臭化物３４とカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー（３０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製することによりｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（６－ヒドロキシヘキスー１－イニル）フェニル）プロピルカルバメートを白色の固体として得た。収量（０．３５０ｇ、６６％）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.23 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.72 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63-1.83 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

30

【０６９８】

ステップ２：方法００１Ｐを使用する分取ＨＰＬＣによる精製後、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（６－ヒドロキシヘキスー１－イニル）フェニル）プロピルカルバメートを脱保護することにより例６８を白色の固体として得た。収量（０．１４０ｇ、３４％）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dm, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H).

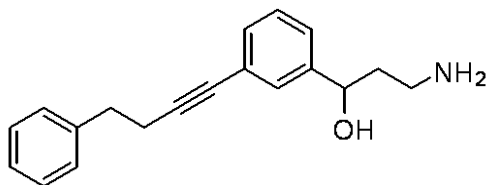
40

【０６９９】

（例６９）

３－アミノ－１－（３－（４－フェニルブト－１－イニル）フェニル）プロパン－１－オールの調製

【化 1 2 5】



【0 7 0 0】

例 1 9 で使用した一般スキームに改変を加えて従って 3-アミノ-1-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを調製した。

10

【0 7 0 1】

ステップ 1：例 1 で使用した方法に従って臭化アリール 2 5 をブト-3-イニルベンゼンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量 (0.340 g, 52%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.36 (m, 7H), 7.24-7.27 (m, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.41 (ddd, $J = 17.6, 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H).

【0 7 0 2】

20

ステップ 2：反応を終夜加熱した以外は例 1 で使用した方法に従って 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護した。分取 HPLC (方法 0 0 4 P) で精製することにより例 6 9 を茶色の固体として得た。収量 (0.085 g, 33%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.21-7.34 (m, 9H), 4.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68-2.74 (m, 4H), 1.68 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 0.86-0.92 (m, 1H).

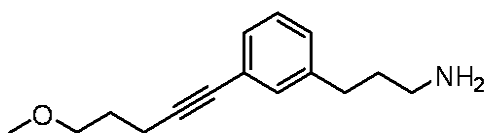
【0 7 0 3】

(例 7 0)

3-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

30

【化 1 2 6】



【0 7 0 4】

3-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 3 6 で使用した方法に従って調製した。

【0 7 0 5】

40

ステップ 1：臭化アリール 3 4 を 5-メトキシペント-1-インとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 3-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを黄色の油として得た。収量 (0.170 g, 32%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.23 (m, 3H), 7.08-7.10 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0 7 0 6】

ステップ 2：tert-ブチル 3-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、分取 HPLC (方法 0 0 1 P) で精製することに

50

より例 70 トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量 (0.110 g、92%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.24 (m, 4H), 4.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H).

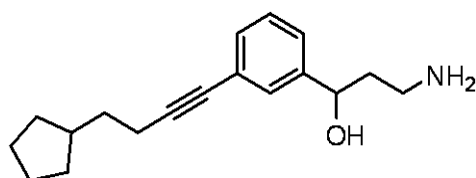
【0707】

(例 71)

3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

の調製

【化127】



10

【0708】

例 69 で使用した方法に従って 3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを調製した。

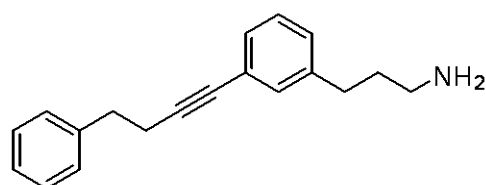
【0709】

(例 72)

3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミン

の調製

【化128】



20

【0710】

3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 36 で使用した方法に従って調製した。

30

【0711】

ステップ 1 : 例 36 で使用した方法に従って臭化アリール 34 をブト-3-イニルベンゼンとカップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.40 g、82%)。

【0712】

ステップ 2 : tert-ブチル 3-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護することにより例 72 塩酸塩を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.74 (br s, 3H), 7.14-7.28 (m, 9H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.78 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H).

40

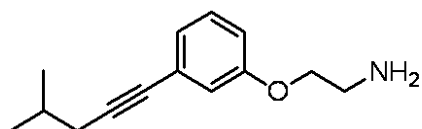
【0713】

(例 73)

2-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン

の調製

【化 1 2 9】



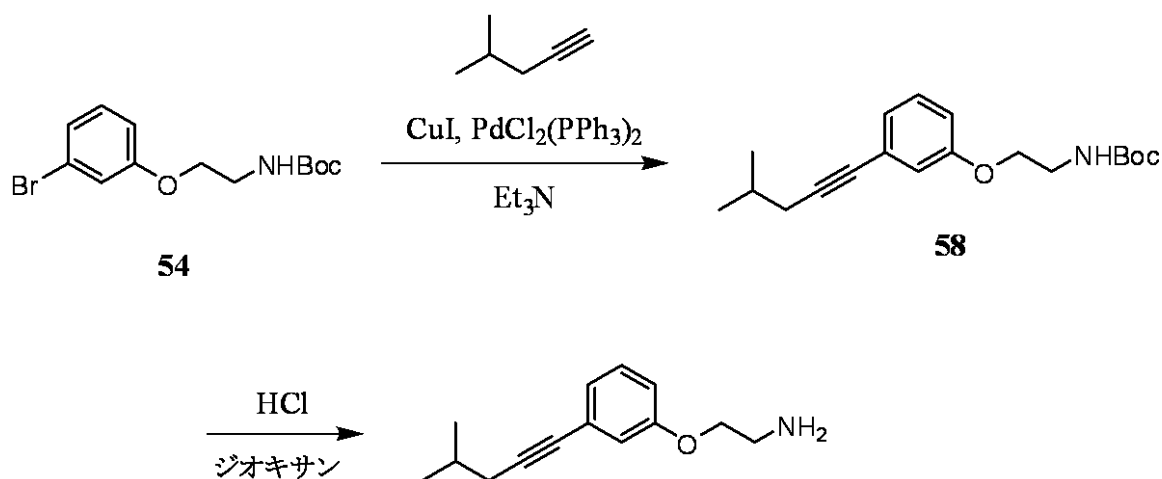
【0 7 1 4】

2-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンをスキーム 14 に記載の方法に従って調製した。

スキーム 14

10

【化 1 3 0】



20

【0 7 1 5】

ステップ 1：例 1 で使用した方法に従って臭化アリール 54 を 4-メチルペント-1-インとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc-ヘキサン) で精製することによりアルキン 58 を茶色の油として得た。収量 (0.289 g、48%)。

30

【0 7 1 6】

ステップ 2：例 36 で使用した方法に従ってアルキン 58 を脱保護し、分取 HPLC (方法 004P) で精製することにより例 73 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0.040 g、20%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (br s, 3H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 3H), 4.14 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

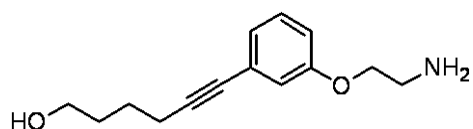
【0 7 1 7】

(例 74)

6-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オールの調製

【化 1 3 1】

40



【0 7 1 8】

6-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘキス-5-イン-1-オールを例 73 で使用した方法に従って調製した。

【0 7 1 9】

ステップ 1：臭化アリール 54 をヘキス-5-イン-1-オールとカップリングさせ、

50

フラッシュクロマトグラフィー（１５％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製することにより *tert*-ブチル 2-（3-（6-ヒドロキシヘキス-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量（０．５００ｇ、７９％）：¹H NMR（４００ MHz, CDCl₃）δ 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.66-1.79 (m, 4H), 1.58 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

【０７２０】

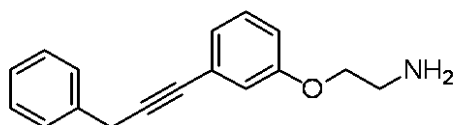
ステップ 2： *tert*-ブチル 2-（3-（6-ヒドロキシヘキス-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護し、例 73 で記載の通りに精製することにより例 74 塩酸塩を茶色の固体として得た。収量（０．１６１ｇ、４０％）：¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ 8.15 (br s, 3H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.14 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.51-1.53 (m, 4H).

【０７２１】

（例 75）

2-（3-（3-フェニルプロプ-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンの調製

【化 132】



【０７２２】

2-（3-（3-フェニルプロプ-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンを例 73 で使用した方法に従って調製した。

【０７２３】

ステップ 1：臭化アリール 54 をプロプ-2-イニルベンゼンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（５％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製することにより *tert*-ブチル 2-（3-（3-フェニルプロプ-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量（０．５３０ｇ、７９％）：¹H NMR（４００ MHz, CDCl₃）δ 7.33-7.42 (m, 3H), 7.05-7.23 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.52 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

【０７２４】

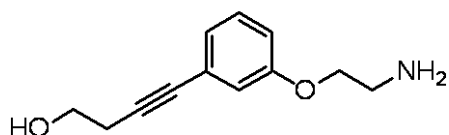
ステップ 2： *tert*-ブチル 2-（3-（3-フェニルプロプ-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護し、例 73 で記載の通りに精製することにより例 75 塩酸塩をクリーム色の固体として得た。収量（０．２０８ｇ、５４％）：¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆）δ 8.29 (br s, 2H), 7.20-7.38 (m, 6H), 6.95-7.04 (m, 3H), 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

【０７２５】

（例 76）

4-（3-（2-アミノエトキシ）フェニル）ブト-3-イン-1-オールの調製

【化 133】



【０７２６】

4-（3-（2-アミノエトキシ）フェニル）ブト-3-イン-1-オールを例73で使用した方法に従って調製した。

【0727】

ステップ1：臭化アリール54をブト-3-イン-1-オールとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（35% EtOAc-ヘキサン）で精製することによりtert-ブチル2-（3-（4-ヒドロキシブト-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートをアルキンダイマーが混入した茶色の油として得た。収量（0.296 g、51%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.20（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.02（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.94（s, 1H）, 6.84（ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H）, 4.98（br s, 1H）, 4.00（t, J = 5.2 Hz, 2H）, 3.83（q, J = 6.4 Hz, 2H）, 3.53（q, J = 5.2 Hz, 2H）, 2.69（t, J = 6.4 Hz, 2H）, 1.83（t, J = 6.0 Hz, 1H）, 1.45（s, 9H）.

10

【0728】

ステップ2：tert-ブチル2-（3-（4-ヒドロキシブト-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護し、例73で記載の通りに精製することにより例76塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た。収量（0.064 g、32%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.07（br s, 3H）, 7.25（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.92-6.99（m, 3H）, 4.87-4.90（m, 1H）, 4.14（t, J = 5.2 Hz, 2H）, 3.54（q, J = 6.4 Hz, 2H）, 3.16（s, 2H）, 2.51（t, J = 6.4 Hz, 2H）.

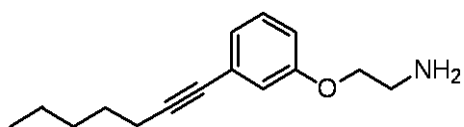
【0729】

（例77）

20

2-（3-（ヘプト-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンの調製

【化134】



【0730】

2-（3-（ヘプト-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンを例73で使用した方法に従って調製した。

30

【0731】

ステップ1：臭化アリール54を1-ヘプチンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（15% EtOAc-ヘキサン）で精製することによりtert-ブチル2-（3-（ヘプト-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量（0.238 g、37%）。

【0732】

ステップ2：tert-ブチル2-（3-（ヘプト-1-イニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護し、例73で記載の通りに精製することにより例77塩酸塩を白色の固体として得た。収量（0.018 g、11%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.95（br s, 3H）, 7.25（t, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.92-6.97（m, 3H）, 4.13（t, J = 4.8 Hz, 2H）, 3.17（t, J = 4.8 Hz, 2H）, 2.37（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 1.47-1.54（m, 2H）, 1.24-1.39（m, 4H）, 0.85（t, J = 6.8 Hz, 3H）.

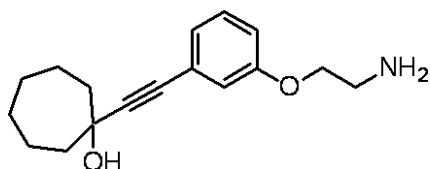
40

【0733】

（例78）

1-（（3-（2-アミノエトキシ）フェニル）エチニル）-シクロヘプタノールの調製

【化 1 3 5】



【0 7 3 4】

1 - ((3 - (2 - アミノエトキシ) フェニル) エチニル) - シクロヘプタノールを例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

10

【0 7 3 5】

ステップ 1 : 反応を 2 時間加熱した以外は例 1 8 に記載の手順に従って臭化物 1 9 を 1 - エチニルシクロヘプタノールとカップリングさせた。反応混合物を室温まで冷却した後、E t O A c で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機物をセライトで濾過した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥し、活性炭で処理した。濾過後、溶液を減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 0 から 5 0 % の E t O A c - ヘキサン勾配) で精製することにより 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (2 - (3 - ((1 - ヒドロキシシクロヘプチル) エチニル) フェノキシ) エチル) アセトアミドをオレンジ色の油として得た。収量 (1 . 0 7 8 g 、 6 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (br s, 1H), 7.18 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.4 3 (br s, 1H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 8H).

20

【0 7 3 6】

ステップ 2 : 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (2 - (3 - ((1 - ヒドロキシシクロヘプチル) エチニル) フェノキシ) エチル) アセトアミド (1 . 0 7 g 、 2 . 9 mmol) の MeOH (2 0 mL) 溶液に飽和 K_2CO_3 水溶液 (約 1 0 mL) を加えた。反応混合物を激しく攪拌し、5 0 °C で 2 時間加熱した。揮発性物質を減圧濃縮で除去した後、混合物を E t O A c 及び水に分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (MeOH 中 1 0 % 7 M の NH_3 - E t O A c) で精製することにより例 7 8 を淡黄色の固体として得た。 (収量 0 . 7 0 g 、 8 8 %) : ^1H NMR (40 0 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.59-1.74 (m, 1 1H).

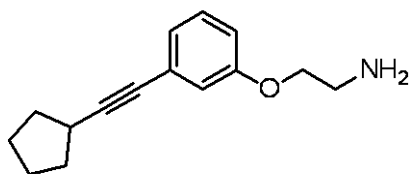
30

【0 7 3 7】

(例 7 9)

2 - (3 - (シクロペンチルエチニル) フェノキシ) - エタンアミンの調製

【化 1 3 6】



40

【0 7 3 8】

2 - (3 - (シクロペンチルエチニル) フェノキシ) - エタンアミンを例 7 3 で使用した方法に従って調製した。

【0 7 3 9】

ステップ 1 : 臭化アリール 5 4 をエチニルシクロペンタンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (2 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製することにより t e r t

50

ーブチル 2- (3- (シクロペンチルエチニル) フェノキシ) エチルカルバメートを黄色の油として得た。収量 (0.290 g、46%)。

【0740】

ステップ 2: tert-ブチル 2- (3- (シクロペンチルエチニル) フェノキシ) エチルカルバメートを脱保護し、例 73 で記載の通りに精製することにより例 79 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0.100 g、49%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (br s, 3H), 7.23 (dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 3H), 4.15 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.77-2.85 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.52-1.71 (m, 6H).

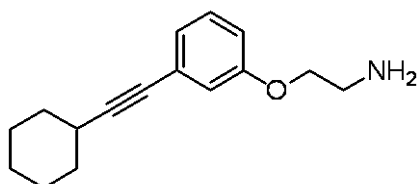
【0741】

10

(例 80)

2- (3- (シクロヘキシルエチニル) フェノキシ) エタンアミンの調製

【化 137】



【0742】

20

2- (3- (シクロヘキシルエチニル) フェノキシ) エタンアミンを例 73 で使用した方法に従って調製した。

【0743】

ステップ 1: 臭化アリール 54 をエチニルシクロヘキサンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (5~10% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 2- (3- (シクロヘキシルエチニル) フェノキシ) エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.170 g、26%)。

【0744】

ステップ 2: tert-ブチル 2- (3- (シクロヘキシルエチニル) フェノキシ) エチルカルバメートを脱保護し、例 73 で記載の通りに精製することにより例 80 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0.023 g、16%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 3H), 4.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.36-1.50 (m, 3H), 1.28-1.48 (m, 4H).

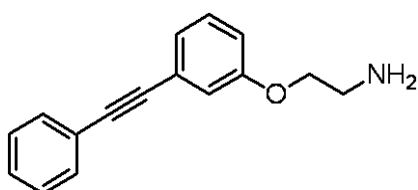
30

【0745】

(例 81)

2- (3- (フェニルエチニル) フェノキシ) -エタンアミンの調製

【化 138】



40

【0746】

2- (3- (フェニルエチニル) フェノキシ) -エタンアミンを例 73 で使用した方法に従って調製した。

【0747】

ステップ 1: 臭化アリール 54 をエチニルベンゼンとカップリングさせ、フラッシュク

50

ロマトグラフィー（22% EtOAc-ヘキサン）で精製することにより *tert*-ブチル 2-（3-（フェニルエチニル）フェノキシ）エチルカルバメートを黄色の油として得た。収量（0.200 g、31%）。

【0748】

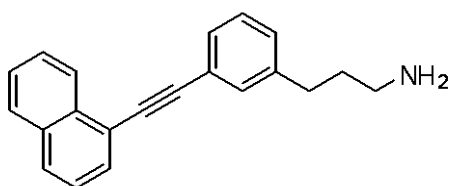
ステップ2：例73で記載の通りに *tert*-ブチル 2-（3-（フェニルエチニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護し、例81塩酸塩を精製することにより白色の固体として得た。収量（0.150 g、71%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (br s, 3H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.40-7.41 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H).

10

【0749】

（例82）

3-（3-（ナフタレン-1-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミンの調製
【化139】



20

【0750】

3-（3-（ナフタレン-1-イルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミンを例61で使用した方法に従って調製した。

【0751】

ステップ1：アルキン52を2-ブロモナフタレンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（3~5% EtOAc-ヘキサン）で精製することにより 2-（3-（3-（ナフタレン-1-イルエチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン-1, 3-ジオンを茶色の油として得た。収量（0.300 g、41%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.76 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H).

30

【0752】

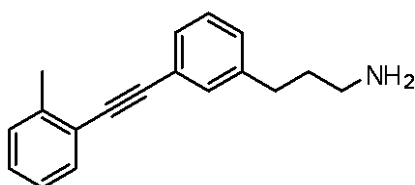
ステップ2：例61で使用した方法に従って 2-（3-（3-（ナフタレン-1-イルエチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン-1, 3-ジオンを脱保護し、精製することにより例82を半固体として得た。収量（0.040 g、25%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.80-7.95 (m, 3H), 7.69 (br s, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.87 (五重線, J = 7.6 Hz, 2H).

40

【0753】

（例83）

3-（3-（*o*-トリルエチニル）フェニル）プロパン-1-アミンの調製
【化140】



【0754】

50

3-(3-(o-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例61で使用した方法に従って調製した。

【0755】

ステップ1：アルキン52を1-エチニル-2-メチルベンゼンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（15% EtOAc-ヘキサン）で精製することにより2-(3-(3-(o-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを茶色の油として得た。収量（0.480 g、61%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 5H), 3.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H).

10

【0756】

ステップ2：2-(3-(3-(o-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護し、分取HPLC（方法004P）で精製することにより例83を茶色の固体として得た。収量（0.080 g、25%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.53 (m, 8H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H).

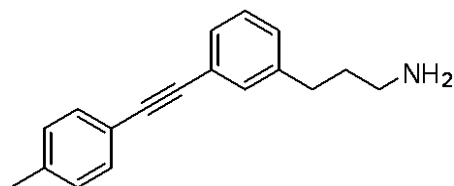
【0757】

（例84）

3-(3-(p-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化141】

20



【0758】

3-(3-(p-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例61で使用した方法に従って調製した。

【0759】

30

ステップ1：アルキン52を1-エチニル-4-メチルベンゼンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（10% EtOAc-ヘキサン）で精製することにより2-(3-(3-(p-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを茶色の油として得た。収量（0.487 g、61%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.36 (m, 7H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H).

【0760】

ステップ2：例61で使用した方法に従って2-(3-(3-(p-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護し、精製することにより例84トリフルオロアセテートを白色の固体として得た。収量（0.060 g、18%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (br s, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.20-7.24 (m, 3H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H).

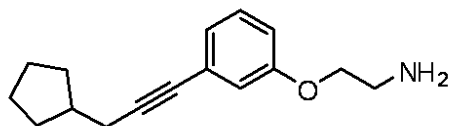
40

【0761】

（例85）

2-(3-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化 1 4 2】



【0 7 6 2】

2-(3-(3-(3-cyclopentylprop-1-en-1-yl)phenoxy)ethan-1-amine)を例 7 3 で使用した方法に従って調製した。

【0 7 6 3】

ステップ 1: プロプ-2-イニルシクロペンタンを臭化物 5 4 とカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 2-(3-(3-(3-cyclopentylprop-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl carbamate) を白色の固体として得た。収量 (0.500 g, 76%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91-7.21 (m, 3H), 6.80-6.84 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.48-1.70 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.40 (m, 2H).

【0 7 6 4】

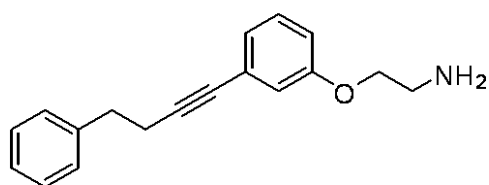
ステップ 2: tert-ブチル 2-(3-(3-(3-cyclopentylprop-1-en-1-yl)phenoxy)ethyl carbamate) を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (7% MeOH- CH_2Cl_2) で精製することにより例 8 5 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0.160 g, 45%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20-7.24 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 3H), 4.00 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.04 (五重線, J = 7.2, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.44-1.62 (m, 4H), 1.20-1.31 (m, 3H).

【0 7 6 5】

(例 8 6)

2-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)phenoxy)ethan-1-amine の調製

【化 1 4 3】



【0 7 6 6】

2-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)phenoxy)ethan-1-amine を例 7 3 で使用した方法に従って調製した。

【0 7 6 7】

ステップ 1: ブト-3-イニルベンゼンを臭化物 5 4 とカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (5~10% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより tert-ブチル 2-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)phenoxy)ethyl carbamate を茶色の油として得た。収量 (0.503 g, 72%)。

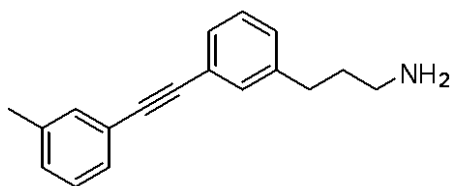
【0 7 6 8】

ステップ 2: tert-ブチル 2-(3-(4-フェニルブト-1-イニル)phenoxy)ethyl carbamate を脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー (微量のトリエチルアミンを含有する 1~10% MeOH- CH_2Cl_2) で精製することにより例 8 6 を黄色の固体として得た。収量 (0.127 g, 33%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.28 (m, 4H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80-2.86 (m, 4H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

【0 7 6 9】

(例 87)

3-(3-(*m*-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製
【化 144】



【0770】

3-(3-(*m*-トリルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 61 で使用した方法に従って調製した。

【0771】

ステップ 1: アルキン 52 を 3-ヨードトルエンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより 2-(3-(3-(*m*-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを茶色の油として得た。収量 (0.396 g, 50%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.13-7.36 (m, 8H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H).

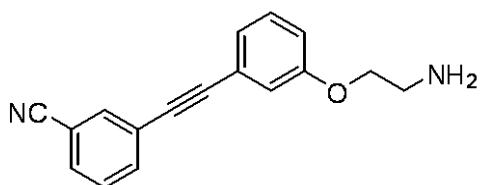
【0772】

ステップ 2: 例 61 で使用した方法に従って 2-(3-(3-(*m*-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護し、精製することにより例 87 トリフルオロアセテートをオフホワイト色の固体として得た。収量 (0.030 g, 12%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (br s, 3H), 7.21-7.39 (m, 8H), 2.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H).

【0773】

(例 88)

3-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ベンズニトリルの調製
【化 145】



【0774】

3-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)ベンズニトリルを例 62 で使用した方法に従って調製した。

【0775】

ステップ 1: アルキン 56 を 3-ブロモベンズニトリルとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより *tert*-ブチル 2-(3-((3-シアノフェニル)エチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0.275 g, 39%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.55 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0776】

ステップ 2: *tert*-ブチル 2-(3-((3-シアノフェニル)エチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを脱保護することにより例 88 塩酸塩を白色の固体として得た

10

20

30

40

50

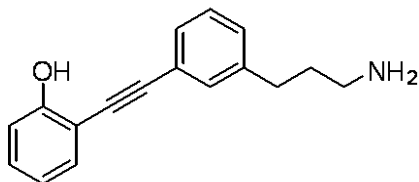
。収量 (0.195 g、97%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 4H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.20 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H).

【0777】

(例89)

2-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)フェノールの調製

【化146】



10

【0778】

2-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)フェノールを例61で使用した方法に従って調製した。

【0779】

ステップ1: アルキン52を2-ヨードフェノールとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (8% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより2-((3-((2-ヒドロキシフェニル)エチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを黄色の油として得た。収量 (0.550 g、69%)。

20

【0780】

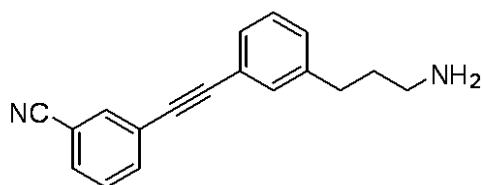
ステップ2: 例61で使用した方法に従って2-((3-(3-(*m*-トリルエチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護し、精製することにより例89トリフルオロアセテートをオフホワイト色の固体として得た。収量 (0.195 g、53%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.14-7.15 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H).

【0781】

(例90)

3-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ベンズニトリルの調製

【化147】



30

【0782】

3-((3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ベンズニトリルを例61で使用した方法に従って調製した。

40

【0783】

ステップ1: アルキン52を3-ブロモベンズニトリルとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc-ヘキサン) で精製することにより3-((3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)フェニル)エチニル)ベンズニトリルを黄色の油として得た。収量 (0.456 g、56%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 3H), 7.60 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 3.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.02-2

50

.09 (m, 2H).

【0784】

ステップ2：例61で使用した方法に従って3-((3-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)フェニル)エチニル)ベンズニトリルを脱保護し、精製し、遊離塩基に変換することによって例90を黄色の油として得た。収量(0.085 g、28%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H).

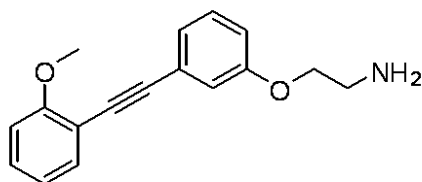
【0785】

10

(例91)

2-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化148】



【0786】

20

2-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェノキシ)エタンアミンを例73で使用した方法に従って調製した。

【0787】

ステップ1：1-エチニル-2-メトキシベンゼンを臭化物54とカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー(12% EtOAc-ヘキサン)で精製することによりtert-ブチル2-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.500 g、44%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.18 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 4.99 (br s, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

30

【0788】

ステップ2：tert-ブチル2-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを脱保護し、フラッシュクロマトグラフィー(6% MeOH-CH₂Cl₂)で精製することにより例91塩酸塩を白色の固体として得た。収量(0.160 g、43%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

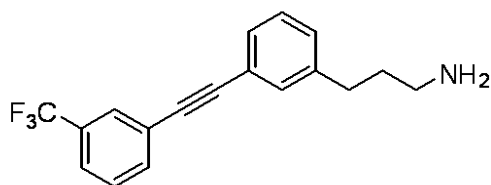
【0789】

(例92)

3-(3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

40

【化149】



【0790】

3-(3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)フェニル)プロパン

50

ー１－アミンを例６１で使用した方法に従って調製した。

【０７９１】

ステップ１：アルキン５２を３－ブロモベンゾトリフルオリドとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（５％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製することにより２－（３－（３－（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン－１，３－ジオンを茶色の油として得た。収量（０．４７７ｇ、５３％）：¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ 7.84（dd，J = 5.2，3.2 Hz，2H），7.79（s，1H），7.68-7.72（m，3H），7.57（d，J = 8.0 Hz，1H），7.48（t，J = 7.6 Hz，1H），7.39（s，1H），7.32（dt，J = 7.2，1.2 Hz，1H），7.26（t，J = 7.6 Hz，1H），7.21（d，J = 7.6 Hz，1H），3.77（t，J = 7.2 Hz，2H），2.70（t，J = 7.2 Hz，2H），2.02-2.09（m，2H）。

10

【０７９２】

ステップ２：例６１で使用した方法に従って２－（３－（３－（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン－１，３－ジオンを脱保護し、精製し、遊離塩基に変換することによって例９２を半固体として得た。収量（０．２４０ｇ、７１％）：¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 7.88（s，1H），7.82（d，J = 8.0 Hz，1H），7.74（d，J = 8.0 Hz，1H），7.64（t，J = 7.6 Hz，1H），7.41（s，1H），7.37（d，J = 7.6 Hz，1H），7.32（t，J = 7.6 Hz，1H），7.25（d，J = 7.2 Hz，1H），2.59（t，J = 7.6 Hz，2H），2.50（t，J = 6.8 Hz，2H），1.58-1.65（m，2H）。

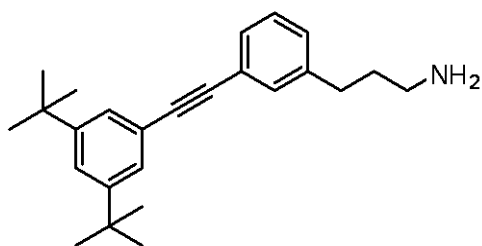
【０７９３】

（例９３）

20

３－（３－（（３，５－ジ－t e r t－ブチルフェニル）エチニル）フェニル）プロパン－１－アミンの調製

【化１５０】



30

【０７９４】

３－（３－（（３，５－ジ－t e r t－ブチルフェニル）エチニル）フェニル）プロパン－１－アミンを例６１で使用した方法に従って調製した。

【０７９５】

ステップ１：アルキン５２を１－ブロモ－３，５－ジ－t e r t－ブチルベンゼンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（１２％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製することにより２－（３－（３－（（３，５－ジ－t e r t－ブチルフェニル）エチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン－１，３－ジオンを無色の油として得た。収量（０．４１０ｇ、４１％）：¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）δ 7.84（dd，J = 5.2，3.2 Hz，2H），7.71（dd，J = 5.6，3.2 Hz，2H），7.15-7.40（m，7H），3.77（t，J = 7.2 Hz，2H），2.69（t，J = 7.6 Hz，2H），2.01-2.09（m，2H），1.34（s，18H）。

40

【０７９６】

ステップ２：例６１で使用した方法に従って２－（３－（３－（（３，５－ジ－t e r t－ブチルフェニル）エチニル）フェニル）プロピル）イソインドリン－１，３－ジオンを脱保護し、精製し、遊離塩基に変換することによって例９３を無色の油として得た。収量（０．１５０ｇ、５０％）：¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 7.41（t，J = 1.6 Hz，1H），7.37（s，1H），7.32-7.34（m，3H），7.29（t，J = 7.6 Hz，1H），7.20（d，J = 7.2 Hz，1H），2.58（t，J = 7.6 Hz，2H），2.49（t，J = 6.8 Hz，2H），1.57-1.65（m，2H），1.27（s，18H）。

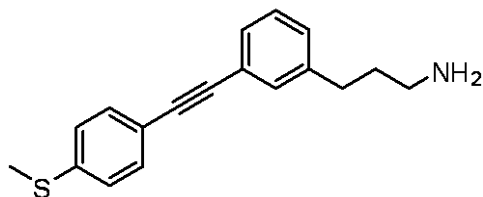
50

【0797】

(例94)

3-(3-((4-(メチルチオ)フェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化151】



10

【0798】

3-(3-((4-(メチルチオ)フェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例61で使用した方法に従って調製した。

【0799】

ステップ1：アルキン52を4-ブロモチオアニソールとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー(16% EtOAc-ヘキサン)で精製することにより2-(3-(3-((4-(メチルチオ)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを茶色の油として得た。収量(0.160 g, 32%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 2H), 7.43 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H).

20

【0800】

ステップ2：例61で使用した方法に従って2-(3-(3-((4-(メチルチオ)フェニル)エチニル)フェニル)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護し、精製し、遊離塩基に変換することによって例94を明るい黄色の固体として得た。収量(0.050 g, 45%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.15-7.28 (m, 4H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H).

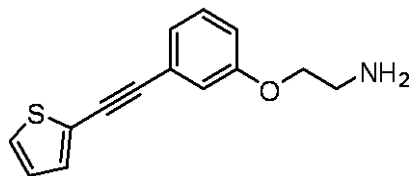
30

【0801】

(例95)

2-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化152】



40

【0802】

2-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを例62で使用した方法に従って調製した。

【0803】

ステップ1：アルキン56を2-ブロモチオフェンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー(5~20% EtOAc-ヘキサン)で精製することによりtert-ブチル2-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを黄色の油として得た。収量(0.605 g, 57%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d

50

t, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 8.0, 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.04 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.55 (dt, $J = 5.2, 4.8$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0804】

ステップ2：例62で使用した方法に従ってtert-ブチル2-(3-(チオフェン-2-イルエチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを脱保護した。反応完了後、ジエチルエーテルを加え、固体を濾集し、真空乾燥して例95塩酸塩を白色の固体として得た。収量(0.436 g、88%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (br s, 3H), 7.66 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 3H), 7.03 (ddd, $J = 8.4, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 5.2$, 2H).

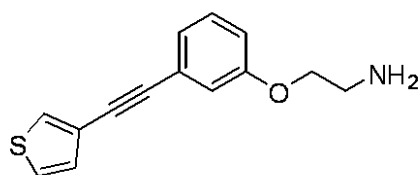
10

【0805】

(例96)

2-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化153】



20

【0806】

2-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを例62で使用した方法に従って調製した。

【0807】

ステップ1：アルキン56を3-ブロモチオフェンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー(13% EtOAc-ヘキサン)で精製することによりtert-ブチル2-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量(0.630 g、60%)。

【0808】

30

ステップ2：ヘキサンの代わりにジエチルエーテルで磨砕した以外は例62で使用した方法に従ってtert-ブチル2-(3-(チオフェン-3-イルエチニル)フェノキシ)エチルカルバメートを脱保護した。例96塩酸塩をオフホワイト色の固体として単離した。収量(0.430 g、83%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (br s, 3H), 7.87 (dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 4.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 4.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H).

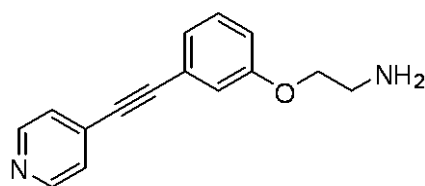
【0809】

(例97)

2-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

40

【化154】



【0810】

2-(3-(ピリジン-4-イルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを例96で使用した方法に従って調製した。

50

【0811】

ステップ1：アルキン56を4-ブロモピリジンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（12% EtOAc-ヘキサン）で精製することによりtert-ブチル2-（3-（ピリジン-4-イルエチニル）フェノキシ）エチルカルバメートを茶色の油として得た。収量（0.298 g、38%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.94 (ddd, J = 8.4, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.05 (t, J = 5.2, 2H), 3.55-3.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【0812】

ステップ2：tert-ブチル2-（3-（チオフェン-3-イルエチニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護することにより例97塩酸塩を白色の固体として得た。収量（0.298 g、38%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.23 (br s, 3H), 7.85 (s, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 5.2 Hz, 2H)。

10

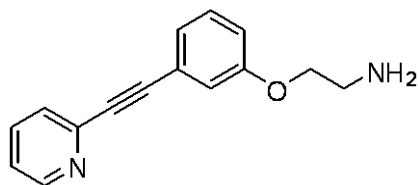
【0813】

(例98)

2-（3-（ピリジン-2-イルエチニル）フェノキシ）エタンアミンの調製

【化155】

20



【0814】

2-（3-（ピリジン-2-イルエチニル）フェノキシ）エタンアミンを例96で使用した方法に従って調製した。

【0815】

ステップ1：アルキン56を4-ブロモピリジンとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー（17% EtOAc-ヘキサン）で精製することによりtert-ブチル2-（3-（ピリジン-2-イルエチニル）フェノキシ）エチルカルバメートを黄色の油として得た。収量（0.50 g、64%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.21 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.03 (t, J = 5.2, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

30

【0816】

ステップ2：tert-ブチル2-（3-（ピリジン-2-イルエチニル）フェノキシ）エチルカルバメートを脱保護することにより例98塩酸塩を白色の固体として得た。収量（0.300 g、85%）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (dt, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (br s, 3H), 7.92 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.6, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H)。

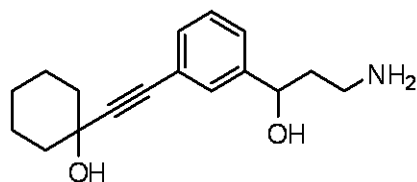
40

【0817】

(例99)

1-（（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）フェニル）エチニル）シクロヘキサノールの調製

【化 1 5 6】



【0 8 1 8】

例 1 9 で使用した方法に改変を加えて従って 1 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) シクロヘキサノールを調製した。

10

【0 8 1 9】

ステップ 1 : 例 1 7 で使用したカップリング条件に従って臭化アリール 2 5 を 1 - エチニルシクロヘキサノールとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (4 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製することにより 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - ((1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量 (0 . 6 2 1 g , 5 5 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (t , J = 4.8 Hz, 1H) , 7.34 (s , 1H) , 7.27-7.30 (m , 2H) , 7.22-7.25 (m , 1H) , 5.36-5.37 (m , 2H) , 4.54-4.58 (m , 1H) , 3.19-3.26 (m , 2H) , 1.70-1.83 (m , 4H) , 1.60-1.63 (m , 2H) , 1.45-1.54 (m , 5H) , 1.20-1.22 (m , 1H) .

【0 8 2 0】

20

ステップ 2 : 溶媒が 9 0 % M e O H - 水であり反応を終夜攪拌した以外は例 1 8 で使用した方法に従って、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - ((1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを脱保護した。反応混合物を減圧濃縮し、E t O A c 及び水に分配した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。粗製物質を熱 E t O A c から結晶化させた。冷却後、生成物を濾集し、E t O A c 及びヘキサンで洗浄し、乾燥した。例 9 9 を白色の固体として単離した。収量 (0 . 2 1 0 g , 4 7 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23-7.26 (m , 4H) , 5.45 (br s , 1H) , 4.68 (t , J = 8.4 Hz, 1H) , 2.62 (br s , 2H) , 1.83-1.88 (m , 2H) , 1.48-1.67 (m , 9H) , 1.15-1.34 (m , 1H) .

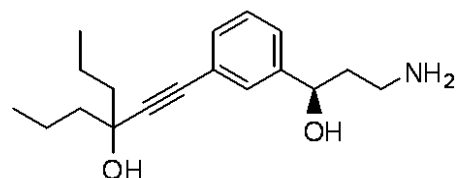
【0 8 2 1】

30

(例 1 0 0)

(R) - 4 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールの調製

【化 1 5 7】



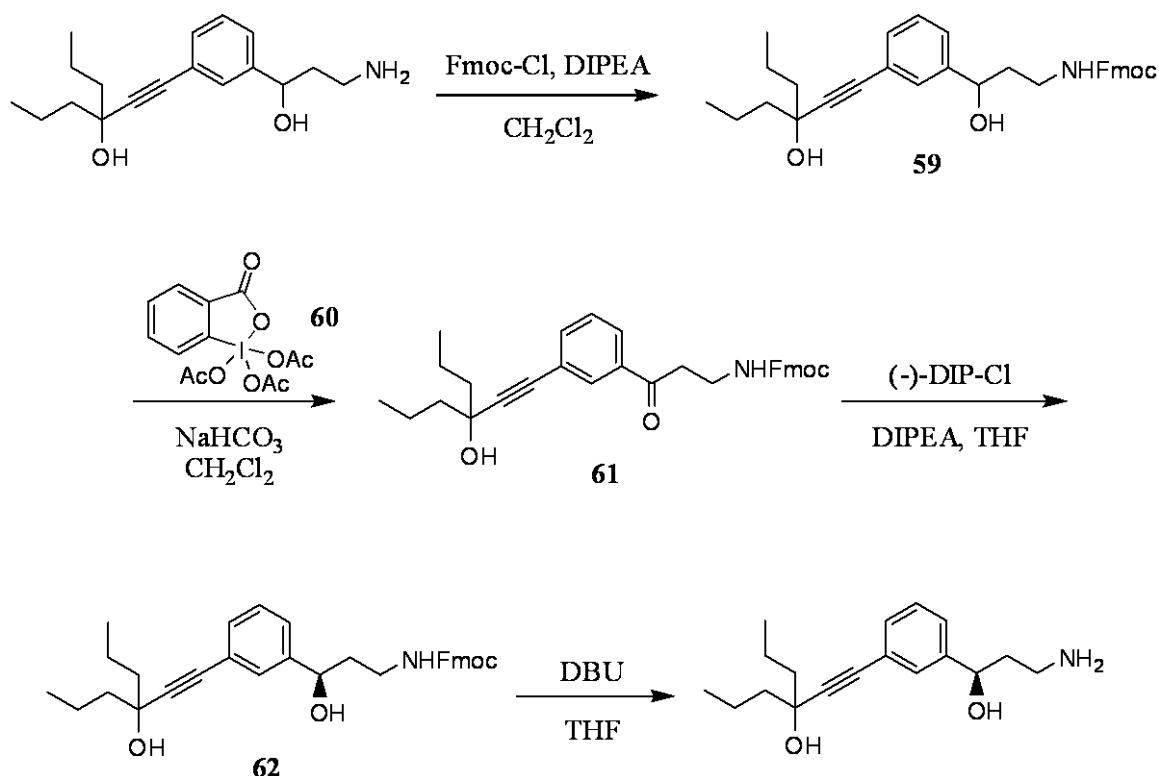
40

【0 8 2 2】

(R) - 4 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールをスキーム 1 5 で示した方法に従って調製した。

スキーム 1 5

【化 1 5 8】



10

20

【0 8 2 3】

ステップ1：4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチル)ヘプタン-4-オール(例19)(1.39g、4.80mmol)の CH_2Cl_2 (25mL)溶液にジイソプロピルエチルアミン(1.2mL)及び塩化9-フルオレンメトキシカルボニル(Fmoc-Cl、1.35g、5.2mmol)の CH_2Cl_2 (10mL)溶液を加えた。反応を室温で20分間攪拌し、次いで減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(30から70%のEtOAc-ヘキサン勾配)で精製することによりアルコール59を得た。収量(1.81g、74%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28-7.43 (m, 8H), 5.19 (s, 1H), 4.80 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.45-1.63 (m, 4H), 1.30-1.32 (m, 10H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

30

【0 8 2 4】

ステップ2：アルコール59(1.81g、3.54mmol)の CH_2Cl_2 (25mL)溶液に NaHCO_3 (0.890g、10.6mmol)及びデスーマーチンペルヨージナン(60、1.65g、3.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで固体をセライトを通して濾別した。濾液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(20から70%のEtOAc-ヘキサン勾配)で精製することによりケトン61を得た。収量(1.36g、75%)。

40

【0 8 2 5】

ステップ3：(-)- α -ピネン(7.42g、54.56mmol)のヘキサン(5mL)氷冷溶液にアルゴン下でクロロボラン-硫化メチル錯体(2.55mL、24.46mmol)を1.5分間かけて加えた。混合物を2.5分間攪拌し、次いで室温まで3分間加温させた。反応混合物を30℃で2.5時間加熱した。得られた溶液はおよそ1.5Mであった。

【0 8 2 6】

50

ケトン61 (0.6472 g、1.27 mmol) のTHF (5 mL) - 25℃溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.0408 g、0.32 mmol)、及び(-)-DIP-Cl溶液 (1.5 mLのヘキサン中1.5 Mの溶液、2.25 mmol)を加えた。反応混合物を-25℃で12分間攪拌し、次いで0℃まで加温させ、1時間15分攪拌した。混合物を室温まで20分間加温させ、次いで追加の(-)-DIP-Cl溶液 (1.5 mLのヘキサン中1.5 Mの溶液、2.25 mmol)を加えた。室温で攪拌を35分間続け、次いでジイソプロピルエチルアミン (1 mL、5.74 mmol)及び飽和NaHCO₃水溶液を加えた。層を分離させ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10から70%のEtOAc-ヘキサン勾配)で精製することによりアルコール62を得た。(収量0.3295 g、51%)。

10

【0827】

ステップ4: アルコール62 (0.3295 g、0.644 mmol) のTHF (6 mL) 溶液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU、0.11 mL、0.74 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10:40:50から20:80:0のMeOH中7 MのNH₃/EtOAc/ヘキサン)で精製することにより例100を油として得た。収量 (0.1383 g、74%) : ¹H NMRデータは例19について報告したものと一致していた。キラルHPLC (25℃; 溶離剤: 0.1%エタンスルホン酸を含有する90%ヘプタン-EtOH) : 95.5%の主エナンチオマー (AUC)、t_R = 17.622分 (副エナンチオマー: 4.4%、t_R = 21.756分)。[α]_D = +20.09 (26.6℃、c = 0.980 g/EtOH中100 mL)。

20

【0828】

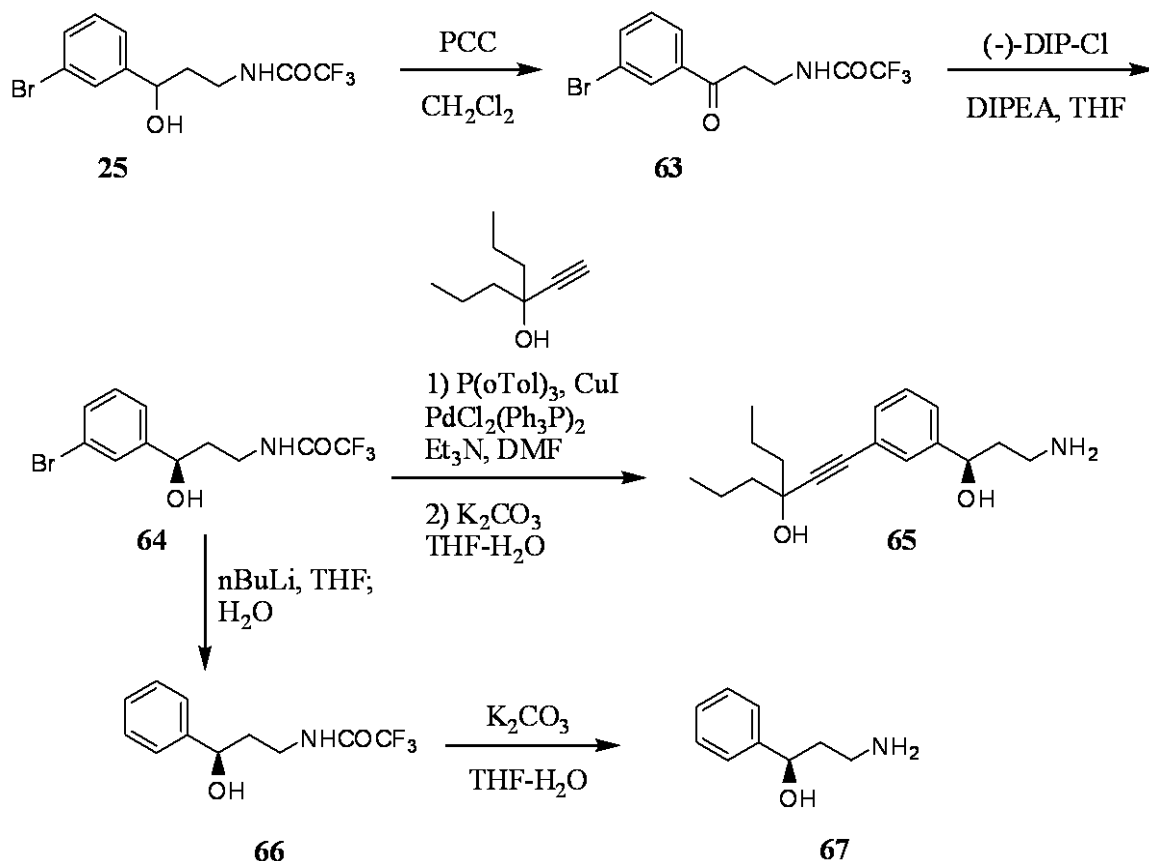
例100の絶対立体化学の決定

例100及び(R)-3-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールが通常の間媒体 (臭化物64) から合成されたスキーム16で示した方法に従って例100の絶対立体化学を決定した。(R)-3-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オールの旋光性は、文献 (Kamal, Ahmedら、Tetrahedron: Asymmetry 2002、13 (18)、2039~52); [α]_D = +41.8 (30℃、c = 1.0 g/MeOH中100 mL) に報告された値と一致した。

30

スキーム16

【化 1 5 9】



10

20

【0 8 2 9】

ステップ1：臭化アリール25（1.0552g、3.23mmol）のCH₂Cl₂（25mL）溶液にクロクロム酸ピリジニウム（0.9152g、4.2mmol）及びセライト（1.96g）を加えた。反応混合物を室温で1時間50分攪拌し、次いでクロクロム酸ピリジニウムの第2部分（0.4936g、2.3mmol）を加えた。攪拌を1時間続け、次いで固体をセライトを通して濾別した。濾液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（10から50%のEtOAc-ヘキサン勾配）で精製することによりケトン63を白色の固体として得た。収量（0.6465g、62%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.40（br s, 1H），8.06（t, J = 2.0 Hz, 1H），7.93（d, J = 7.6 Hz, 1H），7.83（ddd, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H），7.48（t, J = 8.0 Hz, 1H），3.50（t, J = 6.8 Hz, 2H），3.30（t, J = 6.8 Hz, 2H）。

30

【0 8 3 0】

ステップ2：ケトン63（0.6465g、1.99mmol）のTHF（10mL）氷冷溶液にジイソプロピルエチルアミン（0.1mL、0.57mmol）及び新たに調製した（-）-DIP-Cl（2.5mLのヘキサン中1.67Mの溶液、4.2mmol）を加えた。反応を室温まで加温させ、2.5時間攪拌した。追加の（-）-DIP-Cl溶液を加え（1mL、1.67mmol）、混合物を2.5時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃水溶液及びEtOAcに分配した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10から100%のEtOAc-ヘキサン勾配）で精製することにより臭化アリール64を得た。収量（0.62g、95%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.50（t, J = 1.6 Hz, 1H），7.43（dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H），7.21-7.27（m, 2H），4.84（dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H），3.65-3.73（m, 1H），3.36-3.43（m, 1H），2.47（dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H），1.80-2.00（m, 2H）。

40

【0 8 3 1】

50

ステップ3：トリエチルアミン（1 mL）及びDMF（5 mL）中の臭化アリール64（0.2732 g、0.84 mmol）の溶液に4-エチニルヘプタン-4-オール（0.35 g、2.5 mmol）、トリ（*o*-トリル）ホスフィン（0.0164 g、0.05 mmol）、CuI（0.0110 g、0.058 mmol）、及びPdCl₂（Ph₃P）₂（0.0208 g、0.03 mmol）を加え、混合物を脱ガスした（真空／アルゴンパージ3回）。混合物を60℃で15時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を減圧濃縮し、EtOAcで磨砕した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10から70%のEtOAc-ヘキサン勾配）で精製することにより（R）-2, 2, 2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを得た。収量（0.2551 g、79%）：¹H NMRデータは上記報告の（R/S）-2, 2, 2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミド（例19合成の中間体）のものと一致していた。

10

【0832】

ステップ4：（R）-2, 2, 2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミド（0.2551 g、0.66 mmol）のMeOH-H₂O（2：1、12 mL）溶液にK₂CO₃（0.4967 g、3.6 mmol）を加え、混合物を60℃で1時間加熱した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc及びブラインに分配した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（50：40：10から0：80：20のヘキサン：EtOAc：MeOH中7MのNH₃勾配）で精製することによりアルキン65を油として得た。収量（0.1421 g、74%）：¹H NMRデータは上記報告の例100のものと一致していた。キラルHPLC（25℃；溶離剤：0.1%エタンスルホン酸を含有する90%ヘプタン-EtOH）：93.6%主エナンチオマー（AUC）、t_R=15.880分（副エナンチオマー：6.4%、t_R=20.068分）。[α]_D=+20.77（24.1℃、c=1.920 g/EtOH中100 mL）。

20

【0833】

臭化アリール64からの（R）-3-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オール（67）の調製

30

ステップ1：臭化アリール64（1.3155 g、4.03 mmol）のTHF（13 mL）-78℃溶液に*n*-ブチルリチウムの溶液（13 mLのヘキサン中1.6 Mの溶液、20.8 mmol）を加えた。混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いで30%NH₄Cl水溶液でクエンチした。室温まで加温した後、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10から70%EtOAc-ヘキサン）で精製することにより約3%の臭化物出発物質が混入したアルコール66を得た。収量（0.3730 g、37%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.33 (br s, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.4, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.19-3.28 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 2H).

40

【0834】

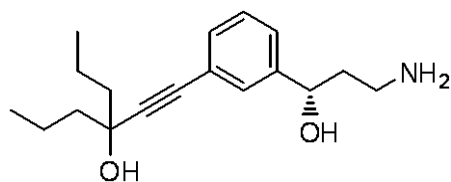
ステップ2：アルコール66を脱保護し、アルキン65について記載の通りに精製することにより（R）-3-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オール（67）を油として得た。収量（0.1749 g、77%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.31-7.38 (m, 4H), 7.21-7.25 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.62 (br s, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H). [α]_D=+34.84（25.7℃, MeOH中c=2.05g/100mL）。

【0835】

（例101）

50

(S) - 4 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル)
ヘプタン - 4 - オールの調製
【化 1 6 0】



【 0 8 3 6 】

10

(S) - 4 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェニル) エチニル)
ヘプタン - 4 - オールを例 1 0 0 で使用した方法に従って調製した。

【 0 8 3 7 】

ステップ 1 : ケトン 6 1 を (+) - D I P - C l で還元し、フラッシュクロマトグラフィー (1 0 から 7 0 % の E t O A c - ヘキサン勾配) で精製することにより (S) - (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェニル) プロピルカルバメートを得た。収量 (0 . 5 0 g 、 7 0 %) : ^1H NMR データは上記報告のものと一致していた。

【 0 8 3 8 】

ステップ 2 : (S) - (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル 3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - プロピルヘキス - 1 - イニル) フェニル) プロピルカルバメートを脱保護し、例 1 0 0 で使用した方法に従って精製することにより例 1 0 1 を油として得た。収量 (0 . 1 8 4 5 、 6 5 %) : ^1H NMR データは例 1 9 について報告したものと一致していた。キラル H P L C (2 5 °C ; 溶離剤 : 0 . 1 % エタンスルホン酸を含有する 9 0 % ヘプタン - E t O H) : 9 5 . 7 % 主エナンチオマー (A U C) 、 $t_R = 21.562$ 分 (副エナンチオマー : 4 . 2 % 、 $t_R = 17.572$ 分) 。 $[\alpha]_D = -24.93$ (2 6 . 6 °C 、 $c = 0.955$ g / E t O H 中 1 0 0 m L) 。

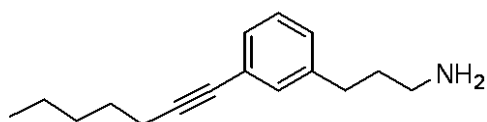
20

【 0 8 3 9 】

(例 1 0 2)

3 - (3 - (ヘプト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミンの調製
【化 1 6 1】

30



【 0 8 4 0 】

3 - (3 - (ヘプト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - アミンを例 3 6 で使用した方法に従って調製した。

【 0 8 4 1 】

40

ステップ 1 : 臭化アリール 3 4 をヘプト - 1 - インとカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製することにより t e r t - ブチル 3 - (3 - (ヘプト - 1 - イニル) フェニル) プロピルカルバメートを黄色の油として得た。収量 (0 . 3 0 0 g 、 5 7 %) 。

【 0 8 4 2 】

ステップ 2 : 例 3 6 で使用した方法に従って t e r t - ブチル 3 - (3 - (ヘプト - 1 - イニル) フェニル) プロピルカルバメートを脱保護した。分取 H P L C (方法 0 0 4 P) で精製することにより例 1 0 2 塩酸塩を白色の固体として得た。収量 (0 . 2 0 0 g 、 1 5 %) : ^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) δ 7.98 (br s , 2H) , 7.28 (t , $J = 7.6$ Hz , 1H) , 7.24-7.18 (m , 3H) , 2.74 (t , $J = 7.2$ Hz , 2H) , 2.63 (t , $J = 7.6$ Hz , 2H) , 2.41 (t ,

50

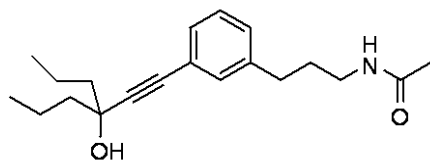
$J = 6.8$ Hz, 2H), 1.84 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.54 (五重線, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.43-1.28 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0843】

(例103)

N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドの調製

【化162】



10

【0844】

N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを例60で使用した方法に従って調製した。

【0845】

4-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール(例2)をアシル化して例103を透明な油として得た。収量(0.087g、80%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (bs, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 2.99 (q, $J = 12.8, 7.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.2$, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H).

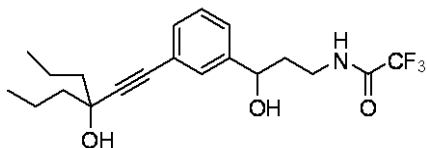
20

【0846】

(例104)

2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドの調製

【化163】



30

【0847】

例19、スキーム5で記載の通りに2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド(化合物26)を調製した。

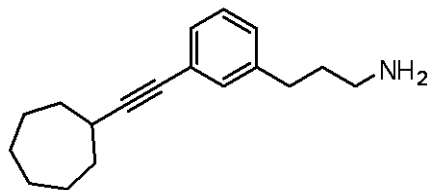
【0848】

(例105)

3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化164】

40



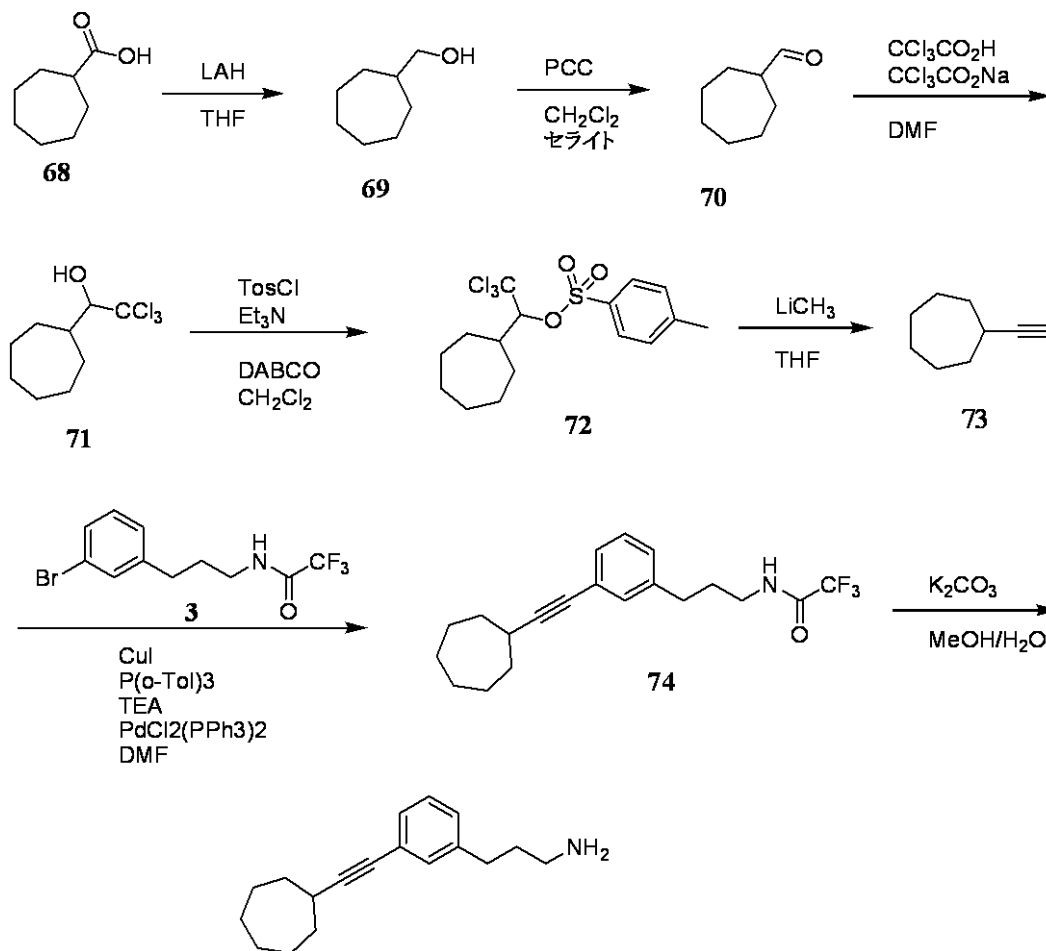
【0849】

3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンをスキーム17で示した方法に従って調製した。

スキーム17

50

【化 1 6 5】



10

20

【0 8 5 0】

ステップ1：LAH（180 mLの1Mの溶液、176 mmol）を酸68（25 g、176 mmol）の無水THF（500 mL）溶液にアルゴン下において5℃でゆっくりと加えた。反応を室温まで加温させ、1時間攪拌し、再度5℃まで冷却し、次いで飽和Na₂SO₄水溶液をゆっくりと加えることによりクエンチした。得られた沈殿を濾別し、次いで濾液をEtOAcで抽出し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮してアルコール69を無色の油として得た。収量（21 g、98%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 3.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38-1.80 (m, 12H), 1.10-1.20 (m, 2H).

30

【0 8 5 1】

ステップ2：アルコール69（4.5 g、35 mmol）のジクロロメタン（10 mL）溶液をジクロロメタン（100 mL）中のクロクロム酸ピリジニウム（9.4 g、43.8 mmol）及びセライト（10 g）の攪拌混合物に加え、反応を16時間攪拌した。混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、パッドをジエチルエーテルですすいだ。合わせた濾液を濃縮して純粋でないアルデヒド70を緑色の油として得、これを精製することなく次のステップで用いた。収量（4.1 g、93%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 10H).

40

【0 8 5 2】

ステップ3：トリクロロ酢酸ナトリウムを3回に分けて10分間アルデヒド70（14.9 g、118 mmol）及びトリクロロ酢酸（19.3 g、177 mmol）のDMF（150 mL）攪拌溶液に加えた。反応を室温で2時間攪拌し、氷浴で冷却し、次いでクエンチし、水で希釈した。溶液をヘキサンで抽出し、飽和NH₄Cl水溶液、水及びブライ

50

インで洗浄した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して純粋でないアルコール 71 を黄色の油として得、これを精製することなく次のステップで用いた。収量 (23.4 g、80%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 1H), 1.36-1.84 (m, 11H)。

【0853】

ステップ 4: 塩化 p-トルエンスルホン (3.34 g、17.5 mmol) をジクロロメタン 40 mL 中のアルコール 71 (4.3 g、17.5 mmol)、トリエチルアミン (3.6 mL、26.3 mmol)、及びジアザビシクロオクタン (0.586 g、5.2 mmol) の溶液に加え、室温で 90 分間攪拌した。水 (40 mL) で洗浄することにより反応をクエンチし、次いで 5 N の HCl で洗浄した。合わせた水溶液をジクロロメタン (40 mL) で抽出し、合わせた有機物を 2 N の HCl 、水、及びブラインでさらに洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0~10% の EtOAc / ヘキサン勾配) で精製することによりスルホネート 72 を淡黄色の結晶として得た。収量 (2.65 g、38%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 1.98-2.06 (s, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 3H), 1.28-1.60 (m, 8H)。

【0854】

ステップ 5: メチルリチウム (7.0 mL のジエチルエーテル中 1.6 M の溶液、11.25 mmol) をスルホネート 72 (1 g、2.5 mmol) の無水 THF (15 mL) 攪拌溶液にアルゴン下において 5 °C で滴下した。反応を室温まで加温させ、16 時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 水溶液をゆっくり加えることによりクエンチした。混合物をヘキサンで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮してアルキン 73 を黄色の油として得た。収量 (0.270 g、88%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.51 (s, 1H), 1.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.35-1.55 (m, 6H)。

【0855】

ステップ 6: 例 1 で使用した方法に従って菌頭カップリングを実施した。フラッシュクロマトグラフィー (0~25% の EtOAc / ヘキサン勾配) で精製することによりアルキン 74 を琥珀色の油として得た。収量 (0.556 g、59%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.26 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 3.36 (dt, $J = 6.8$, 6.8 Hz, 2H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85-1.95 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.48-1.65 (m, 6H)。

【0856】

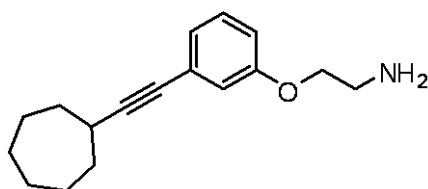
ステップ 7: 例 1 で使用した方法に従ってアルキン 74 を脱保護した。フラッシュクロマトグラフィー (5% (7 N の NH_3 / MeOH) / ジクロロメタン) で精製することにより例 106 を無色の油として得た。収量 (0.226 g、56%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13-7.25 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 6H), 1.46-1.64 (m, 6H), 1.30 (br s, 2H)。

【0857】

(例 106)

2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化 166】



10

20

30

40

50

【0858】

2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを例18で使用した方法に従って調製した。

【0859】

ステップ1: アルキン73と臭化フェニル19を菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(0~25%のEtOAc/ヘキサン勾配)によりN-(2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを琥珀色の油として得た。収量(0.154g、27%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.98-6.98 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.65-6.80 (m, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 4H), 1.40-1.57 (m, 6H).

10

【0860】

ステップ2: N-(2-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェノキシ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(5%(7NのNH₃/MeOH)/ジクロロメタン)により例106を淡茶色の油として得た。収量(0.064g、53%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.74-2.82 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 4H), 1.44-1.64 (m, 8H).

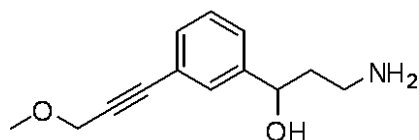
20

【0861】

(例107)

3-アミノ-1-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化167】

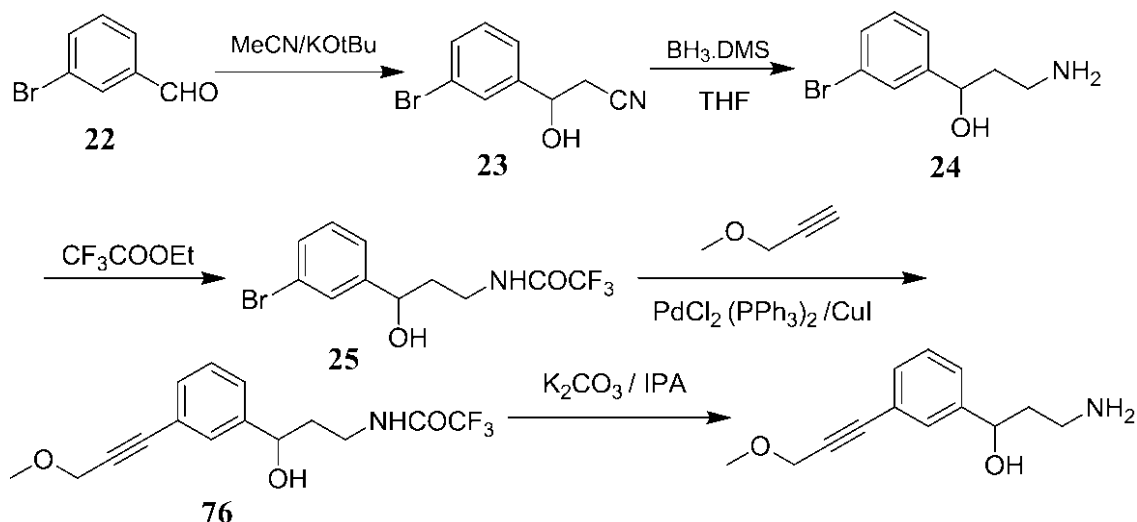


【0862】

3-アミノ-1-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールをスキーム18で示した方法に従って調製した。

スキーム18

【化168】



40

【0863】

50

ステップ1：-50℃に冷却したTHF（200 mL）及びCH₃CN（7.8 mL、148 mmol）の攪拌混合物にKOtBu（18.16 g、162 mmol）を少しずつ、温度を-50℃に維持することにより加えた。30分間攪拌後、3-ブロモベンズアルデヒド（25 g、135 mmol）を同じ内部温度を維持しながら装入した。30分間攪拌後、反応混合物を0℃まで加温し、さらに3時間攪拌した。これを-10℃まで再冷却し、過剰量の水でクエンチした。酢酸エチルで抽出することにより粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（0から20%のEtOAc-ヘキサン勾配）で精製することにより23を淡黄色の油として得た。収量（21 g、69%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.61 (s, 1H), 7.49 (bd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 2H).

10

【0864】

ステップ2：ニトリル23（22.4 g、99 mmol）の無水THF（200 mL）溶液に窒素下でBH₃·SMe₂（28.4 mL、297 mmol）を添加漏斗を介して1時間かけて加えた。次いで混合物を14時間還流させた。0℃まで冷却後、メタノールをゆっくりと加えることにより過剰量のボランをクエンチした。これを減圧下で濃縮乾固した。このプロセスを6回繰り返した。この後粗生成物を6NのHClに溶解させ、DCMで抽出した。水層を濃NH₄OHで塩基性化してpH10にし、DCMで抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥した。溶液を濾過し、減圧濃縮して、24を透明な油として得た。収量（15.94 g、70%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.51 (s, 1H), 7.42 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H).

20

【0865】

ステップ3：24（15.9 g、69 mmol）の無水THF（200 mL）溶液にトリフルオロ酢酸エチル（10 mL、83 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、その間に変換が完了していることが分かった。次いで反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。生成物は次の変換にそのまま用いるのに十分に純粋であった。収量（19 g、粗製）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.35 (bs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57-4.61 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H).

30

【0866】

ステップ4：ジイソプロピルアミン（10 mL）中の25、メチルプロパルギルエーテル（0.2 mL、2.25 mmol）、PdCl₂(PPh₃)₂（108 mg、0.075 mmol）、トリ-*o*-トリルホスフィン（47 mg、0.075 mmol）、ヨウ化銅（I）（29 mg、0.075 mmol）の混合物を終夜加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、次いで減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（0から30%のEtOAc-ヘキサン勾配）で精製することによりエーテル76を黄色の油として得た。収量（0.4 g、82%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.44 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.37 (d, J = 2 Hz, 1H) 1.93-1.97 (m, 2H).

40

【0867】

ステップ5：2-PrOH（10 mL）中の76、炭酸カリウム（438 mg、3.26 mmol）及び水（2 mL）の混合物を終夜加熱還流した。反応塊を減圧下で濃縮乾固し、水（10 mL）で希釈した。この塊を酸性化してpH2にし、DCMで抽出した。水層を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化してpH10にし、DCMで抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥した。溶液を減圧濃縮して例107を茶色の油として得た。収量（0.138 g、77%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.40 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 4.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H). ¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）δ 147.1, 129.5, 128.7, 128.4, 126.2, 121.5, 86.1, 85.5, 70.8, 59.5, 57.0, 42.2. ESI MS m/z 220[M+1]⁺.

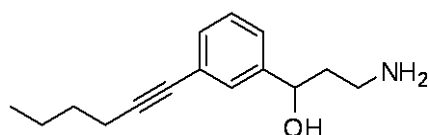
50

【0868】

(例108)

3-アミノ-1-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化169】



10

【0869】

3-アミノ-1-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例107で使用した方法に従って調製した。

【0870】

ステップ1: 25を1-ヘキシシンと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量(1.53 g、76%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (d, $J = 2.0$, 1H) 1.93-1.99 (m, 2H), 1.45-1.61 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

20

【0871】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(ヘキス-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)アセトアミドを脱保護することにより黄色の油を得た。粗生成物をメタノール(5 mL)に溶解させ、30分間ジオキサン中のHCl(1 mL、4 M)と撹拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィーで精製することにより例108を淡黄色の半固体として、塩酸塩として得た。収量(0.17 g、41%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23-7.32 (m, 4H), 4.62-4.65 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.35-1.52 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145.7, 129.7, 128.5, 128.4, 125.2, 123.1, 90.5, 80.7, 69.2, 36.5, 36.3, 30.3, 21.5, 18.3, 13.5. ESI MS m/z 232 $[M+1]^+$.

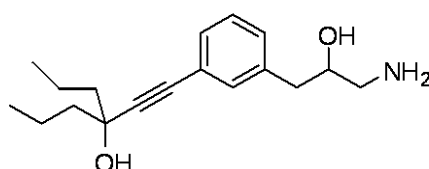
30

【0872】

(例109)

4-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールの調製

【化170】



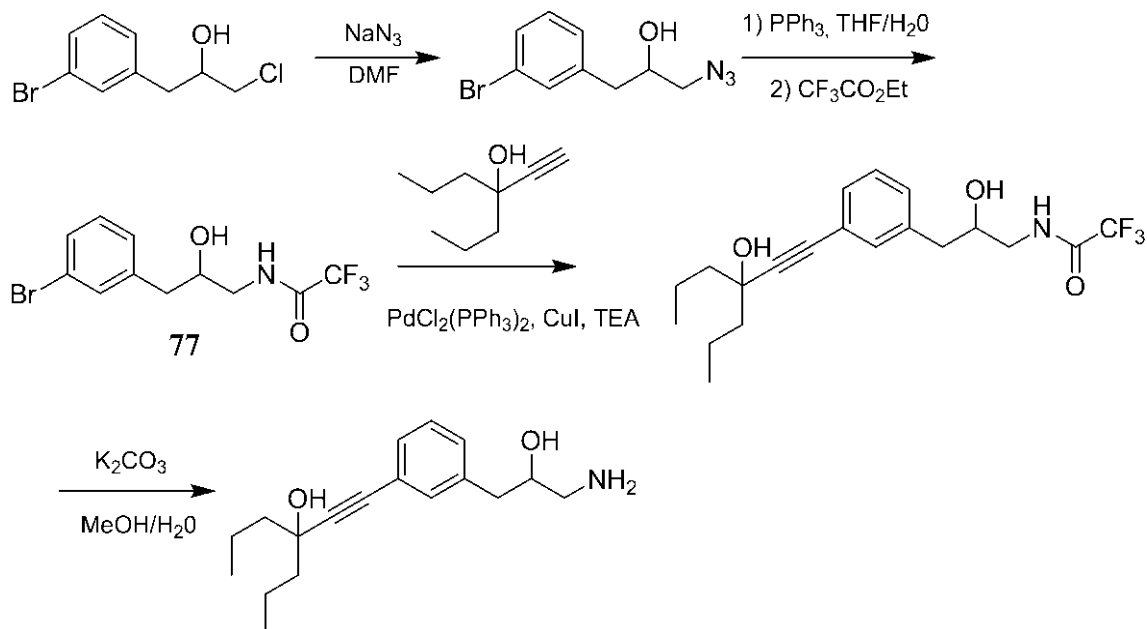
40

【0873】

4-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム19で示した方法に従って調製した。

スキーム19

【化 1 7 1】



10

【0 8 7 4】

20

ステップ 1 : 1-(3-ブロモフェニル)-3-クロロプロパン-2-オール (8.49 g、34.0 mmol) の無水 DMF (100 mL) 溶液に N_2 下で NaN_3 (11.05 g、170.0 mmol) 及び NaI (cat.、0.75 g、5.0 mmol) を加えた。混合物を 75℃で終夜加熱した。室温まで冷却後、混合物をエーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。生成物を真空オーブン中 40℃で 2 時間乾燥して 1-アジド-3-(3-ブロモフェニル)プロパン-2-オールを黄色の油として得、これを精製することなく使用した。収量 (8.6 g、98%粗製)。

【0 8 7 5】

30

ステップ 2 : 1-アジド-3-(3-ブロモフェニル)プロパン-2-オール (8.59 g、33.28 mmol) の THF (60 mL) 溶液に N_2 下で PPh_3 (8.73 g、33.28 mmol) 及び水 (20 mL) を加えた。反応混合物を 50℃で 24 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物をブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。粗製アミンを THF (20 mL) 及びトリフルオロ酢酸エチル (20 mL) に溶解させ、終夜室温で攪拌した。減圧蒸発させ、次いでフラッシュクロマトグラフィー (5% EtOAc / CH_2Cl_2) で精製することにより臭化物 77 を白色の固体として得た。収量 (3.72 g、35%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 13.6 Hz, 4.8, 1H), 2.55 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H).

40

【0 8 7 6】

ステップ 3 : 例 17 に記載の手順に従って臭化物 77 を 4-エチニルヘプタン-4-オールとカップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを透明な油として得た。収量 (0.455 g、59%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

【0 8 7 7】

50

ステップ4：例1に記載の手順に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例109を淡黄色の油として得た。収量(0.273 g、82%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, 不明瞭, 1H), 2.37 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 6H)。

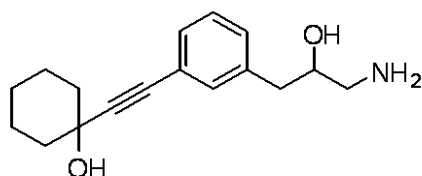
【0878】

(例110)

1-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロヘキサノールの調製

10

【化172】



【0879】

1-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロヘキサノールを例109で使用した方法に従って調製した。

20

【0880】

ステップ1：臭化物77を1-エチニルシクロヘキサノールとカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを透明な油として得た。収量(0.48 g、65%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.55 (dd, J = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 1H)。

30

【0881】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例110を淡黄色の固体として得た。収量(0.227 g、65%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 5.37 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.48 (不明瞭, 1H), 2.38 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 1H)。

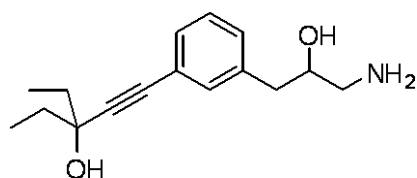
【0882】

(例111)

1-(3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-エチルペンター1-イン-3-オールの調製

40

【化173】



【0883】

50

1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オール)を例109で使用した一般的な方法に従って調製した。

【0884】

ステップ1：臭化物77を3-エチルペント-1-イン-3-オールとカップリングさせることによりN-((3-(3-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)を透明な油として得た。収量(0.472 g、66%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

10

【0885】

ステップ2：N-((3-(3-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド)を脱保護することにより例111を淡黄色の油として得た。収量(0.232 g、69%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (不明瞭 dm, J = 4.4 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

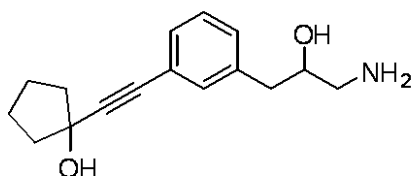
20

【0886】

(例112)

1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノールの調製

【化174】



30

【0887】

1-((3-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノールを例109で使用した一般的な方法に従って調製した。

【0888】

ステップ1：臭化物77を1-エチニルシクロペンタノールとカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-((2-ヒドロキシ-3-(3-((1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミド)を透明な油として得た。収量(0.441 g、62%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.26 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

40

【0889】

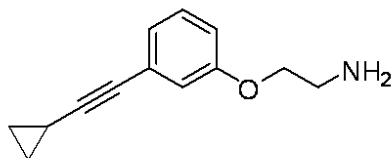
ステップ2：2,2,2-トリフルオロ-N-((2-ヒドロキシ-3-(3-((1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミド)を脱保護することにより例112を淡黄色の固体として得た。収量(0.217 g、69%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 5.26 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (不明瞭 dm, J = 4.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H).

【0890】

50

(例 1 1 3)

2-(3-(シクロプロピルエチニル)フェノキシ)エタンアミンの調製
【化 1 7 5】



【0 8 9 1】

10

2-(3-(シクロプロピルエチニル)フェノキシ)エタンアミンを例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

【0 8 9 2】

ステップ 1: 臭化物 1 9 をシクロプロピルアセチレンと菌頭反応させることにより N-(2-(3-(2-シクロプロピルエチニル)フェノキシ)エチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを透明な油として得た。収量 (2. 0 g、7 1 %) : 粗製物質をさらなる脱保護反応に直接用いた。

【0 8 9 3】

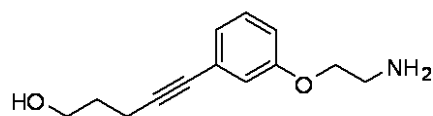
ステップ 2: N-(2-(3-(2-シクロプロピルエチニル)フェノキシ)エチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 1 1 3 を淡黄色の油として得た。収量 (0. 3 5 0 g、5 2 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19-7.24 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 3H), 3.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158.4, 129.6, 124.2, 123.6, 116.7, 114.9, 93.6, 75.5, 69.9, 40.7, 8.3, -0.3. ESI MS m/z 202 $[M+1]^+$.

20

【0 8 9 4】

(例 1 1 4)

5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ペント-4-イン-1-オールの調製
【化 1 7 6】



30

【0 8 9 5】

5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ペント-4-イン-1-オールを例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

【0 8 9 6】

ステップ 1: トリエチルアミン (6 mL、6 0 mmol) 及び DMF (1 8 mL) 中の臭化物 (1 9) (2. 5 g、8 mmol)、ペンチン-1-オール (1. 3 4 g、1 6 mmol) の混合物を窒素で 1 0 分間パージした。その後 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0. 2 8 g、0. 4 mmol)、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ (0. 1 2 2 g、0. 4 mmol)、及び CuI (0. 0 7 6 g、0. 4 mmol) を加え、フラスコを窒素でもう一度パージし、得られた混合物を 9 0 °C で終夜加熱した。次いでこれを水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0 から 3 0 % の EtOAc-ヘキサン勾配) で精製することにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(5-ヒドロキシペント-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (1. 6 1 g、6 3 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.24 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 0.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (bs, 1H), 4.06-4.1

40

50

0 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 4H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H).

【0897】

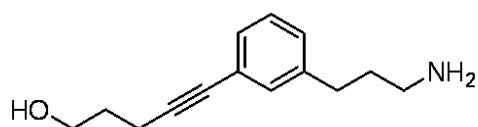
ステップ2：アルキン（1.6 g、5 mmol）のMeOH-水（25 mL：5 mL）攪拌溶液に K_2CO_3 （3.5 g、25 mmol）を加え、得られた混合物を終夜攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣をEtOAcと水の間に分配し、合わせた有機物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾過した溶液を減圧濃縮して例114を黄色の油として得た。収量（0.360 g、33%）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.21-7.26 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 4.55 (bs, 2H), 3.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H). ^{13}C NMR（100 MHz, DMSO- d_6 ） δ 159.0, 130.1, 124.8, 124.0, 117.1, 115.3, 90.8, 80.8, 70.7, 59.9, 41.3, 32.0, 15.7. ESI MS m/z 220[M+1] $^+$.

10

【0898】

（例115）

5-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）ペント-4-イン-1-オールの調製
【化177】



20

【0899】

5-（3-（3-アミノプロピル）フェニル）ペント-4-イン-1-オールを例127で使用した方法に従って調製した。

【0900】

ステップ1：臭化物87（0.5 g、1.5 mmol）を4-ペンチン-1-オールと菌頭カップリングさせることによりtert-ブチル（3-（5-ヒドロキシペント-1-イニル）フェニル）エチルカルバメートを得た。（0.35 g、69%）： ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.17-7.24 (m, 3H), 7.07-7.11 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

30

【0901】

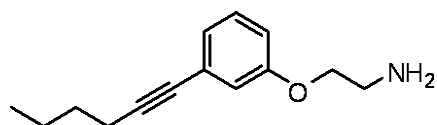
ステップ2：tert-ブチル（3-（5-ヒドロキシペント-1-イニル）フェニル）エチルカルバメートをTHF中のHCl/ジオキサンで脱保護することにより例115塩酸塩を得た。収量（0.14 g、63%）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 3.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H).

【0902】

（例116）

2-（3-（ヘクス-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンの調製
【化178】

40



【0903】

2-（3-（ヘクス-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンを例18で使用した方法に従って調製した。

【0904】

50

ステップ1：臭化物19を1-ヘキシシンと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(ヘキス-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを透明な油として得た。収量(1.8g、72%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.80 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0905】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(ヘキス-1-イニル)フェノキシ)-エチル)アセトアミドを脱保護することにより例116を黄色の油として得た。収量(0.620g、90%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20-7.25 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.9, 130.1, 124.8, 124.1, 117.2, 115.3, 90.9, 80.9, 70.3, 41.1, 30.7, 21.9, 18.7, 13.9。 ESI MS m/z 218[M+1]⁺。

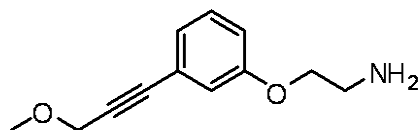
10

【0906】

(例117)

2-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化179】



20

【0907】

2-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンを例18で使用した方法に従って調製した。

【0908】

ステップ1：臭化物19を3-メトキシプロピンと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを透明な油として得た。収量(0.51g、21%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.45 (s, 3H)。

30

【0909】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-メトキシプロプ-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例117をオフホワイト色の油として得た。収量(0.160g、47%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27-7.32 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.9, 130.4, 124.3, 123.7, 123.4, 117.3, 116.2, 86.2, 86.1, 69.6, 59.9, 57.5, 40.8。 ESI MS m/z 206[M+1]⁺。

40

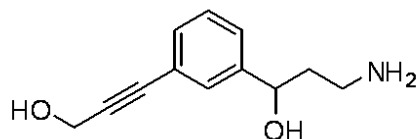
【0910】

(例118)

3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)プロプ-2-イン-1-オール

の調製

【化 1 8 0】



【0 9 1 1】

3-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)プロプ-2-イン-1-オールを例 1 0 8 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 1 2】

ステップ 1: 2 5 をプロパルギルアルコールと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを暗黄色の油として得た。収量 (0. 3 7 g、8 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 4.87 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.45 (bs, 1H) 1.9 3-2.04 (m, 2H).

【0 9 1 3】

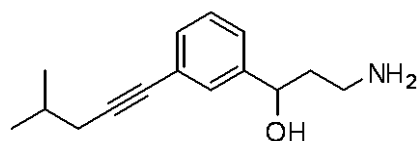
ステップ 2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミド (0. 4 8 g、1. 5 9 mmol) を脱保護することにより例 1 1 8 を淡黄色の半固体の塩酸塩として得た。収量 (0. 1 4 g、4 2 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (bs, 3H), 7.29-7.35 (m, 4H), 5.5.59-5.65 (bs, 1H), 5.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145.9, 130.2, 129.8, 128.7, 126.1, 122.5, 89.9, 84.0, 69.5, 49.6, 36.5, 36.4.

【0 9 1 4】

(例 1 1 9)

3-アミノ-1-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化 1 8 1】



【0 9 1 5】

3-アミノ-1-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 1 3 2 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 1 6】

ステップ 1: 2 5 を 4-メチルペント-1-インと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを暗茶色の油として得た。収量 (0. 9 4 g、9 4 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.28 (bs, 1H), 1.87-1.99 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

【0 9 1 7】

ステップ 2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例 1 1 9 を黄色の油として得た。収量 (0. 5 0 8 g、7 6 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 5.12 (bs, 2H), 4.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.67-1.72

10

20

30

40

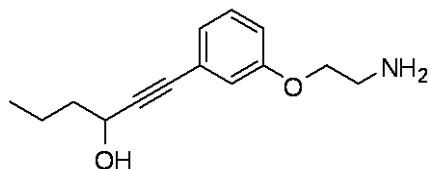
50

(m, 2H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 146.8, 130.0, 128.9, 128.8, 125.7, 123.4, 89.6, 82.1, 70.7, 40.6, 38.3, 28.1, 28.0, 22.3. ESI MS m/z 232[M+1] $^+$.

【0918】

(例120)

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘキス-1-イン-3-オールの調製
【化182】



10

【0919】

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)ヘキス-1-イン-3-オールを例18で使用した方法に従って調製した。

【0920】

ステップ1：臭化物19を4-メチルペント-1-イン-3-オールと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシヘキス-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを透明な油として得た。収量(3 g、粗製)

20

【0921】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシヘキス-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例120を黄色の油として得た。収量(1.858 g、88%)： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23-7.29 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 3H), 4.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.86 (bs, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159.0, 130.3, 124.0, 117.1, 115.8, 92.8, 833, 70.4, 61.0, 41.2, 40.1, 18.6, 14.2. ESI MS m/z 234[M+1] $^+$.

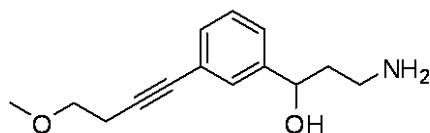
【0922】

30

(例121)

3-アミノ-1-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化183】



【0923】

40

3-アミノ-1-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例132で使用した方法に従って調製した。

【0924】

ステップ1：25を4-メトキシブト-1-インと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを暗黄色の油として得た。収量(0.51 g、51%)。化合物を完全に精製することはできず、そのまま次のステップで用いた。

【0925】

ステップ2：反応混合物を室温で16時間攪拌した以外は例132で使用した方法に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-メトキシブ

50

－1－イニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを脱保護した。例121を黄色の油として得た。収量（0.22 g、60%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.33（s, 1H）, 7.28-7.29（m, 2H）, 7.21-7.24（m, 1H）, 4.66（t, J = 6.4 Hz, 1H）, 3.50（t, J = 6.4 Hz, 2H）, 3.28（s, 3H）, 2.63-2.69（m, 4H）1.65-1.77（m, 2H）。¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）δ 146.5, 129.4, 128.5, 128.2, 125.4, 122.6, 87.7, 81.1, 70.4, 70.1, 57.8, 40.6, 40.1, 19.8。ESI MS m/z 234[M+1]⁺。

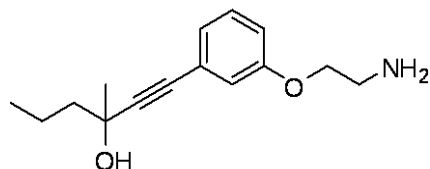
【0926】

（例122）

1－（3－（2－アミノエトキシ）フェニル）－3－メチルヘキス－1－イン－3－オールの調製

10

【化184】



【0927】

1－（3－（2－アミノエトキシ）フェニル）－3－メチルヘキス－1－イン－3－オールを例18で使用した方法に従って調製した。

20

【0928】

ステップ1：臭化物19をブト－3－イニル－ベンゼンと菌頭反応させることにより2, 2, 2－トリフルオロ－N－（2－（3－（3－ヒドロキシ－3－メチルヘキス－1－イニル）フェノキシ）エチル）アセトアミドを透明な油として得た。収量（2.0 g、71%）：粗製物質をさらなる脱保護反応に直接用いた。

【0929】

ステップ2：2, 2, 2－トリフルオロ－N－（2－（3－（3－ヒドロキシ－3－メチルヘキス－1－イニル）フェノキシ）エチル）アセトアミドを脱保護することにより例122を淡黄色の油として得た。収量（0.700 g、35%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.23-7.28（m, 1H）, 6.91-6.95（m, 2H）, 6.87-6.89（m, 1H）, 5.34（s, 1H）, 3.91（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 2.85（t, J = 5.6 Hz, 2H）, 1.45-1.70（m, 5H）, 1.41（s, 3H）, 0.89-0.94（m, 3H）。¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）δ 158.6, 129.8, 123.7, 123.6, 116.6, 115.2, 81.4, 70.3, 66.6, 45.9, 40.9, 29.9, 17.7, 14.3。ESI MS m/z 248[M+1]⁺。

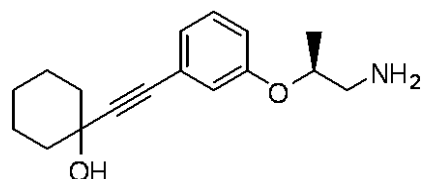
30

【0930】

（例123）

（S）－1－（（3－（1－アミノプロパン－2－イルオキシ）フェニル）エチニル）シクロヘキサノールの調製

【化185】



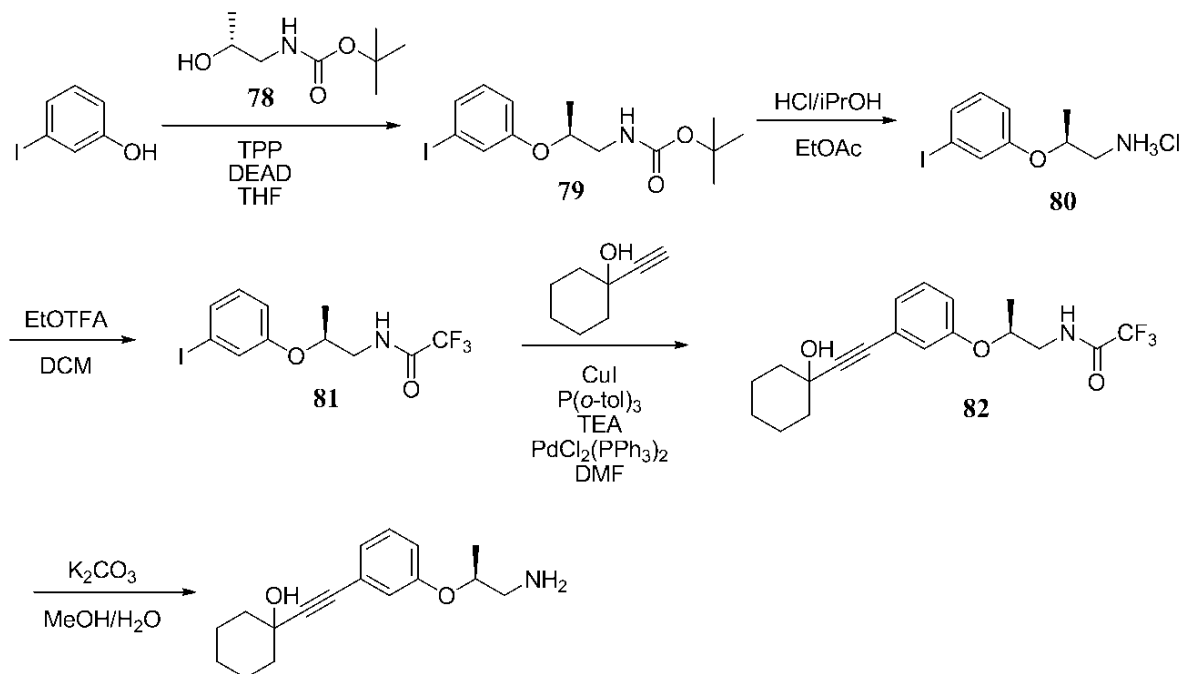
40

【0931】

（S）－1－（（3－（1－アミノプロパン－2－イルオキシ）フェニル）エチニル）シクロヘキサノールをスキーム20で示した方法に従って調製した。

スキーム20

【化 1 8 6】



10

20

【0 9 3 2】

ステップ1：ジエチルアゾジカルボキシレート（17.4 g、100 mmol）を3-ヨードフェノール（18.5 g、84 mmol）、アルコール（78）（14.73 g、84 mmol）、及びトリフェニルホスフィン（26.2 g、100 mmol）のTHF（200 mL）溶液に0℃においてアルゴン下でゆっくりと加えた。反応を加温させ、室温で2時間攪拌し、80℃に6時間加熱し、次いで減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで磨砕し、得られた白色の固体を濾別した。濾液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル及び1 NのNaOHに分配した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（5～20%の酢酸エチル／ヘキサン勾配）で精製することによりカルバメート（79）を純粋でない黄色の油として得、これをさらに精製することなく次のステップで用いた。収量（17.3 g、54%）。

30

【0 9 3 3】

ステップ2：HCl（12 mLのiPrOH中の4.8 Mの溶液、56 mmol）をカルバメート（79）（10 g、28 mmol）の酢酸エチル（25 mL）溶液に加えた。1時間攪拌後、反応混合物を濾過し、固体を減圧乾燥して塩酸塩（80）を白色の固体として得、これを精製又は分析することなく次のステップで用いた。収量（2.9 g、30%）。

【0 9 3 4】

ステップ3：1当量のTEAを使用し、反応をジクロロメタン中で実施した以外は例18で使用した方法に従ってアミン塩酸塩（80）をエチルトリフルオロアセテートで保護することによりトリフルオロアミド（81）を黄色の油として得た。収量（3.4 g、定量的）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.29-7.33 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.75 (brs, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 3.52-3.53 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

40

【0 9 3 5】

ステップ4：DMF（13 mL）中のトリフルオロアミド81（500 mg、1.34 mmol）、1-エチニルシクロヘキサノール（250 mg、2.01 mmol）、ヨウ化銅（25 mg、0.13 mmol）、トリ-*o*-トリルホスフィン（40 mg、0.13 mmol）、TEA（0.279 mL、2.01 mmol）、及びビス-*o*-トリルホスフィンパラジウム（91 mg、0.13 mmol）の混合物を脱ガスし、アルゴ

50

ン雰囲気置き、終夜 90 °C で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を EtOAc / 水に分配した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 30 % の EtOAc / ヘキサン勾配) で精製することによりアルキン 82 を黄色のガラス状油として得た。収量 (0.322 g、65 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.81 (brs, 1H), 4.48-4.57 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 1.85-2.04 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0936】

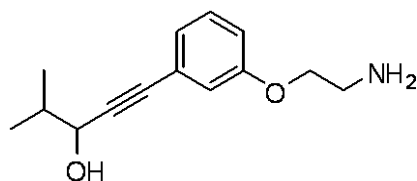
ステップ 5 : 例 1 で使用した方法に従ってアルキン 82 を脱保護することにより例 123 を黄色の油として得た。収量 (0.200 g、85 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 2.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.85-2.02 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 11H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。ESI MS m/z 274.3[m+H]⁺。

【0937】

(例 124)

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オール

【化187】



【0938】

1-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オールを例 18 で使用した方法に従って調製した。

【0939】

ステップ 1 : 臭化物 19 を 4-メチルペント-1-イン-3-オールと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (0.51 g、21 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.08-7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 1.6, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 6H)。

【0940】

ステップ 2 : 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例 124 を黄色の油として得た。収量 (0.160 g、47 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-7.30 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 3H), 4.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.87 (bs, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 6H)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.5, 129.8, 123.7, 116.7, 115.2, 91.0, 83.6, 69.9, 66.3, 40.7, 34.3, 18.3, 17.7。ESI MS m/z 234[M+1]⁺。

【0941】

(例 125)

3-アミノ-1-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール

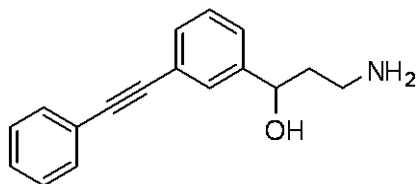
10

20

30

40

【化 1 8 8】



【0 9 4 2】

3-アミノ-1-(3-(フェニルエチニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 1 2 1 で使用した方法に従って調製した。

10

【0 9 4 3】

ステップ 4: 25 をエチニルベンゼンと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-フェニルエチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (0.78 g, 73%)。

【0 9 4 4】

ステップ 5: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-フェニルエチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例 1 2 5 を白色の半固体として得た。収量 (0.3 g, 53%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51-7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 6H), 5.52 (bs, 2H), 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 146.9, 131.8, 130.2, 129.3, 129.0, 126.6, 122.7, 122.4, 89.9, 89.5, 70.5, 40.6, 38.0. ESI MS m/z 252[M+] $^+$.

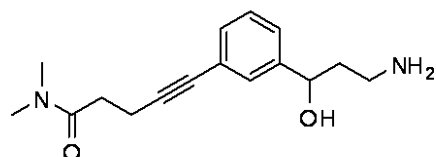
20

【0 9 4 5】

(例 1 2 6)

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N, N-ジメチルペント-4-インアミドの調製

【化 1 8 9】



30

【0 9 4 6】

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N, N-ジメチルペント-4-インアミドを例 1 2 1 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 4 7】

ステップ 1: 4 をペント-4-イン酸ジメチルアミドと菌頭反応させることにより 5-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)プロピル)フェニル)-N, N-ジメチルペント-4-インアミドを暗黄色の油として得た。収量 (0.33 g, 48%)。この化合物は多少の微量の出発物質を有し、さらに精製することなく使用した。

40

【0 9 4 8】

ステップ 2: 5-(3-(1-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)プロピル)フェニル)-N, N-ジメチルペント-4-インアミドを脱保護することにより例 1 2 6 を淡黄色の油として得た。収量 (0.147 g, 60%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (bs, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 5.59 (bs, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 4H), 1.75-1.88 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.2, 145.6, 129.7, 128.5, 125.2, 123.0, 90.2, 80.3, 69.3, 40.1, 36.4, 36.3, 34.9, 31.7, 14.8. ESI MS m/

50

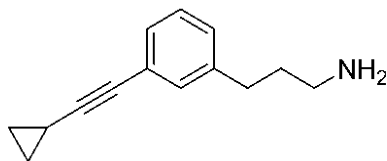
z 275[M+1]⁺.

【0949】

(例127)

3-(3-(シクロプロピルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンの調製

【化190】



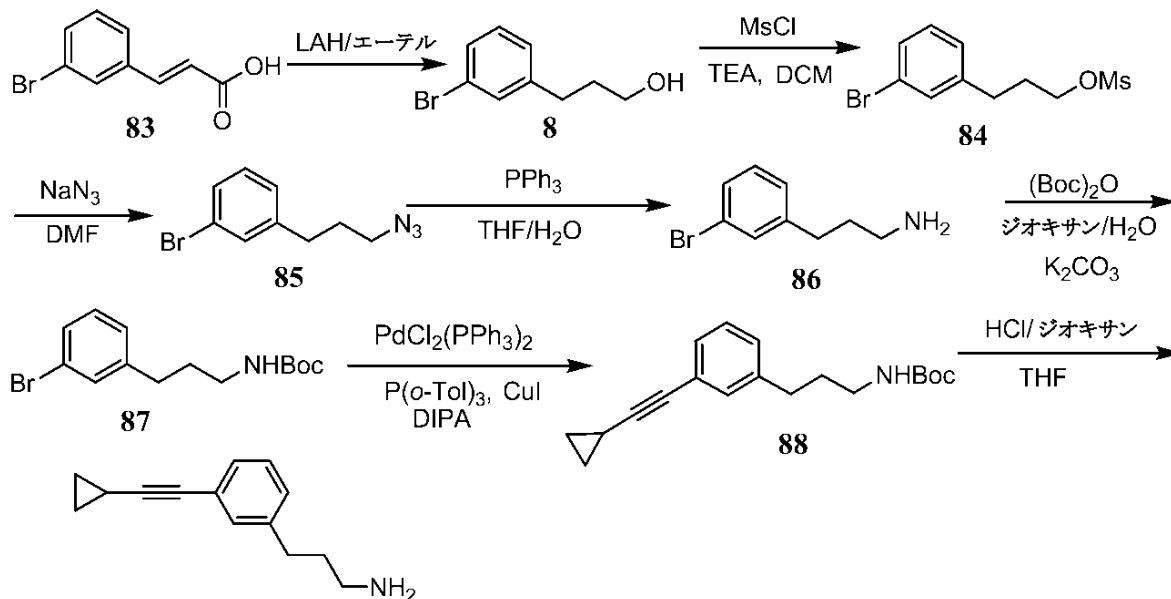
10

【0950】

3-(3-(シクロプロピルエチニル)フェニル)プロパン-1-アミンをスキーム21で示した方法に従って調製した。

スキーム21

【化191】



20

30

【0951】

ステップ1: LiAlH₄ (0.5 g, 1.3 mmol) のジエチルエーテル (25 mL) 懸濁液に 3-ブロモケイ皮酸 (83, 1.0 g, 4 mmol) を少しずつ、RT で加えた。得られた懸濁液を3時間攪拌した。15% NaOH 水溶液 (1 mL) 及び水を連続的に加えることにより反応をクエンチした。得られた白色の懸濁液をセライトのパッドを通して濾過した。濾過ケーキをエーテル、次いで酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮して粗製8を黄色の油として得た。収量 (0.7 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.35 (m, 4H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H).

40

【0952】

ステップ2: アルコール8 (1.0 g, 4.6 mmol) 及びトリエチルアミン (1.0 mL, 9.9 mmol) の DCM (15 mL) 攪拌溶液に MsCl (0.7 mL, 6.6 mmol) を5分間かけて0℃で加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、室温まで加温し、30分間攪拌し、その間に変換は完了した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。これを濾過し、濃縮してメシレート84を黄色の油 (1.0 g, 73%) として得た。この粗生成物を次の変換に直ぐに用いた。

50

【0953】

ステップ3：粗製メシレート84（1.0 g、3.4 mmol）のDMF（8 mL）溶液にNaN₃（0.44 g、6.8 mmol）を加えた。得られた混合物を80℃で1時間攪拌した。これを冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。濾過し、次いで減圧濃縮して85を無色の油として得た。収量（0.7 g、85%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.32-7.38（m, 2H），7.09-7.20（m, 2H），3.29（t, J = 6.4 Hz, 2H），2.68（t, J = 7.2 Hz, 2H），1.84-1.94（m, 2H）。

【0954】

ステップ4：THF（133 mL）及び水（13 mL）の混合物中のアジド85（15 g、62.7 mmol）の溶液にPh₃P（16 g、62.7 mmol）を室温に加えた。混合物を48時間攪拌し、その間に変換が完了していることが分かった。溶媒を減圧除去し、得られた残渣を次のステップで用いた。

【0955】

ステップ5：アミン86を1,4-ジオキサン（300 mL）及び水（180 mL）に溶解させた。K₂CO₃（17.2 g、120 mmol）、(Boc)₂O（14 mL、60 mmol）を連続的に加え、混合物を2時間攪拌した。1,4-ジオキサンを減圧除去した後、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。これを濃縮して粗製の黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー（0～9%の酢酸エチル：ヘキサン勾配）で精製することにより87を淡黄色の油として得た。収量（15 g、79%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.30-7.35（m, 2H），7.09-7.2（m, 2H），4.53（bs, 1H），3.14（m, 2H），2.61（t, J = 7.6 Hz, 2H），1.74-1.84（m, 2H），1.45（s, 9H）。

【0956】

ステップ6：臭化物87（1.0 g、3.1 mmol）及びシクロプロピルアセチレン（2.9 mL、3.4 mmol、トルエン中70%溶液）のジイソプロピルアミン（4 mL）の脱ガス溶液にPdCl₂（PPh₃）₂（0.120 g、0.17 mmol）、トリ-*o*-トリルホスフィン（0.048 g、0.16 mmol）及びCuI（0.026 g、0.16 mmol）を加えた。得られた混合物を脱ガスし、窒素下において90℃で終夜攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を水と酢酸エチルの間に分配した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10～40%の酢酸エチル-ヘキサン勾配）で精製することによりtert-ブチル-[3-(3-シクロプロピルエチニル)-フェニル]-プロピルカルバメート（88）を得た。収量（0.756 g、79%）。このアルキンをさらに精製することなく脱保護に使用した。

【0957】

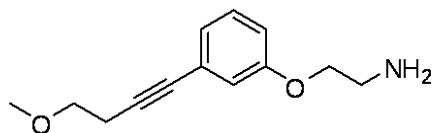
ステップ7：アルキン88をTHF（4.0 mL）に溶解させ、ジオキサン中のHCl（5 mL、4 M）を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。減圧濃縮し、次いでヘキサンで磨砕することにより例127塩酸塩を黄色の半固体として得た。収量（0.2 g、85%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.22-7.27（m, 1H），7.13-7.19（m, 3H），2.74（t, J = 7.2 Hz, 2H），2.55（t, J = 7.6 Hz, 2H），1.74-1.82（m, 2H），1.44-1.51（m, 1H），0.84-0.89（m, 2H），0.64-0.68（m, 2H）。¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）：141.2, 131.1, 128.9, 127.9, 123.2, 93.6, 75.6, 8.1, 31.4, 28.4, 8.3, -0.3。ESI MS m/z 200[M+1]⁺

【0958】

（例128）

2-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンの調製

【化 1 9 2】



【0 9 5 9】

2-(2-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェノキシ)エタンアミン)を例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 6 0】

ステップ 1：臭化物 1 9 を 4-メトキシブト-1-インと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (0. 4 5 g、4 5 %)：この物質を脱保護反応に直接用いた。

【0 9 6 1】

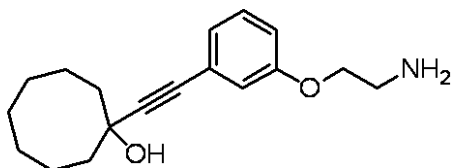
ステップ 2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(4-メトキシブト-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例 1 2 8 を黄色の油として得た。収量 (0. 1 2 0 g、5 0 %)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 3H), 3.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.6, 129.7, 124.1, 123.6, 116.7, 115.0, 87.9, 80.9, 70.3, 70.0, 57.9, 40.9, 19.9. ESI MS m/z 220[M+1]⁺.

【0 9 6 2】

(例 1 2 9)

1-(2-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロオクタノールの調製

【化 1 9 3】



【0 9 6 3】

1-(2-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロオクタノールを例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 6 4】

ステップ 1：臭化物 1 9 を 1-エチニル-シクロオクタノールと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロオクチル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを透明な油として得た。収量 (1. 3 g、7 2 %)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 6H), 1.48-1.72 (m, 11H).

【0 9 6 5】

ステップ 2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロオクチル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例 1 2 9 を黄色の油として得た。収量 (1. 8 5 8 g、8 8 %)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.29 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 7H), 1.42-1.44 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.5, 129.8, 123.8, 123.6, 116.7, 115.1,

95.7, 81.6, 69.7, 40.6, 37.7, 27.6, 24.1, 21.7. ESI MS m/z 234[M+1]⁺.

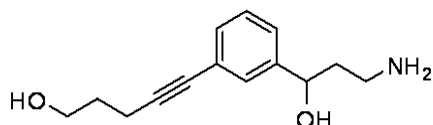
【0966】

(例130)

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ペント-4-イン-1-オール

の調製

【化194】



10

【0967】

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ペント-4-イン-1-オールを例132で使用した方法に従って調製した。

【0968】

ステップ1: 25をペント-4-イン-1-オールと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(5-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(1.46g、69%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 4.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (bs, 1H) 1.93-1.99 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H).

20

【0969】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(5-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例130を黄色の油として得た。収量(0.64g、65%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H) 4.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 147.2, 129.8, 129.0, 128.7, 125.7, 123.3, 90.6, 81.1, 71.1, 59.9, 41.8, 38.9, 32.0, 15.7. ESI MS m/z 234[M+1]⁺.

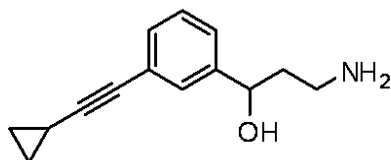
30

【0970】

(例131)

3-アミノ-1-(3-(シクロプロピルエチニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化195】



40

【0971】

脱保護をRTで16時間実施したこと以外は例132で使用した方法に従って3-アミノ-1-(3-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)プロパン-1-オールを調製した。

【0972】

ステップ1: 25をエチニルシクロプロパンと菌頭反応させることによりN-(3-(3-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを暗茶色の油として得た。収量(0.8g、83%)。これをさらに精製することなく次の変換に使用した。

50

【0973】

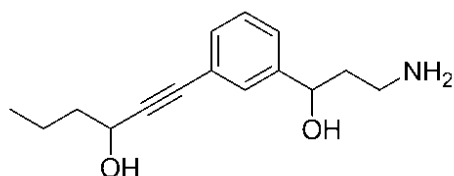
ステップ2：N-（3-（3-（2-シクロプロピルエチニル）フェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例131を黄色の油として得た。収量（0.13g、24%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.23-7.33（m, 4H），4.64（t, J = 6.4 Hz, 1H），2.71（t, J = 7.2 Hz, 2H），1.65-1.73（m, 2H），1.50-1.56（m, 1H），0.86-0.91（m, 2H），0.69-0.73（m, 2H）。¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）δ 146.2, 129.5, 128.5, 128.3, 125.1, 122.8, 93.5, 75.7, 70.1, 40.1, 37.6, 8.34, -0.3。ESI MS m/z 216[M+1]⁺。

【0974】

（例132）

1-（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）フェニル）ヘキス-1-イン-3-オール

【化196】



【0975】

1-（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）フェニル）ヘキス-1-イン-3-オールを例107で使用した方法に従って調製した。

【0976】

ステップ1：25（3g、9.2mmol）をヘキス-1-イン-3-オールと菌頭反応させることにより2,2,2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを黄色の油として得た。収量（2.31g、73%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.42（s, 1H），7.26-7.38（m, 3H），4.86（m, 1H），4.61（dd, J = 2.0, 5.6 Hz, 1H），3.67-3.71（m, 1H），3.37-3.46（m, 1H），2.38（d, J = 2.0 Hz, 1H），1.95-1.99（m, 2H），1.75-1.88（m, 2H），1.53-1.57（m, 2H），0.97（t, J = 7.2 Hz, 3H）。

【0977】

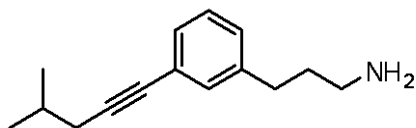
ステップ2：2-PrOH（10mL）中の2,2,2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシヘキス-1-イニル）フェニル）プロピル）アセトアミド、炭酸カリウム（0.438g、3.26mmol）及び水（2mL）の混合物を終夜加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィー、溶離液10%（9.5：0.5 MeOH-NH₃）-DCMで精製することにより例132を黄色の油として得た。収量（0.42g、49%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.23-7.36（m, 4H），6.90（bs, 2H），5.44（d, J = 4.8 Hz, 1H），4.67（t, J = 7.6 Hz, 1H），4.44（d, J = 5.2 Hz, 1H），2.82（t, J = 7.6 Hz, 2H），1.79-1.83（m, 2H），1.60-1.64（m, 2H），1.41-1.47（m, 2H），0.93（t, J = 7.2 Hz, 3H）。¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）δ 145.8, 129.7, 128.5, 128.4, 125.6, 122.3, 92.4, 83.0, 69.5, 60.5, 37.0, 36.6, 18.2, 13.7。ESI MS m/z 248[M+1]⁺。

【0978】

（例133）

3-（3-（4-メチルペント-1-イニル）フェニル）プロパン-1-アミンの調製

【化 1 9 7】



【0 9 7 9】

3-(3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロパン-1-アミンを例 1 2 7 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 8 0】

ステップ 1: 臭化物 8 7 (0.5 g、1.5 mmol) を 4-メチル-1-ペンチン (0.2 mL、2.4 mmol) と菌頭カップリングさせることにより tert-ブチル 3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニルカルバメートを得た。収量 (0.35 g、69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.28 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0 9 8 1】

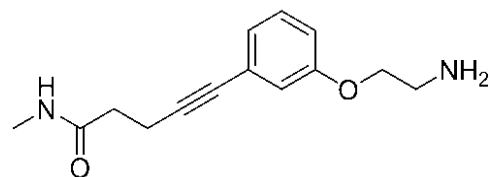
ステップ 2: tert-ブチル 3-(4-メチルペント-1-イニル)フェニルカルバメートを THF 中の HCl/ジオキサンで脱保護することにより例 1 3 3 塩酸塩を淡黄色の固体として得た。収量 (0.2 g、64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23-7.29 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 141.2, 131.0, 128.9, 128.6, 127.9, 123.3, 38.1, 31.4, 28.4, 27.6, 27.5, 21.7. ESI MS m/z 216[M+1]⁺.

【0 9 8 2】

(例 1 3 4)

5-(3-(2-アミノエトキシ)-フェニル)-N-メチルペント-4-インアミドの調製

【化 1 9 8】



【0 9 8 3】

5-(3-(2-アミノエトキシ)-フェニル)-N-メチルペント-4-インアミドを例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

【0 9 8 4】

ステップ 1: 臭化物 1 9 をペント-4-イン酸メチルアミドと菌頭反応させることにより N-メチル-5-(3-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)エトキシ)フェニル)ペント-4-インアミドを透明な油として得た。収量 (1.4 g、粗製)。粗製物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0 9 8 5】

ステップ 2: N-メチル-5-(3-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)エトキシ)フェニル)ペント-4-インアミドを脱保護することにより例 1 3 4 を茶色の固体として得た。収量 (0.110 g、10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27-7.31 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.18 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.2, 131.0, 128.9, 128.6, 127.9, 123.3, 38.1, 31.4, 28.4, 27.6, 27.5, 21.7.

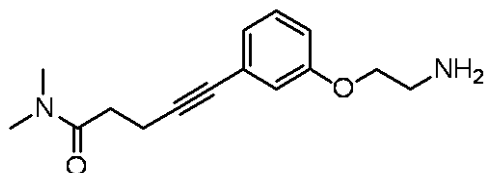
0-d₆) δ 170.6, 157.7, 129.8, 124.3, 124.2, 117.0, 115.1, 90.0, 80.2, 64.4, 38.2, 34.2, 25.4, 15.2. ESI MS m/z 266[M+1]⁺.

【0986】

(例135)

5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N,N-ジメチルペント-4-インアミドの調製

【化199】



10

【0987】

5-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N,N-ジメチルペント-4-インアミドを方法に従って調製した。

【0988】

ステップ1：臭化物19をペント-4-イン酸N,N-ジメチルアミドと菌頭反応させることによりN,N-ジメチル-5-(3-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)エトキシ)フェニル)ペント-4-インアミドを茶色の油として得た。収量(0.9 g、50%)：粗製物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0989】

ステップ2：N,N-ジメチル-5-(3-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)エトキシ)フェニル)ペント-4-インアミドを脱保護することにより例135を茶色の油として得た。収量(0.14 g、55%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-7.28 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 4.0 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94-3.0 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.57-2.62 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 170.2, 158.2, 158.0, 157.7, 129.8, 124.3, 123.9, 116.8, 115.0, 90.3, 80.2, 36.6, 34.9, 31.6, 14.8. ESI MS m/z 261[M+1]⁺.

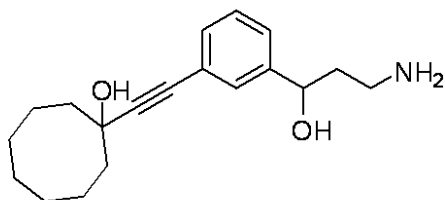
【0990】

30

(例136)

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロオクタノールの調製

【化200】



40

【0991】

1-(2-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロオクタノールを例131で使用した方法に従って調製した。

【0992】

ステップ1：25を1-エチニルシクロオクタノールと菌頭反応させることにより2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロオクチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量(0.54 g、44%)。この化合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

50

【0993】

ステップ2：2，2，2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（2-（1-ヒドロキシシクロオクチル）エチニル）フェニル）プロピル）アセトアミドを脱保護することにより例136を白色の固体として得た。収量（0.26 g、64%）：¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.20-7.29（m，4H），5.23（s，1H），4.66（t，J = 6.4 Hz，1H），2.55-2.62（m，2H），1.79-1.90（m，4H），1.62-1.66（m，2H），1.55-1.60（m，8H），1.40-1.42（m，2H）。¹³C NMR（100 MHz，DMSO-d₆）δ 147.0，129.2，128.5，128.2，125.6，122.3，95.4，81.9，70.8，69.7，42.4，40.1，39.9，37.7，27.5，24.0，21.7。ESI MS m/z 302[M+1]⁺。

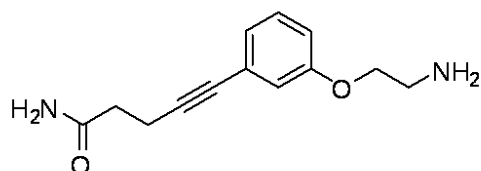
【0994】

10

（例137）

5-（3-（2-アミノエトキシ）フェニル）ペント-4-インアミドの調製

【化201】



【0995】

20

5-（3-（2-アミノエトキシ）フェニル）ペント-4-インアミドを例18で使用した方法に従って調製した。

【0996】

ステップ1：臭化物6をペント-4-イン酸アミドと菌頭反応させることにより5-（3-（2-（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）エトキシ）フェニル）ペント-4-インアミドを透明な油として得た。収量（0.8 g、50%）：この化合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0997】

ステップ2：5-（3-（2-（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）エトキシ）フェニル）ペント-4-インアミドを脱保護することにより例137を淡黄色の油として得た。収量（0.093 g、16%）：¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.21-7.26（m，1H），6.88-6.94（m，3H），3.92（t，J = 5.6 Hz，2H），2.88（t，J = 5.6 Hz，2H），2.59（t，J = 7.2 Hz，2H），2.34（t，J = 7.2 Hz，2H）。¹³C NMR（100 MHz，DMSO-d₆）δ 172.4，158.5，129.7，124.2，123.7，116.8，114.9，89.9，80.3，69.6，40.6，34.1，15.0。ESI MS m/z 233[M+1]⁺。

30

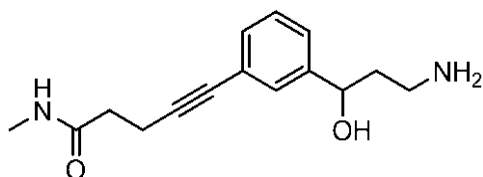
【0998】

（例138）

5-（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）フェニル）-N-メチルペント-4-インアミドオクタノール

【化202】

40



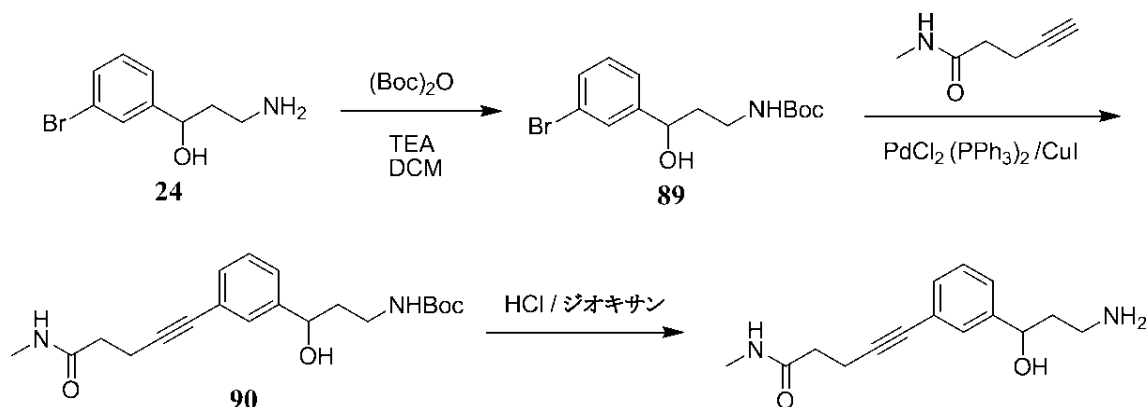
【0999】

5-（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）フェニル）-N-メチルペント-4-インアミドをスキーム22で示した方法に従って調製した。

スキーム22

50

【化 203】



10

【1000】

ステップ1: 24 (17 g、74 mmol) の DCM (250 mL) 溶液に (Boc)₂O (21.5 mL、89 mmol) 及びトリエチルアミン (15.5 mL、111 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、次いでDCM (250 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0から30%のEtOAc-ヘキサン勾配) で精製することにより89を黄色の油として得た。収量 (15.2 g、61%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 3.60 (bs, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

20

【1001】

ステップ2: 89をペンター4-イン酸メチルアミドと菌頭反応させることによりtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(5-(メチルアミノ)-5-オキソペンター1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを暗茶色の油として得た。収量 (0.27 g、36%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 5.64 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.35 (bs, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.55-1.84 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

30

【1002】

ステップ3: tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(5-(メチルアミノ)-5-オキソペンター1-イニル)フェニル)プロピルカルバメート (0.7 g、2.1 mmol) の MeOH-THF (1:1、10 mL) 溶液にジオキサン中のHCl (0.7 mL、4 M) を加え、得られた反応混合物を24時間RTで攪拌した。混合物を減圧下で蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィー (0~15%のMeOH-DCM勾配) で精製することにより例14塩酸塩を黄色の固体として得た。収量 (0.17 g、76%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27-7.33 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.60-2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171.1, 146.1, 130.3, 128.9, 128.8, 125.7, 123.4, 90.3, 81.0, 69.7, 36.9, 36.8, 34.8, 25.9, 15.6. ESI MS m/z 261[M+1]⁺.

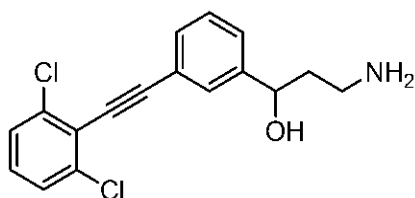
40

【1003】

(例139)

3-アミノ-1-(3-(2,6-ジクロロフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化 2 0 4】



【1 0 0 4】

3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 1 3 2 で使用した方法に従って調製した。

10

【1 0 0 5】

ステップ 1 : 2 5 を 1, 3-ジクロロ-2-エチニル-ベンゼンと菌頭反応させることにより N-(3-(3-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを暗茶色の油として得た。収量 (0. 3 2 g、3 7 %)。この化合物は出発臭化物から完全に分離させることはできず、ステップで直接使用した。

【1 0 0 6】

ステップ 2 : N-(3-(3-(2-(2,6-ジクロロフェニル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 1 3 9 を黄色の固体として得た。収量 (0. 1 4 9 g、6 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (bs, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.53 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H).

20

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 146.2, 136.0, 130.8, 128.9, 128.5, 128.2, 127.0, 121.8, 121.2, 118.8, 115.8, 99.6, 83.0, 69.3, 36.5, 36.4. ESI MS m/z 320[M+1] $^+$.

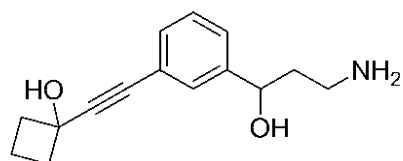
【1 0 0 7】

(例 1 4 0)

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-メチルペント-4-インアミドオクタノール

【化 2 0 5】

30



【1 0 0 8】

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-N-メチルペント-4-インアミドを例 1 3 8 で使用した方法に従って調製した。

【1 0 0 9】

40

ステップ 1 : 2 4 を 1-エチニル-シクロブタノールと菌頭反応させることにより tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)フェニル)プロピルカルバメートを黄色の油として得た。収量 (1. 5 g、7 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 4.85 (bs, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.30-2.49 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

【1 0 1 0】

ステップ 2 : tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護することにより例 1 4 0 塩酸塩を淡黄色の半固体として得た。収量 (0. 1 6 1 g、3 0 %) : ^1H NMR (400 MHz

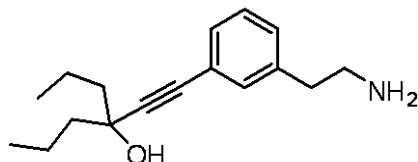
50

z, DMSO- d_6) δ 7.28-7.36 (m, 4H), 4.64-4.67 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 145.8, 129.7, 128.5, 128.4, 125.6, 122.3, 94.6, 81.6, 69.1, 66.2, 40.1, 36.5, 36.2, 12.8. ESI MS m/z 246[M+1] $^+$.

【1011】

(例141)

4-((3-(2-アミノエチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
【化206】



10

【1012】

4-((3-(2-アミノエチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを例18で使用した方法に従って調製した。

【1013】

ステップ1. 3-ブロモフェネチルアミンをトリフルオロ酢酸エチルと縮合させることによりN-(3-ブロモフェネチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを無色の油として得た。収量(3.30g、定量的)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 3.61 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

20

【1014】

ステップ2. 反応を17時間実施した以外は例18に記載の手順に従ってN-(3-ブロモフェネチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール20とカップリングさせることにより、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10%から50%のEtOAc勾配)で精製後、2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェネチル)-アセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.975g、66%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.27 (br.s, 1H), 3.61 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.66-1.74 (m, 4H), 1.52-1.64 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

30

【1015】

ステップ3. 反応を40℃で18攪拌した以外は例1に記載の手順に従って2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェネチル)-アセトアミドを脱保護した。フラッシュクロマトグラフィー(75%から100%のEtOAc-ヘキサン中の20%7Nの NH_3/MeOH 勾配)で精製することにより例141を無色の油として得た。収量(0.385g、54%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.26 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40-1.60 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 141.7, 132.2, 129.4, 129.2, 123.2, 94.6, 83.4, 70.3, 44.9, 44.2, 40.1, 18.0, 15.0; ESI MS m/z 260.4[M+H] $^+$; RP-HPLC 100.0% (AUC, 220 nm).

40

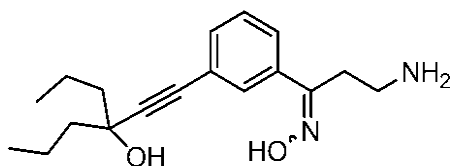
【1016】

(例142)

3-アミノ-1-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オンオキシムの調製

50

【化 2 0 7】



【1 0 1 7】

3-アミノ-1-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オンオキシムを例18及び11で使用した方法に従って調製した。

10

【1 0 1 8】

ステップ1. 80℃で3時間反応させた以外は例18に記載の手順に従ってN-(3-(3-ブロモフェニル)-3-オキソプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(63)をアルキノール20とカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20%のEtOAc)で精製後、3-アミノ-1-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オンを暗琥珀色の油として得た。収量(28.1g、99.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br.t, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.51 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40-1.63 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

20

【1 0 1 9】

ステップ2. 3-アミノ-1-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オン(0.236g、0.62mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(0.109g、1.56mmol)のEtOH(絶対、10mL)の溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.3mL、1.72mmol)を加え、反応混合物を室温で3日間攪拌した。減圧濃縮し、次いで残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10%から100%のEtOAc勾配)処理して2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル)アセトアミドを無色の油として得た。収量(0.225g、91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.5 (s, 1H), 9.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.39-1.62 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

30

【1 0 2 0】

ステップ3. 反応を40℃で18時間攪拌した以外は例1に記載の手順に従って2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-3-(ヒドロキシイミノ)プロピル)アセトアミドを脱保護した。フラッシュクロマトグラフィー(50%から100%のEtOAc-ヘキサン中の20%7NのNH₃/MeOH勾配)で精製することにより例142を無色の油として得た。収量(0.056g、33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59-7.62 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 1.39-1.63 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 155.4, 137.4, 131.8, 129.5, 129.0, 126.5, 123.5, 95.1, 83.1, 70.3, 44.9, 39.5, 30.8, 18.0, 15.0; ESI MS m/z 260.4[M+H]⁺; RP-HPLC 100.0% (AUC, 220 nm).

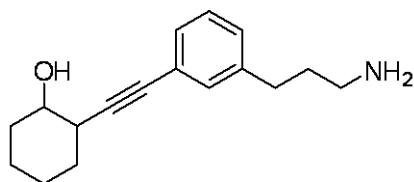
40

【1 0 2 1】

(例143)

2-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールの調製

【化 2 0 8】



【1 0 2 2】

2-((3-((3-aminopropyl)phenyl)ethynyl)cyclohexanol)を例 1 に記載の方法に従って調製した。

10

【1 0 2 3】

ステップ 1：臭化物 3 を 2-エチニルシクロヘキサノールと菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー（5～50%の EtOAc／ヘキサン勾配）処理して 2, 2, 2-トリフルオロ-N-((3-((2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量（1.2 g、43%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.28 (m, 3H), 7.06-7.30 (m, 3H), 6.33 (brs, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.36 (見かけ上q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.32 (brs, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.91 (五重線, J = 7.2 Hz, 2H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 4H)。

20

【1 0 2 4】

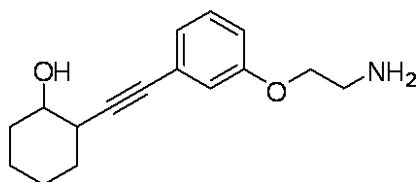
ステップ 2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-((3-((2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー（10%（7NのNH₃／MeOH）／ジクロロメタン）処理して例 1 4 3 をオレンジ色の油として得た。収量（0.606 g、69%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.26 (m, 3H), 7.08-7.12 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 7H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H)。

【1 0 2 5】

（例 1 4 4）

30

2-((3-((2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールの調製【化 2 0 9】



【1 0 2 6】

2-((3-((2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロヘキサノール)を例 1 8 に記載の方法に従って調製した。

40

【1 0 2 7】

ステップ 1：臭化物 1 9 を 2-エチニルシクロヘキサノールと菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー（5～50%の EtOAc／ヘキサン勾配）処理して 2, 2, 2-トリフルオロ-N-((2-((3-((2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミド)を黄色の油として得た。収量（0.88 g、31%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.90-6.98 (brs, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 2H), 3.74 (見かけ上q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.14-1.40 (m, 4H)。

50

【1028】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(10%(7NのNH₃/MeOH)/ジクロロメタン)で精製することにより例144を白色の固体として得た。収量(0.29g、45%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.08 (brs, 2H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.55-2.00 (brs, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H).

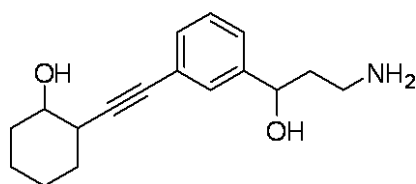
【1029】

10

(例145)

2-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールの調製

【化210】



20

【1030】

2-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニル)シクロヘキサノールを例19に記載の方法に従って調製した。

【1031】

ステップ1: 臭化物25を2-エチニルシクロヘキサノールと菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(5~50%のEtOAc/ヘキサン勾配)処理して2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量(1.9g、63%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.41 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 4H), 4.84 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.18 (brs, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 1.66-1.84 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.16-1.40 (m, 3H).

30

【1032】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(10%(7NのNH₃/MeOH)/ジクロロメタン)処理して例145を明るい黄色のガラス状固体として得た。収量(0.402g、29%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.46 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 4.92 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.01 (brs, 4H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 3H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.14-1.40 (m, 3H).

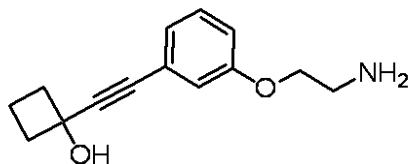
40

【1033】

(例146)

1-(2-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)エチニル)シクロブタノールの調製

【化 2 1 1】



【1 0 3 4】

1-(2-((3-(2-aminoethoxy)phenyl)ethynyl)cyclobutyl)ethanolを例 1 8で使用した方法に従って調製した。

10

【1 0 3 5】

ステップ7：臭化物19を1-エチニル-シクロブタノールと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.85g、39%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.27-7.30 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 4.09-4.13 (m, 4H), 3.54-3.58 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H)。

【1 0 3 6】

ステップ8：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例 1 46を茶色の油として得た。収量(0.09g、31%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25-7.29 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.33-2.35 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H)。 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.5, 129.8, 123.7, 123.6, 116.7, 115.4, 94.6, 81.5, 69.5, 66.6, 38.6, 12.8。 ESI MS m/z 232[M+1]⁺。

20

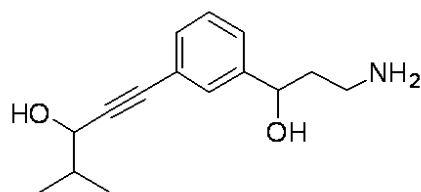
【1 0 3 7】

(例 1 4 7)

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オール

【化 2 1 2】

30



【1 0 3 8】

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-4-メチルペント-1-イン-3-オールを例 1 3 8で使用した方法に従って調製した。

40

【1 0 3 9】

ステップ1：24を4-メチル-ペント-1-イン-3-オールと菌頭反応させることによりtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-4-メチルペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを暗茶色の油として得た。収量(1.73g、81%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.72 (bs, 1H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 1H), 1.78-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1 0 4 0】

ステップ2：EtOAcを溶媒として使用した以外は例 1 3 8で使用した方法に従って

50

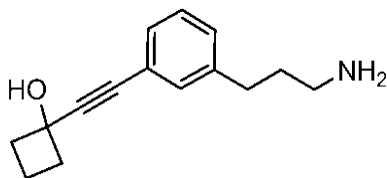
t e r t -ブチル 3 -ヒドロキシ - 3 - (3 - (3 -ヒドロキシ - 4 -メチルペン ト - 1 -イニル) フェニル) プロピルカルバメート を脱保護することにより例 1 4 7 塩酸塩を淡黄色の半固体として得た。収量 (0 . 3 1 g、5 6 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80-7.98 (bs, 2H), 7.30-7.37 (m, 4H), 5.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 (bs, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 3H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 146.3, 130.2, 129.0, 128.9, 126.1, 122.8, 91.5, 84.2, 69.5, 66.7, 36.9, 36.7, 34.8, 18.8, 18.2. ESI MS m/z 248 $[\text{M}+1]^+$.

【 1 0 4 1 】

(例 1 4 8)

1 - (2 - (3 - (3 -アミノプロピル) フェニル) エチニル) シクロブタノールの調製

【 化 2 1 3 】



【 1 0 4 2 】

1 - (2 - (3 - (3 -アミノプロピル) フェニル) エチニル) シクロブタノールを例 1 2 7 で使用した方法に従って調製した。

【 1 0 4 3 】

ステップ 1 : 臭化物 8 7 を 1 -エチニル - シクロブタノールと菌頭カップリングさせることにより t e r t -ブチル 3 - (3 - (2 - (1 -ヒドロキシシクロブチル) エチニル) フェニル) プロピルカルバメートを茶色の油として得た。収量 (0 . 3 2 g、6 1 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.30 (m, 4H), 4.52 (bs, 1H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42-2.56 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) .

【 1 0 4 4 】

ステップ 2 : t e r t -ブチル 3 - (3 - (2 - (1 -ヒドロキシシクロブチル) エチニル) フェニル) プロピルカルバメートを THF 中の HCl / ジオキサンで脱保護し、後処理後、黄色の油を得た。粗生成物を少量のメタノール性 NH_3 (2 M) に溶解させ、シリカカラムにかけた。フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ (9 . 5 ~ 0 . 5) の MeOH - NH_3) - DCM 勾配) で精製することにより例 1 4 8 を黄色の油として得た。収量 (0 . 0 9 g、4 3 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.33 (m, 4H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 141.5, 131.1, 128.9, 128.7, 128.5, 122.6, 94.6, 81.6, 66.6, 38.6, 38.3, 31.5, 28.9, 12.8. ESI MS m/z 230 $[\text{M}+1]^+$.

【 1 0 4 5 】

(例 1 4 9)

1 - (2 - (3 - (3 -アミノプロピル) フェニル) エチニル) シクロオクタノールの調製

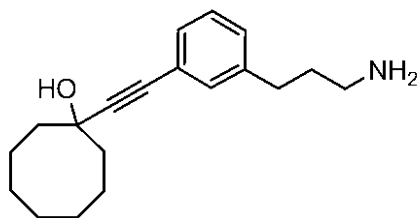
10

20

30

40

【化 2 1 4】



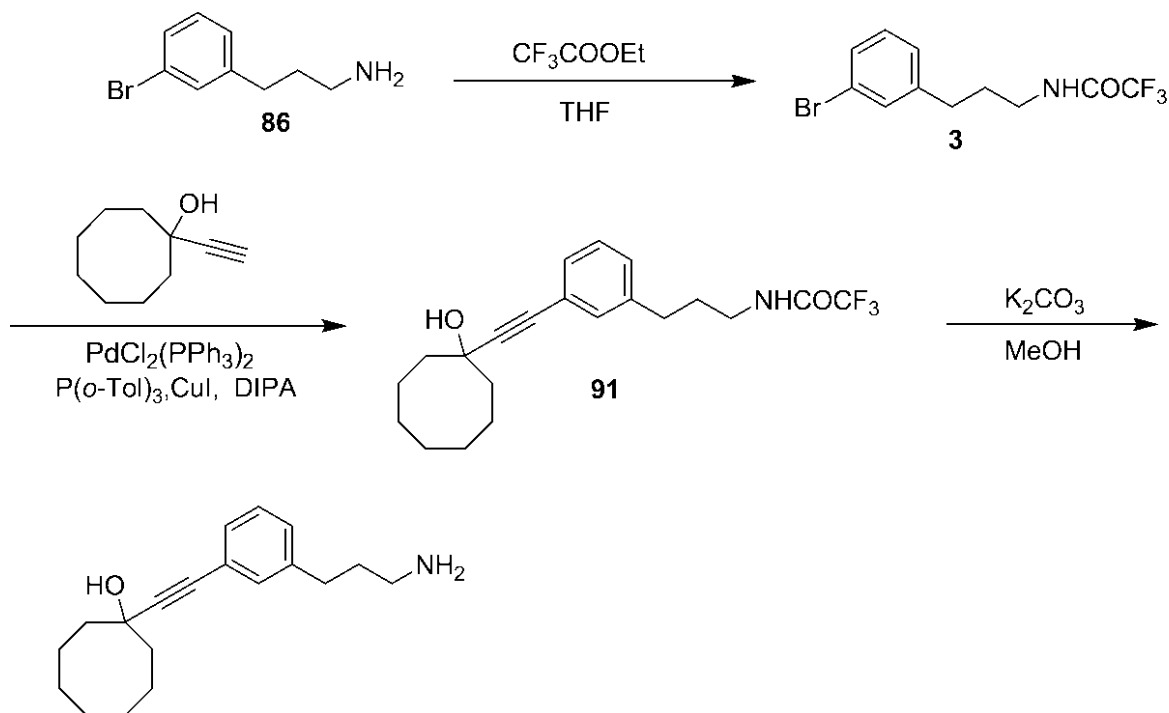
【1 0 4 6】

1-(2-(3-(3-アミノプロピル)フェニル)エチニル)シクロオクタノールをスキーム 2 3 で示した方法に従って調製した。

10

スキーム 2 3

【化 2 1 5】



20

30

【1 0 4 7】

ステップ 1：アミン 8 6 (0.68 g、2.9 mmol) の THF (5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸エチル (0.9 mL、6 mmol) を室温に加えた。混合物を室温において不活性雰囲気下で終夜攪拌した。溶媒を減圧除去し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮して黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (0~10% の酢酸エチル：ヘキサン勾配) で精製することにより 3 を淡黄色の油として得た。収量 (0.61 g、62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.37 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H)。

40

【1 0 4 8】

ステップ 2：臭化物 3 を 1-エチニル-シクロオクタノール菌頭カップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(2-(1-ヒドロキシシクロオクチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを得た。収量 (0.344 g、47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.29 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 1.48-2.07 (m, 18H)。

【1 0 4 9】

ステップ 3：アルキン 9 1 (0.34 g、0.8 mmol) のメタノール (5.0 mL

50

溶液に K_2CO_3 (0.25 g、1.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を水と酢酸エチルの間に分配した。有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0~10% (9.5~0.5 MeOH-NH₃)-DCM 勾配) で精製することにより例 149 を黄色の油として得た。収量 (0.12 g、47%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24-7.28 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 2.56-2.62 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 4H), 1.54-1.70 (m, 9H), 1.42-1.50 (m, 3H) δ ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 142.9, 131.5, 129.1, 129.0, 128.8, 123.1, 100.0, 96.0, 82.2, 70.2, 38.2, 33.6, 32.4, 28.0, 24.5, 22.2. ESI MS m/z 286[M+1]⁺.

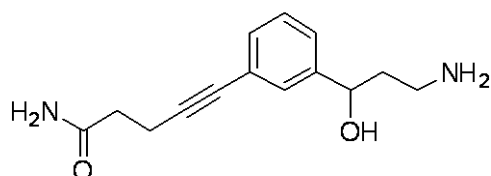
【1050】

10

(例 150)

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-ペント-4-インアミドの調製

【化 216】



20

【1051】

5-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-ペント-4-インアミドを例 138 で使用した方法に従って調製した。

【1052】

ステップ 1: 24 をペント-4-イン酸アミドと菌頭反応させることにより tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(5-アミノ-5-オキソペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを得、これを次の反応で直接使用した。収量 (580 mg、78%)。

【1053】

ステップ 2: tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-(5-アミノ-5-オキソペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護することにより例 150 塩酸塩を淡黄色の半固体として得た。収量 (110 mg、51%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.29 (m, 4H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.9, 146.2, 130.2, 128.9, 100.0, 125.7, 123.4, 90.3, 81.0, 69.8, 37.5, 36.9, 34.6, 15.5, ESI MS m/z 247[M+1]⁺.

30

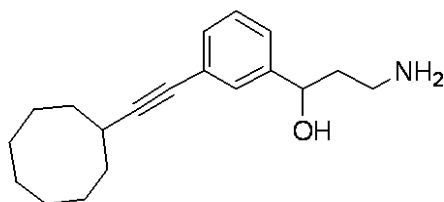
【1054】

(例 151)

3-アミノ-1-(3-(2-シクロオクチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール

40

【化 217】



【1055】

3-アミノ-1-(3-(2-シクロオクチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オール

50

ールを例 1 3 8 で使用した方法に従って調製した。

【1 0 5 6】

ステップ 1 : 2 4 をエチニルシクロオクタンと菌頭反応させることにより t e r t - ブチル 3 - (3 - (2 - シクロオクチルエチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピルカルバメートを淡黄色の油として得た。収量 (4 7 0 m g 、 9 1 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.23 (bs, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 2H).

【1 0 5 7】

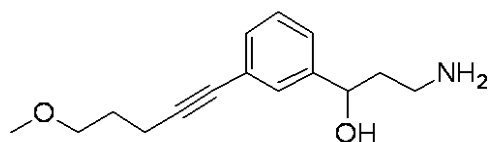
ステップ 5 : t e r t - ブチル 3 - (3 - (2 - シクロオクチルエチニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピルカルバメートを脱保護することにより例 1 5 1 塩酸塩を淡黄色の半固体として得た。収量 (8 6 m g 、 3 4 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77-7.94 (bs, 3H), 7.23-7.33 (m, 4H), 5.60 (bs, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 3H), 1.77-1.89 (m, 8H), 1.12-1.24 (m, 8H), ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.1, 130.2, 128.9, 125.6, 123.6, 95.6, 81.0, 69.6, 37.0, 36.7, 31.5, 30.4, 27.4, 25.3, 24.4, ESI MS m/z 286 $[\text{M}+1]^+$.

【1 0 5 8】

(例 1 5 2)

3 - アミノ - 1 - (3 - (5 - メトキシペント - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールの調製

【化 2 1 8】



【1 0 5 9】

3 - アミノ - 1 - (3 - (5 - メトキシペント - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールを例 1 3 8 で使用した方法に従って調製した。

【1 0 6 0】

ステップ 1 : 2 4 を 5 - メトキシ - ペント - 1 - インと菌頭反応させることにより t e r t - ブチル - 3 - (3 - (5 - メトキシペント - 1 - イニル) フェニル) プロピルカルバメートを黄色の油として得た。収量 (2 8 0 m g 、 2 7 %) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 4.86 (bs, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 2.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

【1 0 6 1】

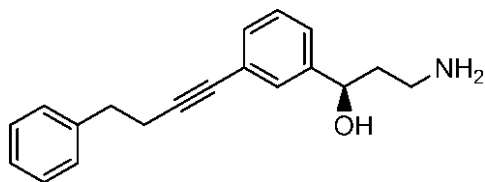
ステップ 2 : t e r t - ブチル - 3 - (3 - (5 - メトキシペント - 1 - イニル) フェニル) プロピルカルバメートを脱保護することにより例 1 5 2 塩酸塩を淡黄色の半固体として得た。収量 (1 5 1 m g 、 6 8 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (bs, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 5.60 (bs, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 3.44 (t, $J = 6.4$, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.72-1.87 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.1, 130.2, 128.9, 125.7, 123.4, 90.4, 81.2, 70.9, 69.7, 58.4, 36.9, 36.7, 28.7, 15.9. MS: 248 $[\text{M}+1]^+$.

【1 0 6 2】

(例 1 5 3)

(R) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (4 - フェニルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールの調製

【化 2 1 9】



【1 0 6 3】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (4 - フェニルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールを例 1 0 0 の絶対立体化学決定のためのスキーム 1 6 に記載の方法に従って調製した。

10

【1 0 6 4】

ステップ 1. 反応混合物を 7 0 °C で 4 時間、次いで 6 0 °C で 1 7 時間撹拌した以外は例 1 で使用した方法に従って臭化アリール (6 4) と 4 - フェニルブチンを菌頭カップリングさせ、粗製 (R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - (4 - フェニルブト - 1 - イニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを明るい黄色の油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。収量 (0. 4 9 g、7 7 %)

【1 0 6 5】

ステップ 2. 例 1 0 0 で使用した方法に従って (絶対立体化学の決定) (R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (3 - (4 - フェニルブト - 1 - イニル) フェニル) プロピル) アセトアミドを脱保護することにより例 1 5 3 を無色の油として得た。収量 (0. 1 9 5 g、6 0 %) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.33 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 8H), 4.67 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64-2.74 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.6, 140.9, 130.1, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 126.1, 125.1, 124.1, 89.0, 81.1, 72.0, 71.9, 41.5, 38.4, 35.0, 21.2; RP-HPLC, 96.4% (AUC); LCMS m/z = 280.2.

20

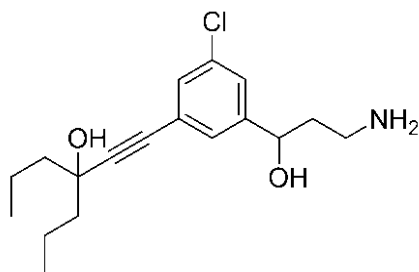
【1 0 6 6】

(例 1 5 4)

4 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) - 5 - クロロフェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールの調製

30

【化 2 2 0】



40

【1 0 6 7】

4 - ((3 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) - 5 - クロロフェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールを例 1 0 7、1 0 及び 1 で使用した方法に従って調製した。

【1 0 6 8】

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 3 - クロロベンズアルデヒドをアセトニトリルでアルキル化して 3 - (5 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパニトリルを透明な油として得た。収量 (3. 2 1 g、5 4 %) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.49-4.48 (m, 1H), 6.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 2.93 (ABd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (ABd, J = 17.2, 6.8 Hz, 1H).

50

【1069】

ステップ2：3-(5-ブromo-3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを BH_3 -THFで還元し、次いでアミンを保護することによりN-(3-(5-ブromo-3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを透明な油として得た。収量(3.15 g、71%)： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (bs, 1H), 7.55 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.394-7.387 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H).

【1070】

ステップ3：例10に記載の手順に従ってN-(3-(5-ブromo-3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール20とカップリングさせることによりN-(3-(3-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(1.02 g、66%)： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (bs, 1H), 7.35 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 4.8$, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.62-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

【1071】

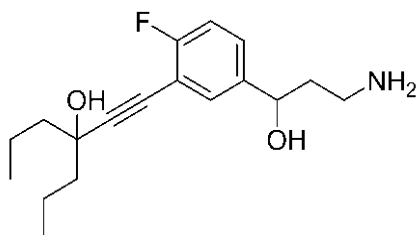
ステップ4：例1の手順に従ってN-(3-(3-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例154を淡黄色の油として得た。収量(0.68 g、87%)： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 10H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

【1072】

(例155)

4-(5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

【化221】



【1073】

4-(5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを例154で使用した方法に従って調製した。

【1074】

ステップ1：3-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒドをアセトニトリルでアルキル化して3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを淡黄色の油として得た。収量(4.2 g、70%)： ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.4, 5.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.90 (ABd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.83 (ABd, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H).

【1075】

ステップ2：3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを BH_3 -THFで還元し、次いでアミンを保護することによりN-(3-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを透明な油として得た。収量(4.3 g、73%)： ^1H NMR (400 MHz, D

10

20

30

40

50

MSO-d₆) δ 9.31 (bs, 1H), 7.62 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H).

【1076】

ステップ3: N-(3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール20とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量(1.37 g、78%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

10

【1077】

ステップ4: 2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)アセトアミドを脱保護することにより例155)を淡黄色の油として得た。収量(0.85 g、82%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (bs, 1H), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 1.63-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

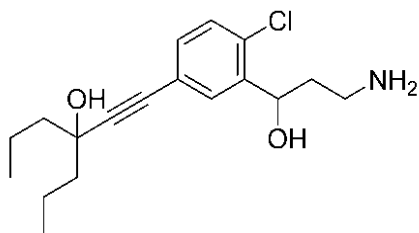
20

【1078】

(例156)

4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-4-クロロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールの調製

【化222】



30

【1079】

4-((3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)-4-クロロフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを例154で使用した方法に従って調製した。

【1080】

ステップ1: 5-ブロモ-2-クロロベンズアルデヒドをアセトニトリルでアルキル化して3-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを淡黄色の液体として得た。収量(4.42 g、75%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 2.96 (ABd, J = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (ABd, J = 17.0, 6.0 Hz, 1H).

40

【1081】

ステップ2: 3-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルをBH₃-THFで還元し、次いでアミンを保護することによりN-(3-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをオレンジ色の油として得た。収量(2.6 g、43%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).

50

【1082】

ステップ3：N-（3-（5-ブロモ-2-クロロフェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール20とカップリングさせることによりN-（3-（2-クロロ-5-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを淡黄色の油として得た。収量（1.03 g、68%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0, 1H), 5.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

10

【1083】

ステップ4：N-（3-（2-クロロ-5-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）フェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例156を淡黄色の油として得た。収量（0.77 g、98%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.17 (bs, 1H), 4.93 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.59-1.39 (m, 9H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

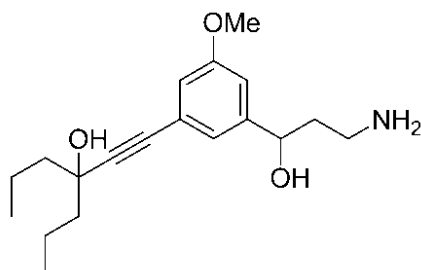
【1084】

（例157）

20

4-（（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）-5-メトキシフェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールの調製

【化223】



30

【1085】

4-（（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）-5-メトキシフェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールを例107で使用した方法に従って調製した。

【1086】

ステップ1：3-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒドをアセトニトリルでアルキル化して3-（3-ブロモ-5-メトキシフェニル）-3-ヒドロキシプロパンニトリルを淡黄色の油として得た。収量（4.1 g、70%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.16-7.15 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (ABd, J = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 2.81 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).

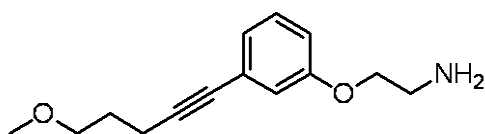
40

【1087】

（例158）

2-（3-（5-メトキシペント-1-イニル）フェノキシ）エタンアミンの調製

【化224】



50

【1088】

2-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェノキシ)エタンアミンを例18で使用した方法に従って調製した。

【1089】

ステップ1：臭化物19を5-メトキシペント-1-インと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(1.2 g、57%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19-7.23 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H).

10

【1090】

ステップ2：2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-(5-メトキシペント-1-イニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例158を茶色の油として得た。収量(0.125 g、31%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-7.26 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 3H), 3.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.4, 129.7, 124.2, 123.4, 116.8, 114.9, 89.9, 80.6, 70.4, 69.4, 57.9, 40.5, 28.2, 15.5. ESI MS m/z 234[M+1]⁺.

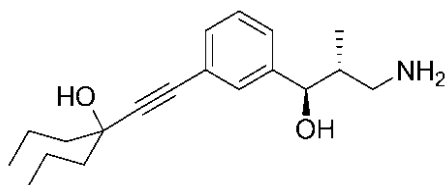
20

【1091】

(例159)

4-((3-((1R, 2R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

【化225】



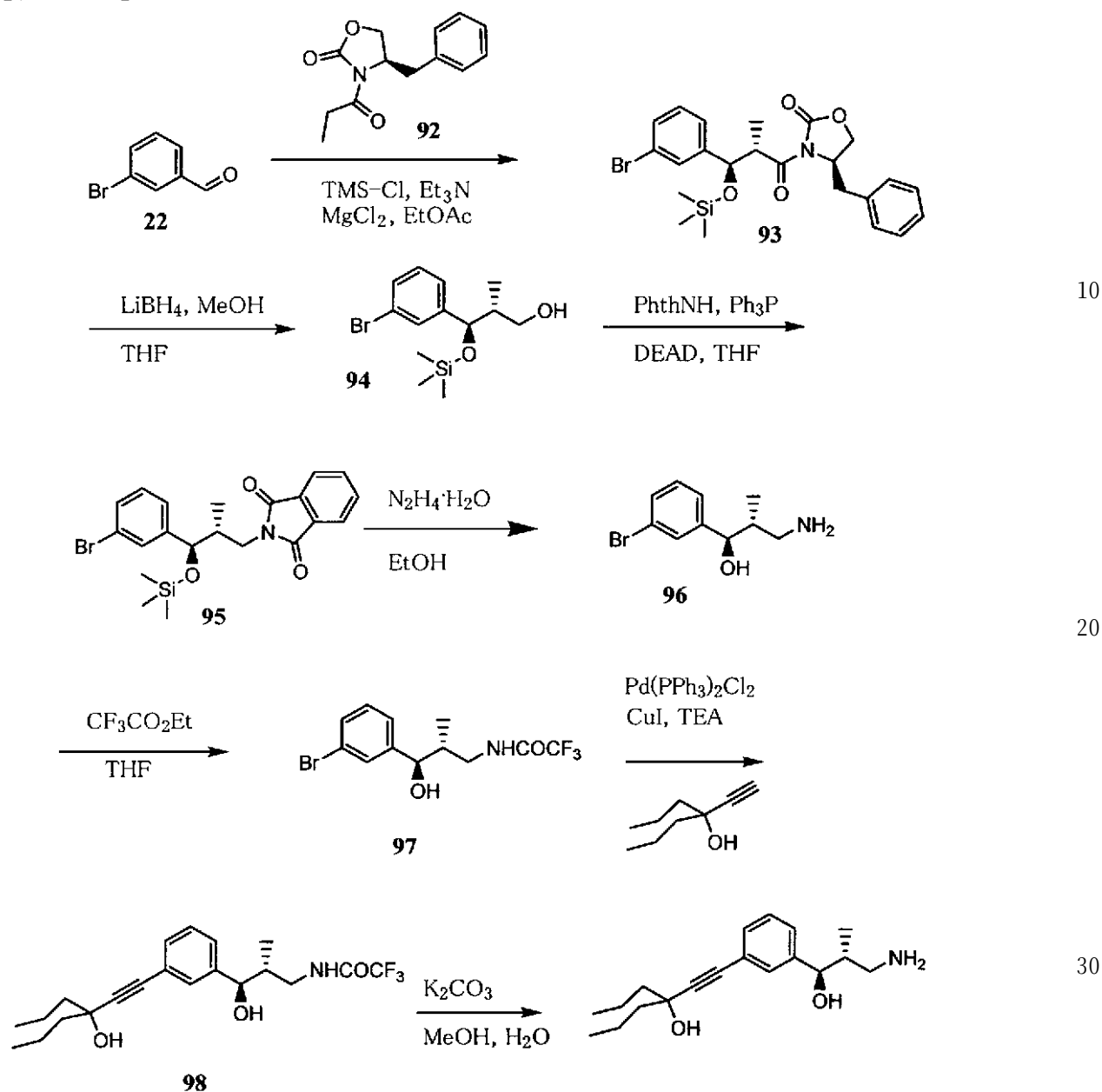
30

【1092】

4-((3-((1R, 2R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム24で示した方法に従って調製した。

スキーム24

【化 2 2 6】



【1093】

ステップ1. 酢酸エチル (40 mL) 中の 3-ブロモベンズアルデヒド (22) (4.16 g、22.5 mmol)、(R)-4-ベンジル-3-プロピオニルオキサゾリジン-2-オン (92) (5.111 g、21.9 mmol) 及び無水 MgCl₂ (0.21 g、2.23 mmol) の混合物に Et₃N (6.3 mL、45.2 mmol) 及びクロ

トリメチルシラン (4.3 mL、34.0 mmol) をアルゴン下で加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、次いでシリカゲルの層を通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2 から 25 % の EtOAc / ヘキサン勾配) で精製することによりオキサゾリジノン 93 を無色の油として得た。収量 (9.79 g、91%) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 1.2, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H), 4.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 4.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 3.1, 13.5 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 7.4, 13.5 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H), -0.09 (s, 9H).

【1094】

ステップ2. LiBH_4 (2 MのTHF中、65 mL、130 mmol)の氷冷溶液にMeOH (2.6 mL、64.2 mmol)を加え、混合物を0℃で5分間攪拌した。オキサゾリジノン93 (9.59 g、19.6 mmol)の無水THF (170 mL)溶液を加え、反応混合物0℃で1.5時間、次いで室温で1.5時間攪拌した。 NH_4Cl の水溶液 (25%、75 mL)を反応混合物に1時間かけてゆっくりと加え、次いでEtOAcを加え、攪拌を室温で混合物が透明になるまで続けた。層を分離させ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5から30%のEtOAc／ヘキサン勾配)で精製することによりアルコール94を無色の油として得た。収量 (2.97 g、48%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.43 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 4.58 (d, J = 6.85 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 0.61 (d, J = 6.85 Hz, 3H), -0.05 (s, 9H).

【1095】

ステップ3. DEAD (1.9 mL、11.4 mmol)をアルコール94 (2.97 g、9.36 mmol)、フタルイミド (1.52 g、10.3 mmol)及び Ph_3P (3.02 g、11.5 mmol)の無水THF (40 mL)溶液に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮して、オレンジ色の残渣を得、これをヘキサン中10%のEtOAcと共に激しく攪拌した。トリフェニルホスフィンオキシドが沈殿し、濾別し、ヘキサン中5%のEtOAcで洗浄する。濾液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5から30%のEtOAc／ヘキサン勾配)で精製することにより臭化物95を無色の油として得た。収量 (3.97 g、95%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76-7.80 (m, 4H), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 5.7, 13.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 8.8, 13.5 Hz, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 0.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H), -0.03 (s, 9H).

【1096】

ステップ4 : 例17で使用した方法に従って2-((2R, 3R)-3-(3-ブロモフェニル)-2-メチル-3-(トリメチルシリルオキシ)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (95)を脱保護することにより(1R, 2R)-3-アミノ-1-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (96)を無色の油として得、これをさらに精製することなく次のステップの反応で直接使用する。

【1097】

ステップ5 : 例1で使用した方法に従って(1R, 2R)-3-アミノ-1-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール (96)を保護した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5%から30%の20% EtOAc／ヘキサン勾配)で精製することによりN-((2R, 3R)-3-(3-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (97)を無色の油として得た。収量 (1.38 g、81%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (m, 1H), 7.49 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 5.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 1H), 0.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【1098】

ステップ6 : 例1で使用した方法に従って臭化物97と4-エチニルヘプタン-4-オールをカップリングさせることにより(シリカゲル、40%から60%のEtOAc／ヘキサン勾配) 2, 2, 2-トリフルオロ-N-((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)-2-メチルプロピル)アセトアミド (98)を明るい黄色の油として得た。収量 (0.01 g、25%) : ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.38 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 3H), 4.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.52-1.99 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 7.2 Hz

, 3H).

【1099】

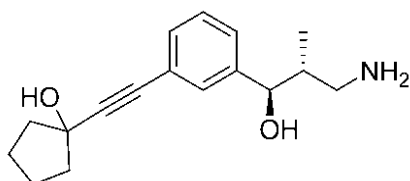
ステップ7：例1で使用した方法に従って98を脱保護することにより例159を明るい黄色の油として得た。収量(0.04g、45%)：¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.37 (s, 1H), 7.28-7.30 (m, 3H), 4.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.54-1.72 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.76 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【1100】

(例160)

1-((3-((1R, 2R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチニル)シクロペンタノールの調製 10

【化227】



【1101】

1-((3-((1R, 2R)-3-アミノ-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチニル)-シクロペンタノールを例159で使用した方法に従って調製した。 20

【1102】

ステップ1：トリエチルアミンを溶媒として使用し、ホスフィンを使用しなかった(シリカゲル、50%から65%のEtOAc/ヘキサン勾配)以外は例18で使用した方法に従って臭化物97を1-エチニルシクロペンタノールとカップリングさせることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-3-(3-((1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)-2-メチルプロピル)アセトアミドを明るい黄色の油として得た。収量(0.33g、89%)：¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.38 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 4.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 1.95-2.10 (m, 5H), 1.73-1.88 (m, 4H), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 30

【1103】

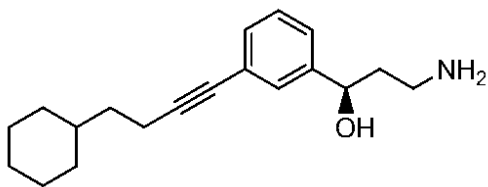
ステップ2：例11で使用した方法に従って2, 2, 2-トリフルオロ-N-((2R, 3R)-3-ヒドロキシ-3-(3-((1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)-2-メチルプロピル)アセトアミドを脱保護することにより例160を明るい黄色の固体として得た。収量(0.07g、41%)：¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 3H), 4.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 2.22-2.54 (m, 9H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 40

【1104】

(例161)

(R)-3-アミノ-1-(3-(4-シクロヘキシルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化 2 2 8】



【1 1 0 5】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールをスキーム 1 6 で示した方法に従って調製した。

10

【1 1 0 6】

ステップ 1. 例 1 5 3 で使用した方法に従って臭化アリール 6 4 を 4 - シクロヘキシルブチンと菌頭カップリングさせることにより (R) - N - (3 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを帯茶色の油として得た。収量 (0. 6 7 2 g、8 8 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (br.t, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 5.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53-1.84 (m, 7H), 1.30-1.50 (m, 3H), 1.05-1.30 (m, 3H), 0.78-0.92 (m, 2H)。

【1 1 0 7】

20

ステップ 2. 例 1 5 3 で使用した方法に従って (R) - N - (3 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 1 6 1 を無色の油として得た。収量 (0. 3 7 7 g、7 5 %) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.35 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 4.68 (dd, J = 5.3, 8.0 Hz, 1H), 2.65-2.77 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.90 (m, 7H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.13-1.33 (m, 3H), 0.85-0.95 (m, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 145.6, 130.1, 128.8, 128.1, 125.0, 124.3, 89.8, 80.4, 72.0, 41.6, 38.4, 36.9, 36.3, 32.9, 26.6, 26.2, 16.3; RP-HPLC t_R = 7.65 分, 92. 0% (AUC); LC-MS m/z = 286.4[M+H]⁺。

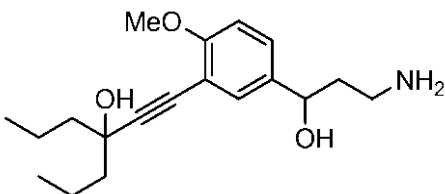
【1 1 0 8】

30

(例 1 6 2)

4 - ((5 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メトキシーフェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールの調製

【化 2 2 9】



40

【1 1 0 9】

例 1 0 7 で使用した方法に従って 4 - ((5 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メトキシフェニル) エチニル) ヘプタン - 4 - オールを調製した。

【1 1 1 0】

ステップ 1 : 3 - ブロモ - 4 - メトキシベンズアルデヒドをアセトニトリルに加えることにより 3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパニトリルを淡オレンジ色の油として得た。収量 (1 0. 3 2 g、9 6 %) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H). 3.81 (s, 3H), 2.86 (ABd, J = 16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.79 (ABd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H)。

50

【1111】

ステップ2：3-（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）-3-ヒドロキシプロパニトリルを BH_3 -THFで還元し、次いでアミンを保護することによりN-（3-（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをオレンジ色の油として得た。収量（5.76 g、40%）： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (bs, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H).

【1112】

ステップ3：例10に記載の手順に従ってN-（3-（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール20とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）-4-メトキシフェニル）プロピル）アセトアミドを黄色の油として得た。収量（0.92 g、55%）： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

【1113】

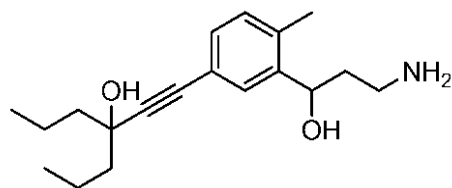
ステップ4：例1の手順に従って2,2,2-トリフルオロ-N-（3-ヒドロキシ-3-（3-（3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル）-4-メトキシフェニル）プロピル）アセトアミドを脱保護することにより例162を淡黄色の油として得た。収量（0.53 g、76%）： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.19 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 10H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

【1114】

（例163）

4-（（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）-4-メチルフェニル）エチニル）ヘプタン-4-オール

【化230】



【1115】

4-（（3-（3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル）-4-メチルフェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールを例154で使用した方法に従って調製した。

【1116】

ステップ1：5-ブロモ-2-メチルベンズアルデヒドをアセトニトリルに加えることにより3-（5-ブロモ-2-メチルフェニル）-3-ヒドロキシプロパニトリルを淡黄色の油として得た。収量（3.33 g、86%）： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 2.88 (ABd, $J = 16.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.77 (ABd, $J = 16.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

【1117】

ステップ2：3-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-3-ヒドロキシプロパニトリルを BH_3 -THFで還元し、次いでアミンを保護することによりN-（3-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-3-ヒドロキシプロピル）-2,2,2-トリフルオロア

10

20

30

40

50

セトアミドを淡黄色の油として得た。収量 (3.25 g、69%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H).

【1118】

ステップ3: N-(3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール20とカップリングさせることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(5-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)-2-メチルフェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (1.11 g、62%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.68-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

【1119】

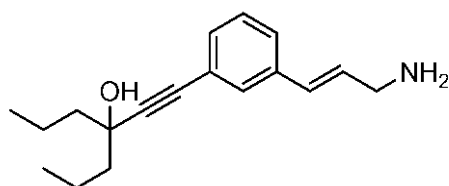
ステップ4: 2,2,2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(5-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)-2-メチルフェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例163を淡黄色の油として得た。収量 (0.71 g、85%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

【1120】

(例164)

(E)-4-((3-(3-アミノプロプ-1-エニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

【化231】



【1121】

(E)-4-((3-(3-アミノプロプ-1-エニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを例1及び123で使用した方法に従って調製した。

【1122】

ステップ1: 例123に記載の手順に従って4-((3-ブロモフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをN-アリル-2,2,2-トリフルオロアセトアミドとカップリングさせることにより(E)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)アリル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量 (0.082 g、10%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

【1123】

ステップ2: 例1の手順に従って(E)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)アリル)アセトアミドを脱保護することにより例164を淡黄色の油として得た。収量 (0.038 g、64%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 7.8 Hz, 1.4, 1H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

$J = 16.0, 5.2 \text{ Hz, 1H}$), 5.13 (bs, 1H) , $3.28 \text{ (dd, } J = 4.0, 1.0 \text{ Hz, 2H)}$, $1.62\text{--}1.42 \text{ (m, 10H)}$, $0.89 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, 6H)}$.

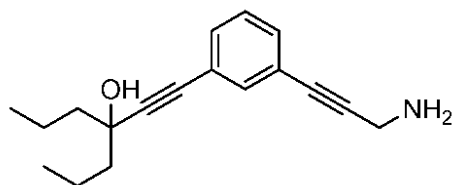
【1 1 2 4】

(例 1 6 5)

4-((3-(3-アミノプロプ-1-イニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

の調製

【化 2 3 2】



10

【1 1 2 5】

4-((3-(3-アミノプロプ-1-イニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを例 1 及び 1 0 で使用した方法に従って調製した。

【1 1 2 6】

ステップ 1: 例 1 0 に記載の手順に従って 1, 3-ジブロモベンゼンをアルキノール 2 0 とカップリングさせることにより 4-((3-ブロモフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを黄色の液体として得た。収量 (4. 2 g、6 5 %) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56-7.52 (m, 2H), 7.36 (dt, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.30 (t, $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$), 5.18 (s, 1H), 1.60-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.2 \text{ Hz, 6H}$).

20

【1 1 2 7】

ステップ 2: 例 1 0 に記載の手順に従って 4-((3-ブロモフェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(プロプ-2-イニル)アセトアミドとカップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロプ-2-イニル)アセトアミドを淡黄色の油として得た。収量 (0. 0 8 3 g、6 %) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (t, $J = 5.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.40-7.33 (m, 4H), 5.16 (bs, 1H), 4.25 (d, $J = 5.6 \text{ Hz, 2H}$), 1.61-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.2 \text{ Hz, 6H}$).

30

【1 1 2 8】

ステップ 3: 例 1 の手順に従って 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニル)プロプ-2-イニル)アセトアミドを脱保護することにより例 1 6 5 を淡黄色の油として得た。収量 (0. 0 4 1 g、7 5 %) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34-7.31 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.61-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.2 \text{ Hz, 6H}$).

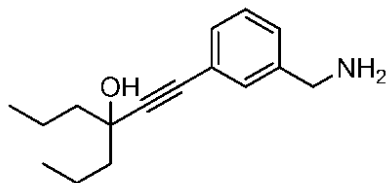
【1 1 2 9】

(例 1 6 6)

4-((3-(アミノメチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

の調製

【化 2 3 3】



40

【1 1 3 0】

4-((3-(アミノメチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールを例 1 及び 1 0 で使用した方法に従って調製した。

【1 1 3 1】

50

ステップ 1 : 例 10 に記載の手順に従って N- (3-ブロモベンジル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール 20 とカップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル) ベンジル) アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (0.462 g、38%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.15 (bs, 1H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60-1.41 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H) .

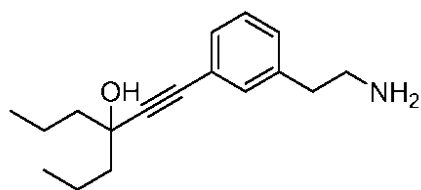
【1132】

ステップ 2 : 例 1 の手順に従って 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル) ベンジル) アセトアミドを脱保護することにより例 166 を淡黄色の油として得た。収量 (0.254 g、78%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 5.11 (bs, 1H), 3.66 (s, 2H), 1.97 (bs, 2H), 1.60-1.42 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H) .

【1133】

(例 167)

4- ((3- (2-アミノエチル) フェニル) エチニル) ヘプタン-4-オールの調製
【化 234】



【1134】

例 167 は例 141 でも調製した 4- ((3- (2-アミノエチル) フェニル) エチニル) ヘプタン-4-オール の代替の合成である。4- ((3- (2-アミノエチル) フェニル) エチニル) ヘプタン-4-オール を例 1 及び 10 で使用した方法に従って調製した。

【1135】

ステップ 1 : 例 10 に記載の手順に従って N- (3-ブロモベンジル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドをアルキノール 20 とカップリングさせることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル) フェネチル) アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (0.902 g、65%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.61-1.40 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H)

【1136】

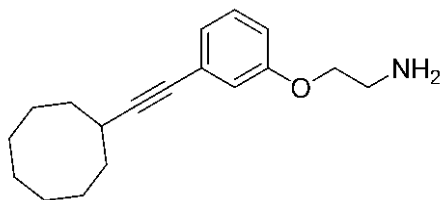
ステップ 2 : 例 1 の手順に従って 2, 2, 2-トリフルオロ-N- (3- (3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル) フェネチル) アセトアミドを脱保護することにより例 167 を淡黄色の油として得た。収量 (0.504 g、78%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 3H), 5.12 (bs, 1H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.41 (m, 8H), 1.34 (bs, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 6H) .

【1137】

(例 168)

2- (3- (シクロオクチルエチニル) -フェノキシ) エタンアミンの調製

【化 2 3 5】



【1 1 3 8】

2-(3-(シクロオクチルエチニル)-フェノキシ)エタンアミンを例 1 8 で使用した方法に従って調製した。

10

【1 1 3 9】

ステップ 1: 臭化物 1 9 をエチニルシクロオクタンと菌頭反応させることにより N-(2-(3-(シクロオクチルエチニル)フェノキシ)エチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを茶色の油として得た。収量 (0. 5 0 5 g、5 0 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.27 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 2.79-2.84 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.47-1.58 (m, 8H).

【1 1 4 0】

ステップ 2: N-(2-(3-(シクロオクチルエチニル)フェノキシ)エチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 1 6 8 を茶色の油として得た。収量 (0. 0 7 1 g、4 8 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24-7.29 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.77-2.81 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 1.42-1.56 (m, 8H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157.6, 129.7, 124.4, 124.2, 117.0, 114.8, 95.3, 80.2, 64.3, 38.1, 30.9, 29.8, 26.8, 24.7, 23.8. ESI MS m/z 286[M+1] $^+$.

20

【1 1 4 1】

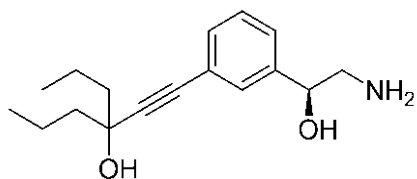
(例 1 6 9)

(S)-4-((3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)-エチニル)ヘプタン-4-オール

の調製

【化 2 3 6】

30



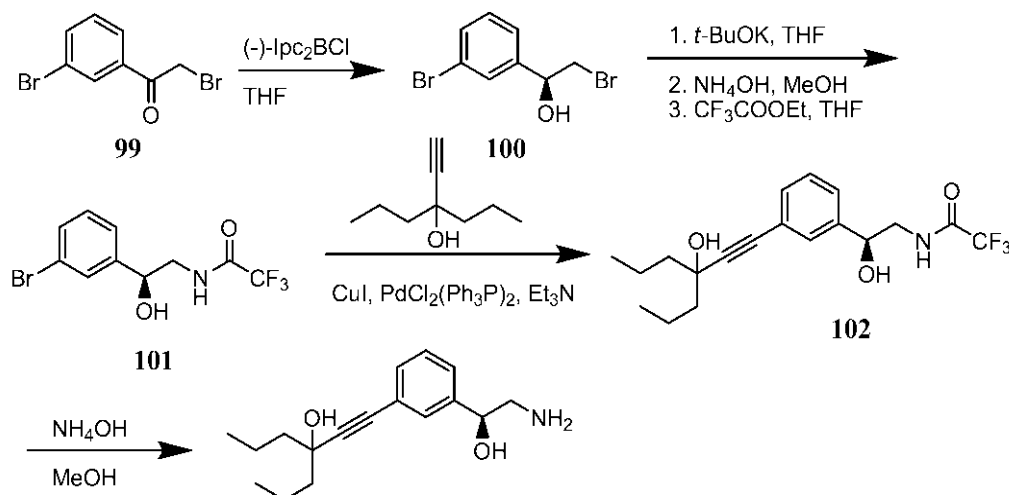
【1 1 4 2】

(S)-4-((3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)-エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム 2 5 で示した方法に従って調製した。

スキーム 2 5

40

【化 2 3 7】



10

【1 1 4 3】

ステップ1. (−)−ジイソピノカンフェイルクロロボラン溶液((+)−Ipc₂BCl)の調製:(+)−Ipc₂BCl溶液を例100で使用した方法に従って調製した。得られた溶液はおよそ1.66Mであった。例100で使用した方法に従ってケトン99を還元することによりヒドロキシプロミド100を無色の油として得た。収量(0.818g、80%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 1.0, 2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 4.7, 6.5 Hz, 1H), 3.66 (ABd, J = 4.5, 6.5 Hz, 1H), 3.57 (ABd, J = 4.5, 6.5 Hz, 1H).

20

【1 1 4 4】

ステップ2. 臭化物100(0.818g、2.92mmol)の無水THF(10mL)溶液にカリウムtert−ブトキシドの溶液(1M、3.5mL)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌し、減圧濃縮し、残渣を水で処理した。生成物をEtOAcで2回抽出し、有機層をプールし、ブライン、NH₄Cl水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮してエポキシド(0.486g)を得、これを精製することなく次のステップで使用した。

30

【1 1 4 5】

エポキシドを7NのNH₃/MeOH溶液(5mL)に溶解させ、NH₄OH水溶液(25%、5mL)を反応混合物に加え、これを室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮してアミン(0.801g)を得、これを精製することなく次のステップで使用した。

【1 1 4 6】

アミンを無水THF(5mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸エチル(1mL)を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによりトリフルオロアセトアミド101を無色の油として得た。収量(0.608g、67%、3ステップで)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (br. t, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 5.73 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.7, 11.3 Hz, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H).

40

【1 1 4 7】

ステップ3. 例17で示した方法に従って101を4−エチニルヘプタン−4−オールと菌頭カップリングさせてアルキノール102を黄褐色の油として得た。収量(0.59g、82%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 5.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 3.25-3.31 (m, 2H), 1.40-1.62 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

50

【1148】

ステップ4. NH_3/MeOH (7N、10mL) 及び NH_4OH 水溶液 (25%、10mL) 中のアルキノール102 (0.59g、1.59mmol) の溶液を室温で70時間攪拌し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (0%から100%の CH_2Cl_2 中の10%7Nの $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製することにより例169を無色の油として得た。収量 (0.35g、80%) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.41 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 4.58 (dd, $J = 4.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.65-2.81 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 8H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H); 143.7, 130.3, 128.9, 128.3, 125.8, 123.4, 92.4, 83.7, 74.5, 70.9, 49.0, 44.5, 17.6, 13.6; LC-MS: 276.38[M+H]⁺; RP-HPLC $t_R = 6.21$ 分, 98% AUC.

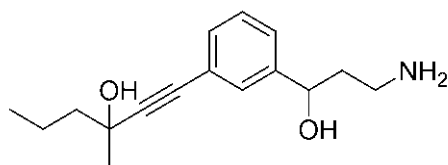
10

【1149】

(例170)

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-メチルヘキス-1-イン-3-オール

【化238】



20

【1150】

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-メチルヘキス-1-イン-3-オールを例132で使用した方法に従って調製した。

【1151】

ステップ1: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを暗茶色の油として得た。収量 (0.611g、55%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.24-7.37 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.32 (bs, 1H), 1.94-2.01 (m, 3H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$, 3H).

30

【1152】

ステップ5: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルヘキス-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを脱保護することにより例170を黄色の油として得た。収量 (0.269g、61%) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61 (bs, 2H), 7.25-7.36 (m, 4H), 5.60 (bs, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146.6, 130.0, 128.9, 126.0, 122.9, 95.4, 82.1, 70.2, 67.1, 46.4, 37.6, 30.4, 18.2, 14.7. ESI MS m/z 262[M+1]⁺.

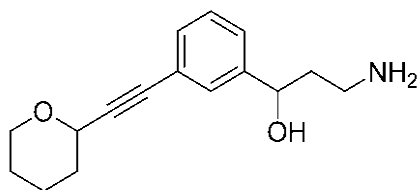
40

【1153】

(例171)

3-アミノ-1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェニルプロパン-1-オール

【化 2 3 9】



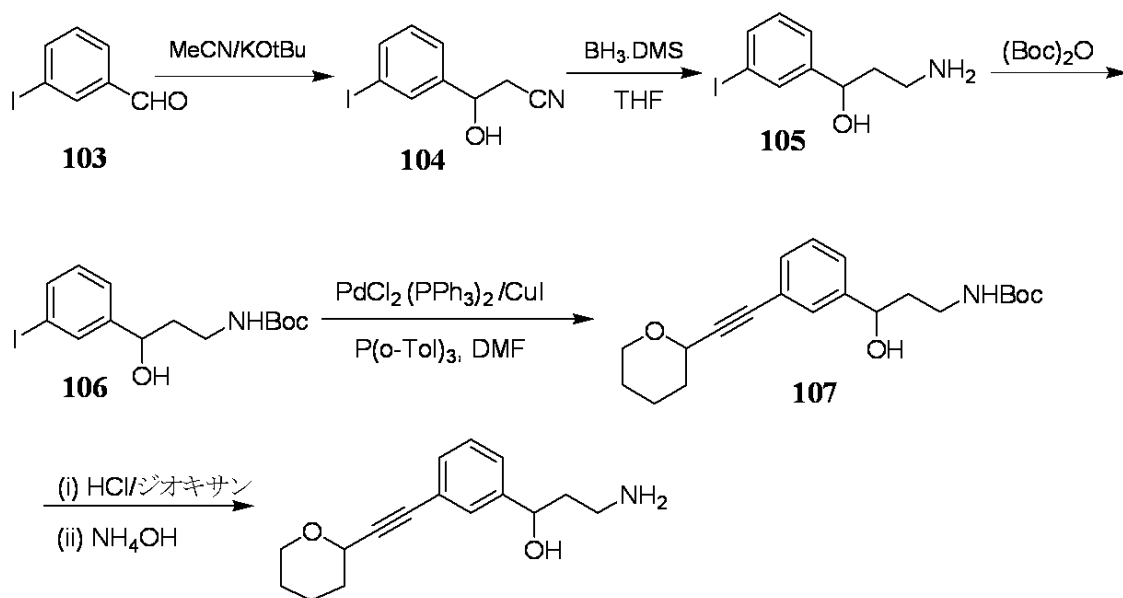
【1 1 5 4】

3-アミノ-1-(3-(3-(3-ヨードフェニル)プロパンニトリル)プロパン-1-オール)をスキーム 26 で示した方法に従って調製した。

10

スキーム 26

【化 2 4 0】



20

【1 1 5 5】

30

ステップ 1: 3-ヨードベンズアルデヒド (103) にアセトニトリルを付加することにより 3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロパンニトリル (104) を黄色の油として得た。収量 (2.58 g、55%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 6.4$, 2H), 2.40 (bs, 1H).

【1 1 5 6】

ステップ 2: 3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロパンニトリルをニトリル還元することにより 3-アミノ-1-(3-ヨードフェニル)プロパン-1-オール (105) を淡黄色の油として得た。収量 (2.63 g、定量的収量)。この化合物をそのまま次の変換に用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0$, 1H), 4.92 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 1H).

40

【1 1 5 7】

ステップ 3: アミン 105 を Boc 保護することにより tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロピルカルバメート (106) を黄色の油として得た。収量 (1.39 g、40%)。この化合物をそのまま次の変換に用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.07 (t, $J = 8.0$, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【1 1 5 8】

50

ステップ4：106を2-エチニルテトラヒドロ-2H-ピランと菌頭反応させることによりtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェニル)プロピルカルバメート(107)を暗茶色の油として得た。収量(1.21g、83%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 4.87 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

【1159】

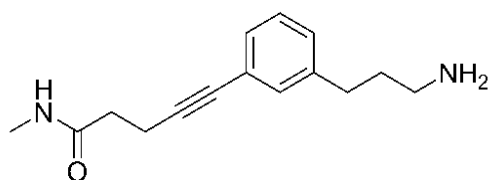
ステップ5：107を脱保護することにより黄色の半固体塩酸塩を得、これを塩基性化し、フラッシュクロマトグラフィー(0~10%の(9:1)MeOH-NH₃):DCM)で精製することにより例171を淡黄色の油として得た。収量(0.273g、85%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (bs, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 4.67-4.70 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 4H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 146.6, 130.2, 129.0, 128.9, 126.5, 122.2, 89.2, 85.2, 69.8, 66.8, 65.9, 37.9, 37.0, 32.3, 25.7, 21.7. ESI MS m/z 260[M+1]⁺.

【1160】

(例172)

5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)-N-メチルペント-4-インアミドの調製

【化241】



【1161】

5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)-N-メチルペント-4-インアミドを例127で使用した方法に従って調製した。

【1162】

ステップ1：臭化物87をN-メチルペント-4-インアミドと菌頭カップリングさせることによりtert-ブチル3-(3-(5-(メチルアミノ)-5-オキソペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを得た。収量(1.03g、粗製)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.68 (bs, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【1163】

ステップ2：ジオキサン中のHCl(4M)でTHFを溶媒として使用してtert-ブチル3-(3-(5-(メチルアミノ)-5-オキソペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで濃アンモニアで中和し、その後のカラムクロマトグラフィーにより例172を黄色の油として得た。収量(0.16g、75%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-7.27 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 2.52-2.63 (m, 9H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 171.1, 143.0, 131.6, 129.0, 128.9, 128.6, 123.4, 90.0, 81.1, 41.0, 34.8, 34.4, 32.5, 25.8, 15.7. ESI MS m/z 245[M+1]⁺.

【1164】

(例173)

5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)ペント-4-インアミドの調製

10

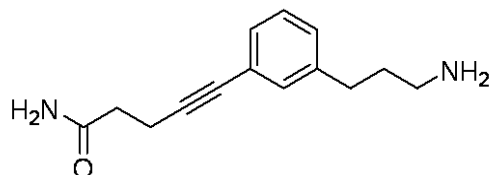
20

30

40

50

【化 2 4 2】



【1 1 6 5】

5-(3-(3-アミノプロピル)-フェニル)ペント-4-インアミドを例 1 2 7 で使用した方法に従って調製した。

10

【1 1 6 6】

ステップ 1：臭化物 8 7 をペント-4-インアミドと菌頭カップリングさせることにより *tert*-ブチル 3-(3-(5-アミノ-5-オキソペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを得た。収量 (0.967 g、粗製)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.70 (m, 1H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.60-5.80 (m, 2H), 4.53 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【1 1 6 7】

ステップ 2：ジオキサン中の HCl (4 M) で THF を溶媒として使用して *tert*-ブチル 3-(3-(5-アミノ-5-オキソペント-1-イニル)フェニル)プロピルカルバメートを脱保護し、次いで濃アンモニアで中和し、その後のカラムクロマトグラフィーにより例 1 7 3 を黄色の油として得た。収量 (0.13 g、48%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23-7.27 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 2.52-2.62 (m, 6H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 172.9, 143.1, 131.6, 129.0, 128.9, 128.6, 123.4, 90.1, 81.0, 41.2, 34.8, 34.6, 32.5, 15.5. ESI MS m/z 231[M+1]⁺.

20

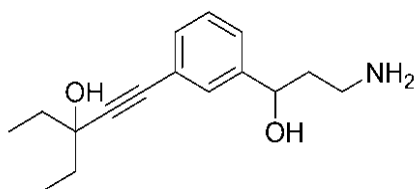
【1 1 6 8】

(例 1 7 4)

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オール

30

【化 2 4 3】



【1 1 6 9】

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)-3-エチルペント-1-イン-3-オールを例 1 3 2 で使用した方法に従って調製した。

40

【1 1 7 0】

ステップ 1：臭化物 2 5 を 3-エチルペント-1-イン-3-オールと菌頭カップリングさせることにより N-(3-(3-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを得た。収量 (0.825 g、77%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 4.83-4.87 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

【1 1 7 1】

ステップ 2：N-(3-(3-(3-エチル-3-ヒドロキシペント-1-イニル)フ

50

ェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 174 を黄色の油として得た。収量 (0.52 g、91%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 4H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 146.5, 130.1, 128.9, 126.0, 125.0, 123.0, 100.0, 94.0, 83.3, 75.0, 71.0, 70.2, 34.5, 9.2. ESI MS m/z 262 $[\text{M}+1]^+$.

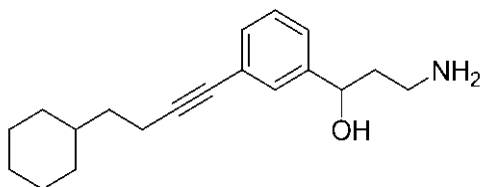
【1172】

(例 175)

3 - アミノ - 1 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールの調製

10

【化 244】



【1173】

3 - アミノ - 1 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) プロパン - 1 - オールを例 132 で使用した方法に従って調製した。

20

【1174】

ステップ 1 : 臭化物 25 をブト - 3 - イニルシクロヘキサンと菌頭カップリングさせることにより N - (3 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを得た。収量 (1.1 g、94%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.96-2.0 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.14-1.30 (m, 3H), 0.88-1.0 (m, 2H).

【1175】

30

ステップ 2 : N - (3 - (3 - (4 - シクロヘキシルブト - 1 - イニル) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例 175 を黄色の油として得た。収量 (0.503 g、61%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.29 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54-1.70 (m, 7H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 3H), 0.80-0.90 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): 147.3, 129.7, 128.9, 128.6, 125.7, 123.4, 90.8, 81.1, 71.3, 42.6, 39.2, 36.8, 36.2, 32.8, 26.6, 26.2. ESI MS m/z 286 $[\text{M}+1]^+$.

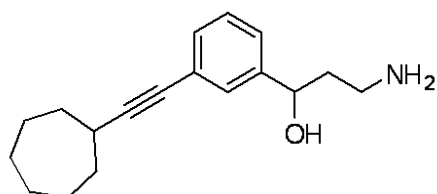
【1176】

(例 176)

3 - アミノ - 1 - (3 - (シクロヘプチルエチニル) フェニル) プロパン - 1 - オールの調製

40

【化 245】



【1177】

50

3-アミノ-1-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)プロパン-1-オールを例19で使用した方法に従って調製した。

【1178】

ステップ1：例1で使用した方法により臭化物25をエチニルシクロヘプタネドと菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー（5～40%のEtOAc／ヘキサン勾配）処理することによりN-(3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを琥珀色の油として得た。収量（0.507 g、51%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (br s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 3H), 4.81 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.48-3.68 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.85-2.00 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 4H), 2.46-1.64 (m, 6H).

10

【1179】

ステップ2：N-(3-(3-(シクロヘプチルエチニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー（5%の（7NのNH₃／MeOH）／ジクロロメタン）処理することにより例176を黄色の油として得た。収量（0.173 g、46%）：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 3H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.00 (br s, 5H), 2.74-2.82 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 5H), 1.44-1.64 (m, 6H).

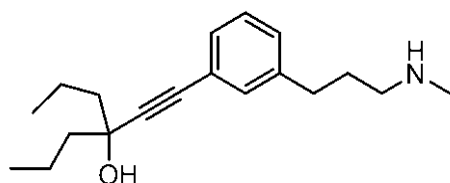
20

【1180】

（例177）

4-(3-(3-(メチルアミノ)プロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールの調製

【化246】



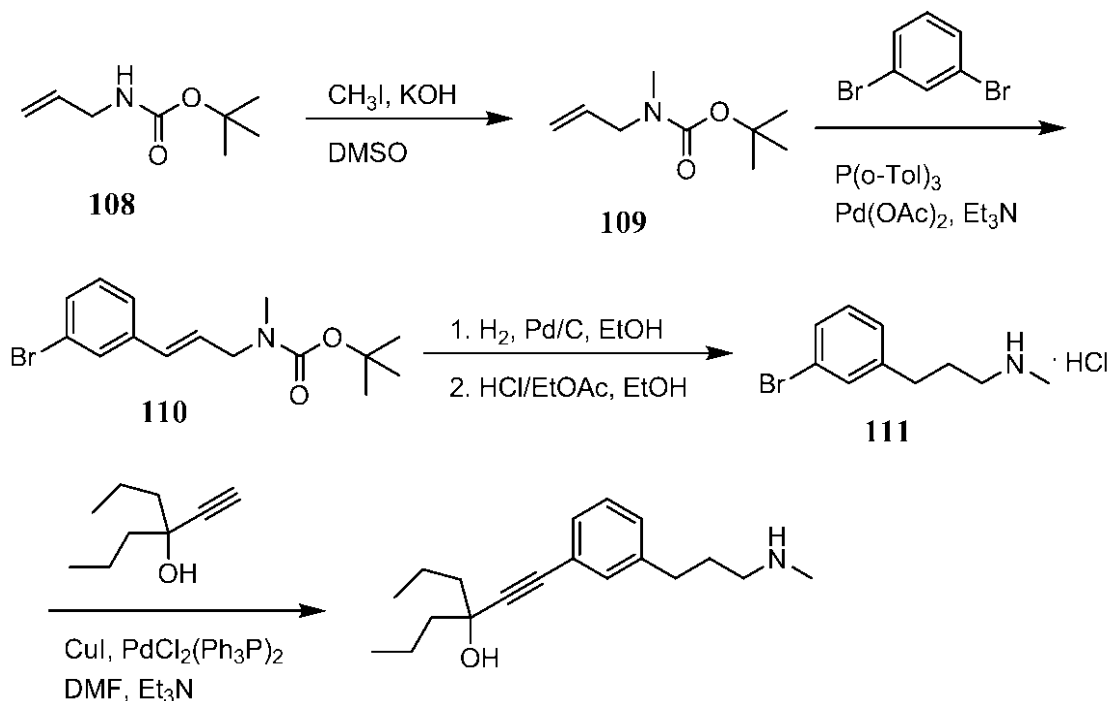
30

【1181】

4-(3-(3-(メチルアミノ)プロピル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム27で示した方法に従って調製した。

スキーム27

【化 2 4 7】



10

20

【1182】

ステップ1：無水 DMSO （10 mL）中のアリルアミンカルバメート108（1.926 g、12.2 mmol）、粉末 KOH （0.734 g、13.1 mmol）の混合物を室温で5分間攪拌した。次いでヨウ化メチル（2.276 g、16.03 mmol）の DMSO （2 mL）溶液を加え、反応混合物を室温で66時間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液（25%、100 mL）を加え、生成物を EtOAc （ 3×70 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮してN-メチルカルバメート109を低沸点の明るい帯黄色の液体として得た。収量（1.595 g、76%）； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 5.74 (ddt, $J = 16.8, 10.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.06-5.13 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

30

【1183】

ステップ2. 1, 3-ジブロモベンゼン（4.22 g、17.9 mmol）及びN-メチルカルバメート109（1.555 g、9.04 mmol）のトリエチルアミン（15 mL）溶液を、アルゴンで3分間吹き込むことにより脱ガスした。次いでトリ-*o*-トリルホスフィン（0.140 g、0.46 mmol）、次に Pd(OAc)_2 （0.11 g、0.49 mmol）を加え、アルゴンを再度1分間吹き込み、次いで真空／アルゴンで3回実施した。反応混合物をアルゴン下において90℃で19時間攪拌し、減圧濃縮した。沈殿を濾別し、濾液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（5%から20%の EtOAc -ヘキサン勾配）で精製することによりアルケン110を黄色の油として得た。収量（0.513 g、17%）； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.50 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.14 (dt, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.9-4.8 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

40

【1184】

ステップ3. アルケン110（0.513 g、1.57 mmol）の無水 EtOH （10 mL）溶液を真空／アルゴン3回で脱ガスし、 Pd/C を加え（10%、0.0577 g）、室温で1.5時間激しく攪拌させた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（2%から20%の EtOAc -ヘキサン勾配）で精製することによりアルカンをデス-ブロモアルカンとの混合物として、白色の半固体として得、

50

これを追加の精製なしで次のステップで使用した。収量 (0.24 g、46%)。

【1185】

アルカン混合物 (0.24 g、0.73 mmol) の EtOAc (5 mL) 溶液に HCl の EtOH 溶液 (7.4 M、1.5 mL、11.1 mmol) を加え、反応を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を終夜真空乾燥してアミン 111 をデスーブロモアルカンとの混合物として、半固体として得、これを追加の精製なしで次のステップで使用した。収量 (0.19 g、93%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (br s, 2H), 7.43 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 2H).

【1186】

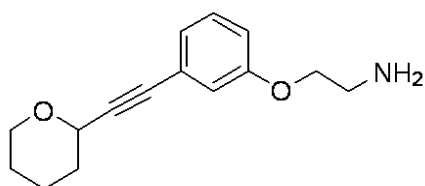
ステップ 4. DMF を追加的に使用し、反応混合物を 90 °C で 21 時間加熱した以外は例 17 で使用した方法に従って粗製臭化アリール 111 を 4-エチニルヘプタン-4-オールと菌頭カップリングさせることにより例 177 を無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー (0% から 100% の 10% 7 N の NH_3 / $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配、次いで 30% から 100% の 10% 7 N の NH_3 / $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) で 2 回処理後明るい黄色の油として得た。収量 (0.053 g、26%) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13-7.24 (m, 4H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 8H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 142.4, 131.2, 128.9, 128.3, 128.2, 123.3, 92.0, 83.8, 70.9, 50.9, 44.5, 34.8, 33.0, 30.8, 17.6, 13.5; RP-HPLC t_R = 6.95 分, 95.1% (AUC); LC-MS m/z = 288.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【1187】

(例 178)

2-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェノキシ)エタナミンの調製

【化 248】



【1188】

2-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェノキシ)エタナミンを例 18 で使用した方法に従って調製した。

【1189】

ステップ 1: 臭化物 19 を 2-エチニルテトラヒドロ-2H-ピランと菌頭反応させることにより 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量 (0.753 g、79%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26-7.32 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 4.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.46-1.66 (m, 4H).

【1190】

ステップ 2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(2-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチニル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを脱保護することにより例 178 を茶色の油として得た。収量 (0.125 g、50%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26-7.31 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 142.4, 131.2, 128.9, 128.3, 128.2, 123.3, 92.0, 83.8, 70.9, 50.9, 44.5, 34.8, 33.0, 30.8, 17.6, 13.5.

0 MHz, DMSO- d_6) δ 158.8, 130.3, 124.4, 123.5, 117.3, 116.7, 89.3, 84.9, 69.0, 66.8, 66.0, 40.5, 32.2, 25.7, 21.7. ESI MS m/z 246[M+1]⁺.

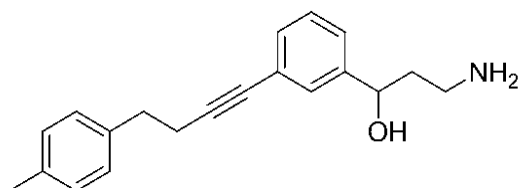
【1191】

(例179)

3-アミノ-1-(3-(4-*p*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

の調製

【化249】



10

【1192】

臭化物の代わりに化合物25のヨウ化物を調製した以外は例132で使用した方法に従って3-アミノ-1-(3-(4-*p*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを調製した。

【1193】

ステップ1: 3-アミノ-1-(3-ヨードフェニル)プロパン-1-オール (105) (3.9 g, 14 mmol) のDCM (50 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸エチル (2 mL, 17 mmol) 及びトリエチルアミン (2.95 mL, 21 mmol) を加えた。混合物をRTで4時間攪拌し、その間に反応が完了していることが分かった。減圧濃縮することにより (2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロピル)アセトアミド) を黄色の油として得た。生成物はそのまま次の変換に使用するのに十分に純粋であった。収量 (4.9 g, 93%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.96 (b s, 1H), 1.87-1.99 (m, 2H).

20

【1194】

ステップ2: (2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロピル)アセトアミド) を1-(ブト-3-イニル)-4-メチルベンゼンと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-*p*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量 (0.310 g, 60%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.51 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.84-4.86 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (bs, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H).

30

【1195】

ステップ3: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(4-*p*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをRTで脱保護することにより例179をオフホワイト色の固体として得た。収量 (0.189 g, 84%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24-7.31 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 145.8, 137.4, 135.2, 129.7, 128.8, 128.5, 128.4, 125.3, 123.0, 90.1, 81.1, 69.4, 36.9, 36.5, 34.0, 21.0, 20.7. ESI MS m/z 294[M+1]⁺.

40

【1196】

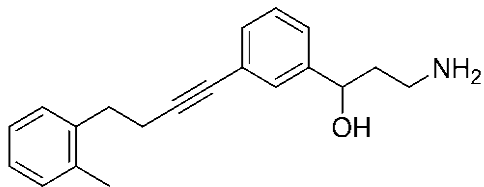
(例180)

3-アミノ-1-(3-(2-*o*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

の調製

50

【化 2 5 0】



【1 1 9 7】

3-アミノ-1-(3-(2-*o*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 1 8 0 で使用した方法に従って調製した。

10

【1 1 9 8】

ステップ 1: (2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロピル)アセトアミド)を1-(ブト-3-イニル)-2-メチルベンゼンと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-*o*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを黄色の油として得た。収量(0.391 g、75%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.37 (m, 8H), 4.84-4.86 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (bs, 1H), 1.93-1.98 (m, 2H)。

【1 1 9 9】

20

ステップ 2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(2-*p*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをRTで脱保護することにより例 1 8 0 を淡黄色の油として得た。収量(0.194 g、66%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08-7.28 (m, 8H), 4.58-4.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H)。 ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 146.9, 138.6, 135.7, 130.0, 129.2, 129.0, 128.5, 128.2, 126.3, 125.8, 125.4, 122.7, 89.8, 81.2, 70.9, 42.4, 31.6, 19.7, 19.0。 ESI MS m/z 294[M+1]⁺。

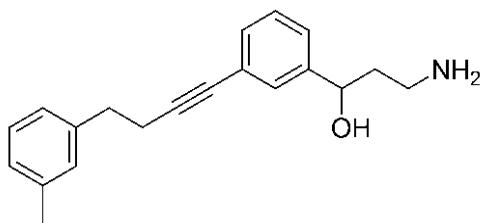
【1 2 0 0】

(例 1 8 1)

30

3-アミノ-1-(3-(3-*m*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールの調製

【化 2 5 1】



40

【1 2 0 1】

3-アミノ-1-(3-(3-*m*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例 1 7 9 で使用した方法に従って調製した。

【1 2 0 2】

ステップ 1: ヨウ化物(2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロピル)アセトアミド)を1-(ブト-3-イニル)-3-メチルベンゼンと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-*m*-トリルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.410 g、79%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (bs, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0

50

6 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H).

【1203】

ステップ5: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(3-メトリルブト-1-イニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをRTで脱保護することにより例181を淡黄色の油として得た。収量(0.190 g、63%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25-7.31 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.0 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71-1.80 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 146.5, 140.8, 137.7, 130.0, 129.7, 128.8, 128.6, 127.3, 126.0, 125.7, 123.4, 90.5, 81.7, 70.2, 38.5, 37.4, 34.7, 21.5, 21.3. ESI MS m/z 294[M+1] $^+$.

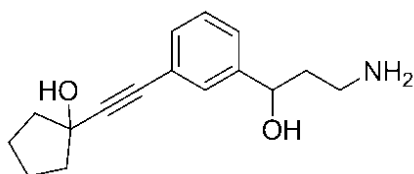
10

【1204】

(例182)

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロペンタノールの調製

【化252】



20

【1205】

1-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)エチニルシクロペンタノールを例132で使用した方法に従って調製した。

【1206】

ステップ1: 臭化物25を1-エチニルシクロペンタノールと菌頭反応させることにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドを茶色の油として得た。収量(0.55 g、55%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 4.85-4.87 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H), 1.76-2.08 (m, 10H).

30

【1207】

ステップ2: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)フェニル)プロピル)アセトアミドをRTで脱保護することにより例182を淡黄色の油として得た。収量(0.126 g、31%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24-7.33 (m, 4H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 4H), 1.44-1.78 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 143.3, 131.0, 128.9, 128.7, 126.1, 122.4, 117.7, 92.9, 82.9, 74.7, 71.1, 41.4, 36.9, 35.8, 22.8. ESI MS m/z 260[M+1] $^+$.

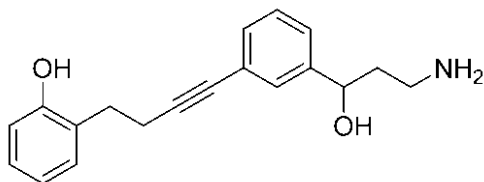
40

【1208】

(例183)

2-(4-(3-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)フェニル)ブト-3-イニル)フェノールの調製

【化 2 5 3】



【1 2 0 9】

2-(4-(3-(3-amino-1-hydroxypropyl)phenyl)but-3-en-1-yl)フェノールを例 1 7 9 で使用した方法に従って調製した。

10

【1 2 1 0】

ステップ 1: ヨウ化物 (2, 2, 2-トリフルオロ-N-(3-ヒドロキシ-3-(3-ヨードフェニル)プロピル)アセトアミド) を (2-(but-3-en-1-yl)フェノキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランと菌頭反応させることにより N-(3-(3-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル)but-1-en-1-yl)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを茶色の油として得た。収量 (0. 2 2 0 g、4 1 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (bs, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.22-3.24 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.0 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

20

【1 2 1 1】

ステップ 2: N-(3-(3-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル)but-1-en-1-yl)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを RT で脱保護することにより例 1 8 3 をオフホワイト色の固体として得た。両方の保護基を 1 つのステップで除去した。収量 (0. 0 8 7 g、7 2 %) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23-7.30 (m, 3H), 7.19 (bd, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (bd, J = 6.0 Hz, 1H), 6.88 (bt, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H).

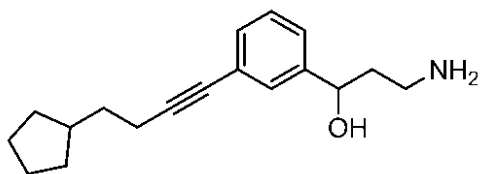
30

【1 2 1 2】

(例 1 8 4)

3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチルbut-1-en-1-yl)フェニル)プロパン-1-オール

【化 2 5 4】



40

【1 2 1 3】

例 1 8 4 は例 7 1 でも調製した 3-アミノ-1-(3-(4-シクロペンチルbut-1-en-1-yl)フェニル)プロパン-1-オール

【1 2 1 4】

ステップ 1: 2 5 を but-3-en-1-yl-シクロペンタンと菌頭反応させることにより N-(3-(3-(4-シクロペンチルbut-1-en-1-yl)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを暗茶色の油として得た。収量 (6 9

50

0 mg、69%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.57 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.37 (bs, 1H), 1.90-1.97 (m, 3H), 1.80-1.82 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H).

【1215】

ステップ2 : N-(3-(3-(4-シクロペンチルブト-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを脱保護することにより例184塩酸塩を白色の半固体として得た(塩形成で使った溶媒はメタノールではなくDCMであった)。収量(341 mg、68%) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22-7.29 (m, 4H), 4.63-4.66 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.76-1.89 (m, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 6H), 0.93-1.11 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146.2, 131.1, 130.1, 128.9, 125.9, 123.5, 91.1, 85.9, 80.9, 69.5, 36.9, 36.6, 35.0, 32.3, 25.1, 18.4. ESI MS m/z 272[M+] $^+$.

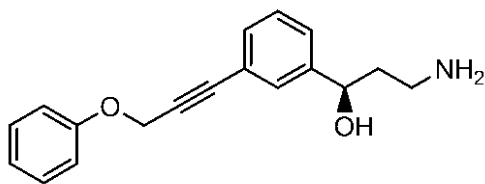
10

【1216】

(例185)

(R)-3-アミノ-1-(3-(3-フェノキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化255】



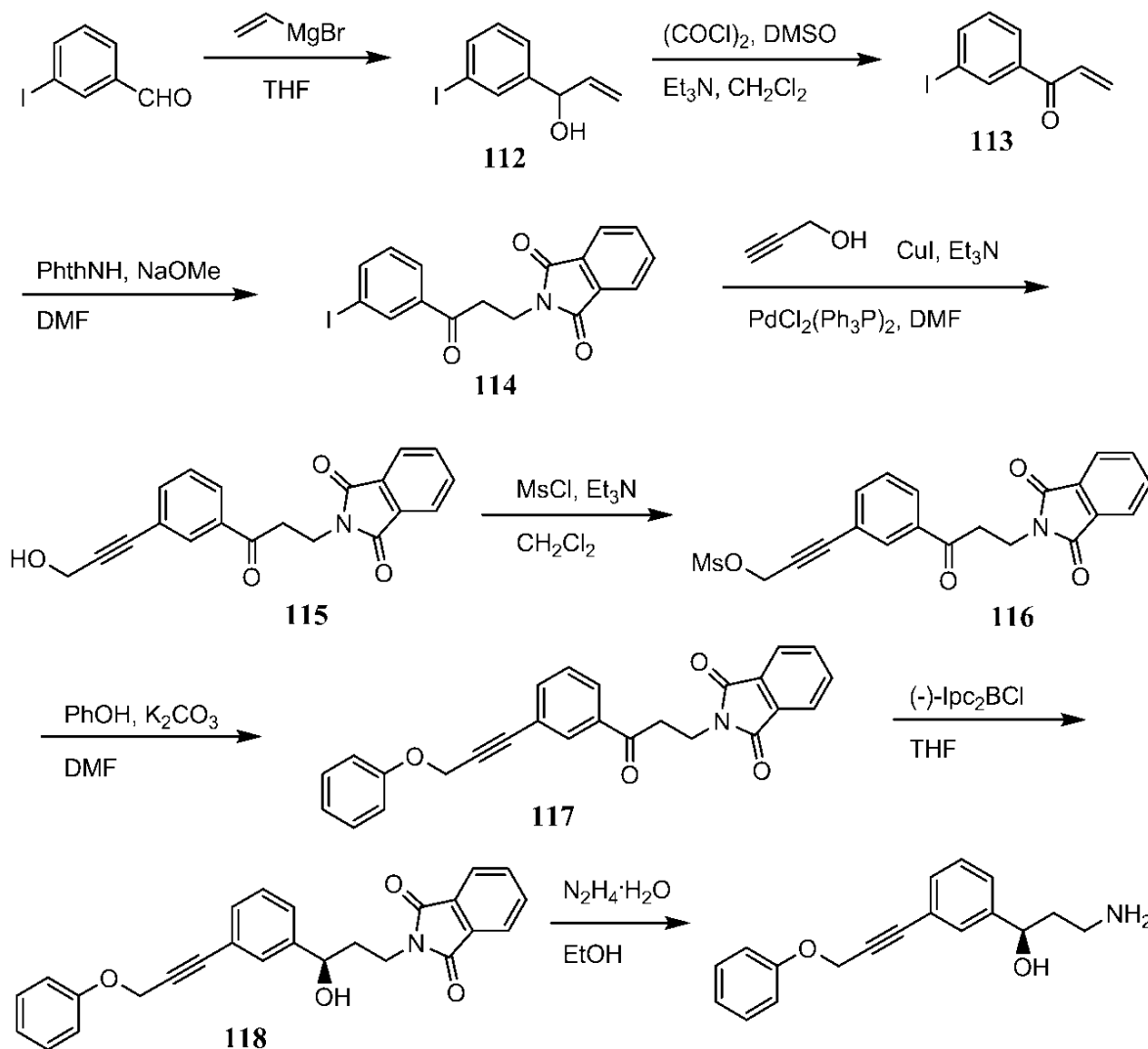
20

【1217】

(R)-3-アミノ-1-(3-(3-フェノキシプロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールをスキーム28で示した方法に従って調製した。

スキーム28

【化 2 5 6】



【1 2 1 8】

ステップ1：ビニルマグネシウムブロミドの冷却（0℃）溶液（1 M／THF、17 mL）に無水THF（10 mL）、次いで3-ヨードベンズアルデヒド（3.846 g、16.6 mmol）の無水THF（12 mL）溶液を加えた。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、 NH_4Cl 水溶液（25%、25 mL）を加え、室温で攪拌し、層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を NH_4Cl 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮してアリルアルコール112を明るい黄色の油として得た。収量（4.39 g、定量的）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.73 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (ddd, J = 17.0, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.37 (dt, J = 17.0, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.1 Hz), 1.9 (br.s, 1H).

【1 2 1 9】

ステップ2：塩化オキサリル（1.8 mL、20.6 mmol）の無水 CH_2Cl_2 （15 mL）溶液をアルゴン下で−78℃に冷却し、無水DMSO（3.0 mL、42.2 mmol）の CH_2Cl_2 溶液を添加漏斗を介して滴下した。DMSO溶液の最初の半分を13分間かけて加え、第2の半分を1分間かけて加えた。反応混合物を−78℃で6分間攪拌し、次いでアリルアルコール112（4.39 g、16.6 mmol）の CH_2Cl_2 （15 mL）溶液を30分間かけて滴下した。反応混合物を−78℃で35分間攪拌し、その後トリエチルアミン（9 mL、64.6 mmol）を2分間滴下し、反応混合物

を室温まで加温させた。水（100 mL）を加え、激しく振とう後、層を分離させた。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層を HCl 水溶液（1%、100 mL）、 NaHCO_3 水溶液（5%、100 mL）、ブライン（30%、100 mL）で連続的に洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、粗製ビニルケトン113（約75モル%）を黄色の油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。収量（4.40 g、定量的）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.0, 10.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.97 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H).

【1220】

ステップ3. ビニルケトン113（3.30 g、12.8 mmol）及びフタルイミド（2.38 g、16.18 mmol）の無水DMF（15 mL）溶液に NaOMe の溶液（ MeOH 中30重量%、0.1 mL）を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（10%から70%の EtOAc —ヘキサン勾配）で精製することにより粗生成物を得、これを CH_2Cl_2 に溶解させ、白色の沈殿を濾別し、濾液を減圧濃縮した。ヘキサンで磨砕し、少量の EtOAc の白色の沈殿が形成し、濾別し、乾燥してフタルイミドケトン114を得た。収量（2.725 g、53%）； ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 1.0, 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 1.2, 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 4H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

【1221】

ステップ4. 例17で使用方法に従ってヨウ化アリール114をプロパルギルアルコールと菌頭カップリングさせてアルキノール115を黄色の固体として得た。収量（1.86 g、83%）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.98 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.68-6.73 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.8, 0.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (br.s, 1H).

【1222】

ステップ5. 例18で使用方法に従ってアルキノール115を塩化メタンスルホニルでメシル化することによりスルホネート116を帯茶色の固体として得た。収量（1.60 g、70%）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.01 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.63 (dt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H).

【1223】

ステップ6. 無水DMF（5 mL）中のフェノール（0.934 g、1.0 mmol）、メシレート116（0.316 g、0.767 mmol）及び K_2CO_3 （0.136 g、0.984 mmol）の混合物を室温でアルゴン下において1時間、次いで60℃で20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を EtOAc に懸濁させ、シリカゲルの薄層を通して濾過し、 EtOAc でさらに洗浄した。濾液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（5%から40%の EtOAc —ヘキサン勾配）で精製することによりフェノキシプロピン117を無色の油として得た。収量（0.0695 g、22.1%）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.95-7.04 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

【1224】

ステップ7. 例100で使用方法に従ってケトン117を（-）- $\text{Ipc}_2\text{B}-\text{Cl}$ で還元して（R）-ヒドロキシフタルイミド118を無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー（5%から30%の EtOAc —ヘキサン勾配）精製後に得た。収量（0.0511 g、73%）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.78-7.85 (m, 2H), 7.65-7.73 (

m, 2H), 7.40-4.42 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 6.95-7.05 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.63 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.85-3.93 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H).

【1225】

ステップ8. 2モル過剰のヒドラジンを使用し、反応混合物を室温で70時間攪拌した以外は例17で使用した方法に従ってフタルイミド118を脱保護することにより例185を無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー（0%から100%の10%7NのNH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配）後に得た。収量（0.033g、94%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.42 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H); ; RP-HPLC t_R = 6.38分, 97.5% (AUC); LC-MS m/z = 282.52[M+H]⁺.

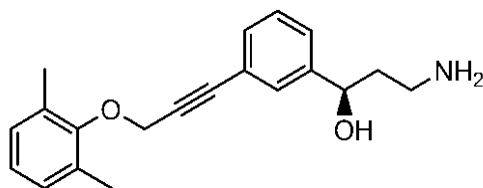
10

【1226】

(例186)

(R)-3-アミノ-1-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化257】



20

【1227】

(R)-3-アミノ-1-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例185で使用した方法に従って調製した。

【1228】

ステップ1. 2,6-ジメチルフェノールをメシレート116でアルキル化して2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを無色の油として得た。収量（0.12g、42%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

30

【1229】

ステップ2. 2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンのキラル還元により(R)-2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー（5%から30%のEtOAc-ヘキサン勾配）精製後に得た。収量（0.092g、76%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.86 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.31 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.64 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.96-2.10 (m, 2H).

40

【1230】

ステップ3. (R)-2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェノキシ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護することにより例186を無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー精製（0%から100%の10%7NのNH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配）後に得た。収量（0.045g、69%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.41 (m, 1H), 7.34 (d

50

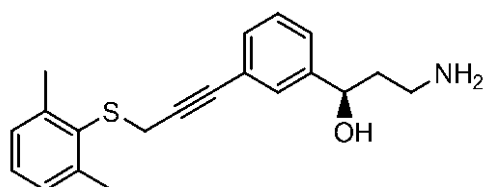
t, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.74-1.90 (m, 2H); RP-HPLC t_R = 6.88分, 99.4% (AUC); LC-MS m/z = 310.68[M+H]⁺.

【1231】

(例187)

(R)-3-アミノ-1-(3-(3-(2,6-ジメチルフェニルチオ)プロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オール

【化258】



10

【1232】

(R)-3-アミノ-1-(3-(3-(2,6-ジメチルフェニルチオ)プロプ-1-イニル)フェニル)プロパン-1-オールを例18及び185で使用した方法に従って調製した。

【1233】

20

ステップ1. 室温で18時間反応させた以外は例18で使用した方法に従って2,6-ジメチルチオフェノールをメシレート116でアルキル化して2-(3-(3-(2,6-ジメチルフェニルチオ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを帯黄色の油として、精製することなく得た。収量(0.275g、96%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.87 (m, 3H), 7.77 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H).

【1234】

ステップ2. 2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェニルチオ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-オキソプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンのキラル還元により(R)-2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェニルチオ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー(5%から30%のEtOAc-ヘキサン勾配)精製後に得た。収量(0.178g、82%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.85 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 4H), 4.58-4.64 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.95-2.10 (m, 2H).

30

【1235】

ステップ3. (R)-2-(3-(3-(3-(2,6-ジメチルフェニルチオ)プロプ-1-イニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンを脱保護することにより例187を無色の油として、フラッシュクロマトグラフィー精製(0%から100%の10%7NのNH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配)後に得た。収量(0.090g、71%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.29 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 5.1, 7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.64-2.77 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.72-1.88 (m, 2H); RP-HPLC t_R = 7.27分, 94.8% (AUC); LC-MS m/z = 326.93[M+H]⁺.

40

【1236】

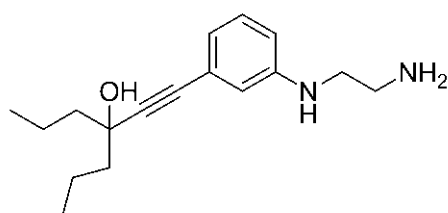
(例188)

4-(3-(2-アミノエチルアミノ)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

50

ルの調製

【化 2 5 9】

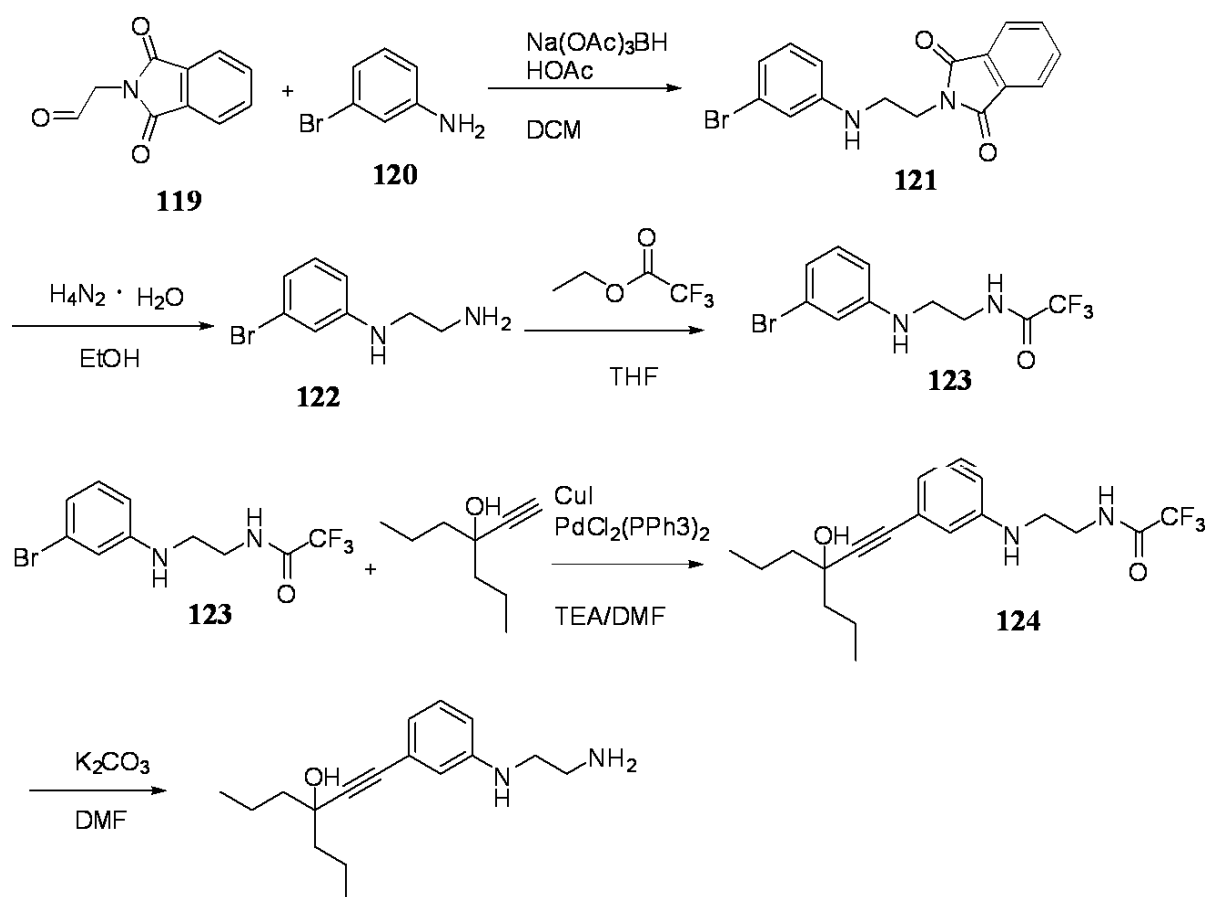


【1 2 3 7】

4-((3-((2-aminoethylamino)phenyl)ethyl)heptan-4-ol)をスキーム 2 9 で示した方法に従って調製した。

スキーム 2 9

【化 2 6 0】



【1 2 3 8】

ステップ 1: 2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)アセトアルデヒド (119) (3.0 g、15.9 mmol) の CH_2Cl_2 (1000 mL) 攪拌溶液に 3-ブロモアニリン (120) (2.2 g、13.0 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.2 g、20 mmol) 及び酢酸 (1.2 g、20 mmol) を加えた。反応を室温で終夜攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10~40%の酢酸エチル/ヘキサン勾配) で精製することにより臭化ベンジル 121 を黄色の油として得た。収量 (1.7 g、38%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.88 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.49-6.54 (m, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.0$ Hz,

10

20

30

40

50

2H).

【1239】

ステップ2：例17で使用した方法に従って臭化ベンジル121を脱保護した。フラッシュクロマトグラフィー（0～10%の（7NのNH₃／MeOH）／ジクロロメタン）勾配）で精製することによりジアミン122を黄色の油として得た。収量（0.286g、57%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49-6.54 (m, 1H), 4.19 (brs, 1H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.20 (brs, 2H).

【1240】

ステップ3：例18で使用した方法に従ってエチルトリフルオロアセテートをジアミン122に加えることによりトリフルオロアミド123を形成させた。収量（0.462g、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.74 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.55 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

【1241】

ステップ4：例17で使用した方法に従ってトリフルオロアミド123を4-エチニルヘプタン-4-オール（20）と菌頭カップリングさせた。フラッシュクロマトグラフィー（5～30%の酢酸エチル／ヘキサン勾配）で精製することによりアルキノール124をオレンジ色の油として得た。収量（0.30g、60%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (brs, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 3.51 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.63-1.71 (m, 4H), 1.50-1.63 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

【1242】

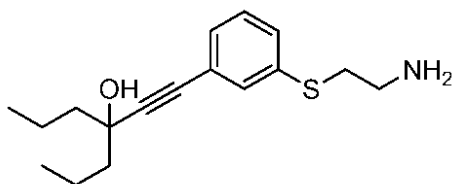
ステップ5：例1で使用した方法に従ってアルキノール124を脱保護した。フラッシュクロマトグラフィー（0～10%の（7NのNH₃／MeOH）／ジクロロメタン）勾配）で精製することにより例188を黄色のワックス状固体として得た。収量（0.14g、63%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.97-7.03 (m, 1H), 6.46-6.54 (m, 3H), 5.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.94 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.38-1.62 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7, 8 Hz, 6H).

【1243】

（例189）

4-（（3-（2-アミノエチルチオ）フェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールの調製

【化261】



【1244】

4-（（3-（2-アミノエチルチオ）フェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールをスキーム30で示した方法に従って調製した。

スキーム30

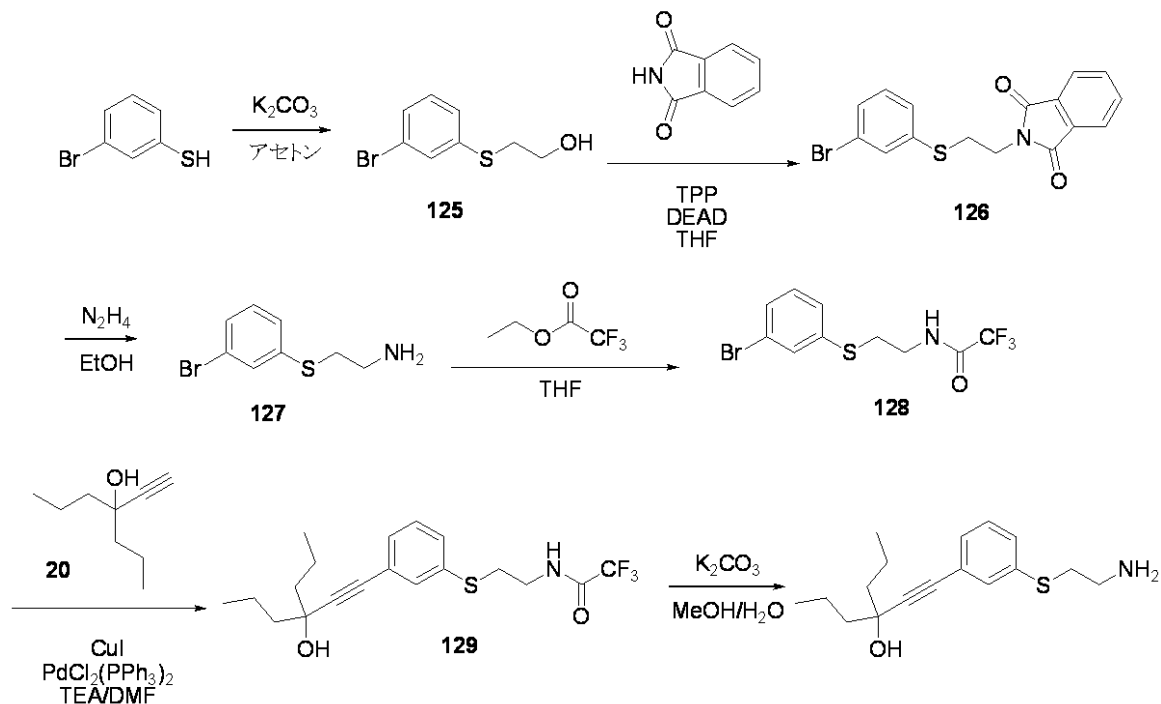
10

20

30

40

【化 2 6 2】



【1 2 4 5】

ステップ1：例18で使用した方法に従って3-ブロモベンゼンチオールを2-ブロモエタノールでアルキル化して2-(3-ブロモフェニルチオ)エタノール(125)を黄色の油として、さらに精製することなく得た。収量(3.6g、97%)：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (brs, 1H).

【1 2 4 6】

ステップ2：例17で使用した方法に従って2-(3-ブロモフェニルチオ)エタノール(125)をフタルイミドと光延カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(5~20%の酢酸エチル/ヘキサン勾配)処理することにより2-(2-(3-ブロモフェニルチオ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(126)を白色の固体として得た。収量(4.04g、72%)：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.84 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 (J = 7.2 Hz, 2H).

【1 2 4 7】

ステップ3：例18で使用した手順に従って2-(2-(3-ブロモフェニルチオ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(126)を脱保護することにより2-(3-ブロモフェニルチオ)エタナミン(127)を黄色の油として得た。収量(1.56g、98%)：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 0.8, 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.87-3.0 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 1.7-2.4 (brs, 2H).

【1 2 4 8】

ステップ4：例18で使用した方法に従って2-(3-ブロモフェニルチオ)エタナミン(127)をアミド化し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(5~20%の酢酸エチル/ヘキサン勾配)処理することによりN-(2-(3-ブロモフェニルチオ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(128)を無色の油として得た。収量(1.75g、80%)：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (

10

20

30

40

50

ddd, $J = 0.8, 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 0.8, 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (brs, 1H), 3.55 (見かけ上q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

【1249】

ステップ5：例1で使用した方法に従ってアルキノール20をN-(2-(3-ブロモフェニルチオ)エチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(128)と菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(5~50%の酢酸エチル/ヘキサン勾配)処理することにより2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニルチオ)エチル)アセトアミド(129)をオレンジ色のものとして得た。収量(0.22g、52%)：¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.52-9.60 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.60 (ddd, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

10

【1250】

ステップ6：例1で使用した方法に従って2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(3-(3-ヒドロキシ-3-プロピルヘキス-1-イニル)フェニルチオ)エチル)アセトアミド(129)を脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー(0~10%の(7NのNH₃/MeOH)/ジクロロメタン勾配)処理することにより例189を黄色の油として得た。収量(0.89g、68%)：¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.36-7.38 (m, 1H), 7.32 (dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (dt, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.78 (brs, 2H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

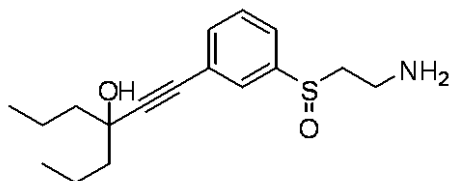
20

【1251】

(例190)

4-((3-(2-アミノエチルスルフィニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール

【化263】



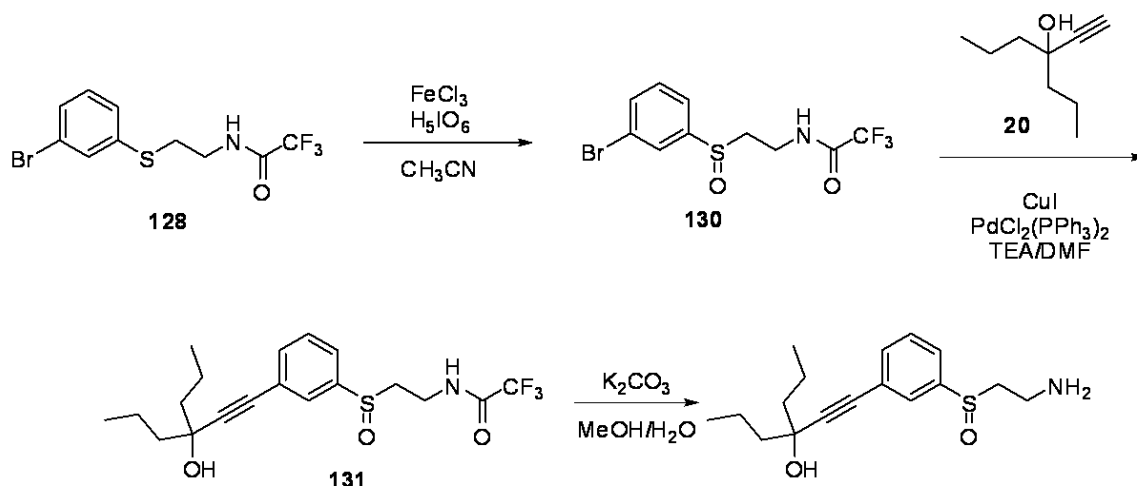
30

【1252】

4-((3-(2-アミノエチルスルフィニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム31に記載の方法に従って調製した。

スキーム31

【化 2 6 4】



10

【1 2 5 3】

ステップ1：臭化物128（0.6 g、1.83 mmol）のアセトニトリル（10 mL）溶液に室温で塩化鉄III（0.015 g、0.092 mmol（5%））及び過ヨウ素酸（0.46 g、2.0 mmol）を加えた。反応を終夜攪拌し、次いで飽和Na₂S₂O₃水溶液（4 mL）でクエンチした。アセトニトリルを真空除去し、残渣を水から酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（5～50%の酢酸エチル／ヘキサン勾配）で精製することによりスルホキシド130を黄色の油として得た。収量（0.196 g、31%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.37 (m, 1H), 7.74 (t, J = 0.8, Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H).

20

【1 2 5 4】

ステップ2：例1で使用した方法に従ってアルキノール20をスルホキシド130と菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー（5～50%の酢酸エチル／ヘキサン勾配）処理することによりトリフルオロアミド保護アルキノール131を黄色の油として得た。収量（0.15 g、67%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 8.38 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

30

【1 2 5 5】

ステップ3：例1で使用した方法に従ってトリフルオロアミド保護アルキノール131を脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー（0～10%の（7 NのNH₃／MeOH）／ジクロロメタン勾配）処理することにより例190を黄色の油として得た。収量（0.06 g、52%）：¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ 7.60-7.62 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 1.95 (brs, 3H), 1.60-1.72 (m, 4H), 1.47-1.60 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

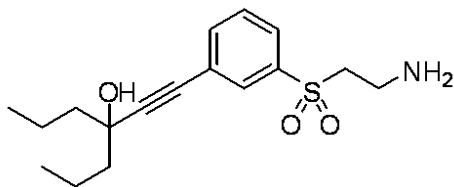
40

【1 2 5 6】

（例191）

4-（（3-（2-アミノエチルスルホニル）フェニル）エチニル）ヘプタン-4-オールの調製

【化 2 6 5】

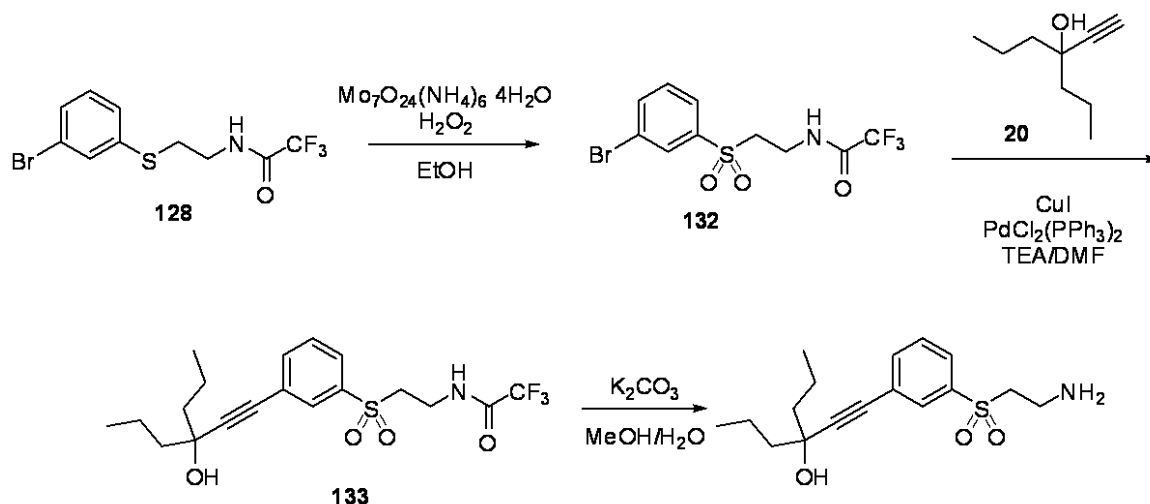


【 1 2 5 7 】

4-((3-(2-アミノエチルスルホニル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム32に記載の方法に従って調製した。

スキーム 3 2

【化 2 6 6】



【 1 2 5 8 】

ステップ1：臭化物128（0.6 g、1.83 mmol）のエタノール（10 mL）溶液に室温でモリブデン酸アンモニウム四水和物（0.68 g、0.55 mmol（30%））及び過酸化水素（1.9 mLの30%水溶液、18.3 mmol）を加えた。反応を終夜攪拌し、次いで飽和Na₂S₂O₃水溶液（4 mL）でクエンチした。エタノールを真空除去し、残渣を水から酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（5～50%の酢酸エチル／ヘキサン勾配）で精製することによりスルホン132を白色のワックス状固体として得た。収量（0.615 g、93%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.05（t, J = 2.0 Hz, 1H），7.81-7.87（m, 2H），7.49（t, J = 8.0 Hz, 1H），7.25（brs, 1H），3.81-3.88（m, 2H），3.33-3.38（m, 2H）。

【 1 2 5 9 】

ステップ2：例1で使用した方法に従ってアルキノール20をスルホン132と菌頭カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー（5～50%の酢酸エチル／ヘキサン勾配）処理することによりトリフルオロアミド保護アルキノール133を黄色の油として得た。収量（0.515 g、72%）：¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 7.93（m, 1H）, 7.80-7.84（m, 1H）, 7.69-7.73（m, 1H）, 7.55（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.27（brs, 1H）, 3.79-3.86（m, 2H）, 3.31-3.36（m, 2H）, 1.93（brs, 1H）, 1.64-1.78（m, 4H）, 1.51-1.64（m, 4H）, 0.98（t, J = 7.2 Hz, 6H）.

【 1 2 6 0 】

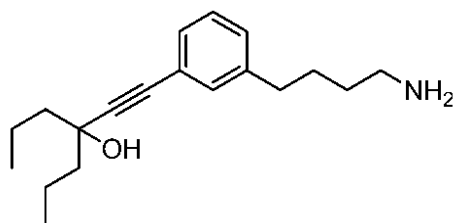
ステップ 3：例 1 で使用した方法に従ってトリフルオロアミド保護アルキノール 133 を脱保護し、次いでフラッシュクロマトグラフィー（0～10%の（7NのNH₃／MeOH）／ジクロロメタン勾配）処理することにより例 191 を黄色の油として得た。収量

(0.21 g, 52%) : ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90-7.92 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 1.81 (brs, 3H), 1.62-1.75 (m, 4H), 1.50-1.62 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

【1261】

(例192)

4-((3-(4-アミノブチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オール
【化267】



10

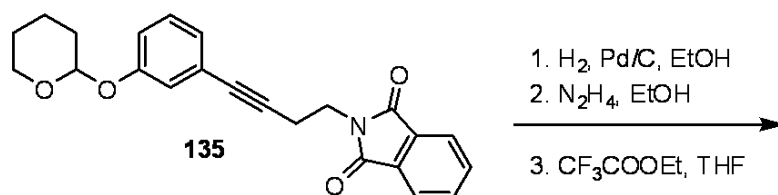
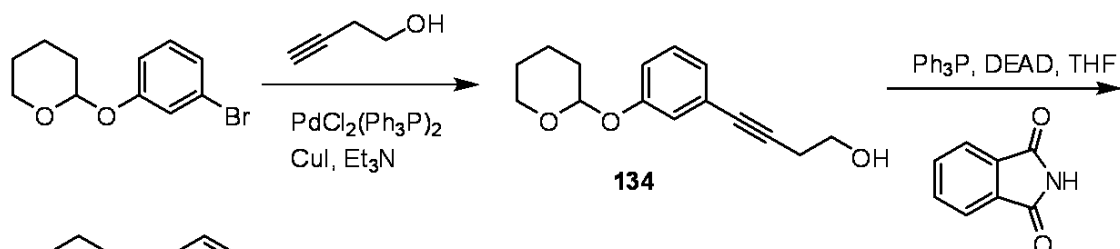
【1262】

4-((3-(4-アミノブチル)フェニル)エチニル)ヘプタン-4-オールをスキーム33で示した方法に従って調製した。

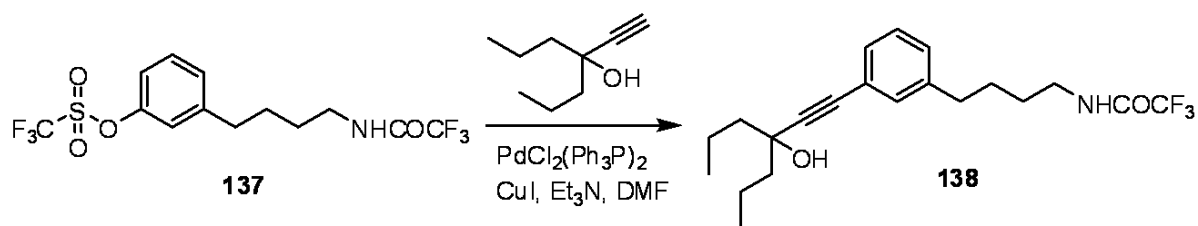
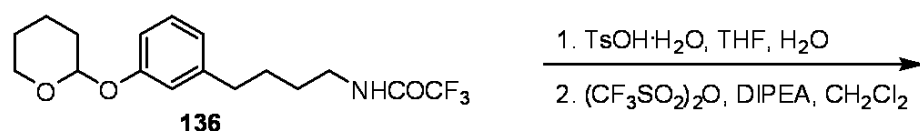
スキーム33

【化268】

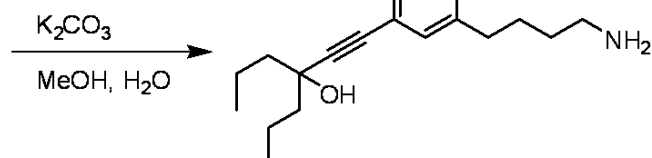
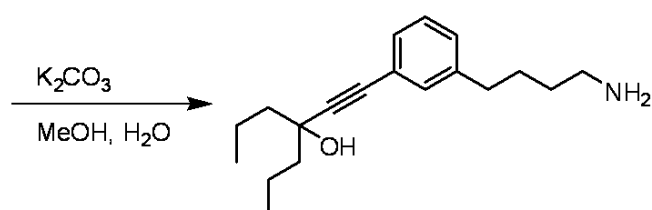
20



30



40



50

【1263】

ステップ1：反応混合物を90℃で18時間加熱した以外は例17で使用した方法に従ってテトラヒドロピラニルブロモフェノールを3-ブチン-1-オールと菌頭カップリングさせることによりアルコール134をオレンジ色の油として、フラッシュクロマトグラフィー精製（30から100%のEtOAc-ヘキサン勾配）後に得た。収量（2.46 g、85%）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 3H), 5.45 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 3H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64-1.90 (m, 3H), 1.44-1.64 (m, 3H).

【1264】

ステップ2：例17で使用した方法に従ってアルコール134をフタルイミドと光延カップリングさせ、次いでフラッシュクロマトグラフィー（10～40%の酢酸エチル/ヘキサン勾配）処理することによりフタルイミド135を無色の油として得た。収量（1.77 g、84%）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.88 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.36 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 3.13, 9.6, 14.5 Hz, 1H), 3.58 (dtd, J = 1.2, 4.1, 11.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.52-1.73 (m, 3H)

【1265】

ステップ3. アルゴンを3分間吹き込むことによりブチンフタルイミド135（1.00 g、2.66 mmol）のEtOH（絶対、50 mL）溶液を脱ガスした。次いで炭素上パラジウム（10%、0.102 g）を加え、アルゴンを30秒間吹き込み、次いで真空/H₂を3回実施することにより混合物を脱ガスした。反応混合物を水素雰囲気下で45分間攪拌した。濾紙を通して混合物を濾過して触媒を除去し、2-（4-（3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）フェニル）ブチル）イソインドリン-1, 3-ジオンの得られた溶液をステップで直接使用した。

【1266】

反応混合物を+50℃で16時間加熱した以外は例17で使用した方法に従って2-（4-（3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）フェニル）ブチル）イソインドリン-1, 3-ジオンをヒドラジン-水和物で脱保護することにより4-（3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）フェニル）ブタン-1-アミンを無色の油として得、これを精製することなく次のステップでを使用した。

【1267】

例18で使用した方法に従って4-（3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）フェニル）ブタン-1-アミンをトリフルオロ酢酸エチルで保護することによりトリフルオロアセトアミド136を無色の油として得た。収量（0.72 g、78%、3つのステップ後）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (br.t, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.75-6.83 (m 3H), 5.40 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.17 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.90 (m, 3H), 1.40-1.62 (m, 7H).

【1268】

ステップ4. THF:H₂O（3:1、20 mL）中のTHP-フェノール136（0.72 g、2.08 mmol）、p-トルエンスルホン酸一水和物（0.366 g）の混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃-ブライン水溶液で処理し、層を分離させ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10%～50%のEtOAc-ヘキサン勾配）で精製することにより2, 2, 2-トリフルオロ-N-（4-（3-ヒドロキシフェニル）ブチル）アセトアミドを無色の油として得、これを次のステップで用いた。収量（0.438 g、96%）。

【1269】

2, 2, 2-トリフルオロ-N-（4-（3-ヒドロキシフェニル）ブチル）アセトア

10

20

30

40

50

ミド (0.438 g、1.68 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.87 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.32 mL、1.90 mmol) の溶液を 0℃においてアルゴン下で加えた。反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌し、減圧濃縮した。EtOAc を残渣に加え、溶液をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮して粗製トリフレート 137 を明るい茶色の油として得、これを追加の精製なしで次のステップで使用した。収量 (0.683 g、定量的) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brt, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 3.17 (q, 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40-1.60 (m, 4H).

【1270】

ステップ 5. 例 177 で使用した方法に従ってトリフレート 137 を 4-エチニルヘプタン-4-オールと菌頭カップリングさせてアルキノール 138 を帯茶色の油として、フラッシュクロマトグラフィー精製 (5%~40% の EtOAc-ヘキサン勾配) 後に得た。収量 (0.327 g、51%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brt, 1H), 7.20-7.34 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.17 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38-1.62 (m, 12H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 6H).

【1271】

ステップ 6. 反応混合物を 50℃で 3.5 時間攪拌した以外は例 1 で使用した方法に従ってトリフルオロアセトアミド 138 を脱保護した。フラッシュクロマトグラフィー (10%~100% の 7N の $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製することにより例 192 を白色の固体として得た。収量 (0.175 g、71%) ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12-7.24 (m, 4H), 2.46-2.66 (m, 4H), 1.42-1.73 (m, 10H), 1.43-1.42 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 142.8, 131.3, 128.8, 128.3, 128.2, 123.6, 91.9, 83.9, 70.9, 44.5, 41.2, 35.2, 32.2, 28.6, 17.6, 13.6; RP-HPLC t_R = 7.06分, 92.5% (AUC); LC-MS m/z = 288.25[M+H] $^+$.

【1272】

(実施例 193)

in vitro イソメラーゼ阻害アッセイ

アルキニルフェニル結合アミン化合物が視覚サイクルイソメロヒドラーゼの活性を阻害する能力を判定した。

【1273】

イソメラーゼ阻害反応は、本質的に先に記載されたように実施した (Stecher ら、J. Biol. Chem. 274: 8577~85 (1999); Golczak ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8162~67 (2005) も参照)。ウシ網膜色素上皮 (RPE) ミクロソーム膜は、視覚サイクルイソメラーゼ源であった。

【1274】

RPE ミクロソーム膜の調製

ウシ RPE ミクロソーム膜抽出物は、記載された方法 (Golczak ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8162~67 (2005)) に従って調製して、-80℃で貯蔵した。粗 RPE ミクロソーム抽出物を 37℃水浴で解凍して、次に直ちに氷上に置いた。粗 RPE ミクロソーム 50 mL は、携帯型 DeWalt ドリルを動力源として備えた氷上の 50 mL テフロン (登録商標) ガラスホモジナイザー (Fisher Scientific、カタログ番号 0841416M) に入れ、最高速度にて氷上を 10 回上下にホモジナイズした。このプロセスは、粗 RPE ミクロソーム溶液がホモジナイズされるまで反復した。ホモジネートを次に、4℃で 15 分間遠心分離 (50.2 Ti ロータ (Beckman、Fullerton、CA)、13,000 RPM; 15360 Rcf) にかけた。上清を収集して、42,000 RPM (160,000 Rcf; 50.2 Ti ロータ) で、4℃で 1 時間、遠心分離にかけた。上清を除去して、ペレットを冷 10 mM MOPS 緩衝液、pH 7.0 12 mL (最終体積) に懸濁させた

10

20

30

40

50

。5 ml 一定分量に再懸濁させたRPE膜をガラスーガラスホモジナイザー (Fisher Scientific、カタログ番号K885500-0021) を高度の均質性までホモジナイズした。タンパク質濃度は、BCAタンパク質アッセイを製造者のプロトコルに従って使用して定量した (Pierce、Rockford、IL)。ホモジナイズしたRPE調製物を-80℃で貯蔵した。

【1275】

ヒトアポ細胞レチナルデヒド結合タンパク質 (CRALBP) の単離

組換えヒトアポ細胞レチナルデヒド結合タンパク質 (CRALBP) を、分子生物学分野での標準方法に従ってクローニングして、発現させた (Crabbら、Protein Science 7:746~57 (1998); Crabbら、J. Biol. Chem. 263:18688~92 (1988) を参照されたい)。簡潔には、全RNAをコンフルエントARPE19細胞 (American Type Culture Collection、Manassas、VA) から調製して、オリゴ (dT)₁₂₋₁₈ プライマーを使用してcDNAを合成し、次に2つの連続するポリメラーゼ連鎖反応によってCRALBPをコードするDNAを増幅させた (Crabbら、J. Biol. Chem. 263:18688~92 (1988); Intresら、J. Biol. Chem. 269:25411~18 (1994); GenBankアクセッション番号L34219.1を参照されたい)。PCR生成物を製造者のプロトコル (Invitrogen Inc.、Carlsbad、CA; カタログ番号K4400-01) に従ってpTrcHis2-TOPO TAベクター内にサブクローニングし、次に標準ヌクレオチド配列決定技法に従って配列を確認した。組換え6xHisタグヒトCRALBPをOne Shot TOP 10ケミカルコンピテント大腸菌細胞 (Invitrogen) において発現させて、組換えポリペプチドを大腸菌細胞溶解液から、HPLC用ニッケル (Ni) Sepharose XK16-20カラムを使用したニッケルアフィニティクロマトグラフィー (Amersham Bioscience、Pittsburgh、PA; カタログ番号17-5268-02) によって単離した。精製した6xHisタグヒトCRALBPを10mMビスートリスープロパン (BTP) で透析して、SDS-PAGEによって分析した。組換えヒトCRALBPの分子量は約39 kDaであった。

【1276】

イソメラーゼアッセイ

アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物及び対照化合物は、エタノール中で0.1 Mに再構成した。各化合物のエタノール中の10倍段階希釈 (10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} M) をイソメラーゼアッセイでの分析用に調製した。

【1277】

イソメラーゼアッセイは、10mMビスートリスープロパン (BTP) 緩衝液、pH 7.5、0.5% BSA (BTP緩衝液で希釈)、1mMピロリン酸ナトリウム、20 μM オールトランスーレチノール (エタノール中)、及び6 μMアポ-CRALBP中で実施した。RPEミクロソームを加えた上記反応混合物に試験化合物 (2 μl) (段階希釈ストックの最終1/15希釈) を加えた。同体積のエタノールを対照反応物 (試験化合物を含まない) に加えた。次にウシRPEミクロソーム (9 μl) (上記を参照されたい) を加え、混合物を37℃にして反応を開始させた (総体積=150 μl)。30分後にメタノール (300 μl) を加えることによって反応を停止した。ヘプタンを加え (300 μl)、ピペッティングにより反応混合物に混合した。反応混合物を攪拌し、次に微小遠心機で遠心分離することにより、レチノイドを抽出した。上部有機相をHPLCバイアルに移し、次に順相カラムを用いるAgilent 1100 HPLC系: SILICA (Agilent Technologies、dp 5 μ、4.6 mm X、25 CM; 操作法の流速は1.5 ml/分であった; 注入体積100 μl) を使用してHPLCで分析した。溶媒成分は、EtOAc中の20%の2%イソプロパノール及び80%の100%ヘキサンであった。

【1278】

A₃₁₈ nm曲線下の面積は11-シス-レチノールピークを表し、これはAgilent Chemstationソフトウェアで計算し、手動で記録する。IC₅₀値（in vitroで11-シス-レチノール形成を50%阻害する化合物の濃度）はGraphPad Prism（登録商標）4ソフトウェア（Irvine、CA）を使用して計算する。すべての試験は二重に行った。

【1279】

レチノール異性化反応について本明細書で開示した化合物の濃度依存性の作用は、組換えヒト酵素系でも評価できる。特に、in vitroイソメラーゼアッセイは、本質的にGolczakら、2005、PNAS 102: 8162~8167、ref. 3)の通りに実施した。組換えヒトRPE65及びLRATを発現するHEK293細胞クロンのホモジネートは視覚酵素源であり、外因性オールトランス-レチノール（約20 μM）を基質として使用した。組換えヒトCRALBP（約80 μg/mL）を加えて11-シス-レチノールの形成を強化する。200 μLのビス-トリスリン酸緩衝液（10 mM、pH 7.2）系反応混合物は、0.5%のBSA及び1 mM NaPPiも含有する。このアッセイでは、反応は37℃で二重に1時間実施し、メタノール300 μLを加えて終了した。反応生成物、11-シス-レチノールの量は、反応混合物のヘプタン抽出後にHPLC分析で測定した。HPLCクロマトグラムにおける11-シス-レチノールに対応するピーク面積単位（PAU）を記録し、濃度依存性曲線はIC₅₀値についてGraphPad Prismで分析した。本明細書で開示した多くの化合物の異性化反応阻害能力を定量化し、各IC₅₀値を決定する。以下の表は上記の2つの方法のいずれかで決定した本発明の種々の化合物のIC₅₀値を要約する。図1は例2の化合物のIC₅₀決定の代表的な図である。ヒト及びウシのin vitroデータのその他のIC₅₀を表14A及び14Bに提供する。

表14A ヒトin vitro阻害データ

【表20】

IC ₅₀ (μM)	化合物／例番号
≤ 0.01 μM	18,47,100,101,159,160,164,165
≤ 0.1 μM	1,2,3,4,5,6,11,19,21,22,24,25,27,31,32,36,37,38,39,52,57,59,69,78,80,99,107,108,109,110,111,112,116,119,120,121,122,124,125,132,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,155,161,162,167,170,174,176,177,179,180,181,182,184,185,186,187,188,189,190,191,192
≤ 1 μM	12,26,33, 41,58,79,89,105,106, 113, 114,115,117,118,126,128,129,149,150,154,156,157,158, 166,168,169,178
≤ 10 μM	81,123,142,163,172,173,

表14 ウシin vitro阻害データ

10

20

30

40

【表 2 1】

IC ₅₀ (μM)	化合物／例番号
≤ 1 μM	1,2,3,4,5,6,7,8,11,15,16,18,19,21,22,23,24,25,27,28,29,30,31,32,36,37,38,39, 41,42,43,44,47,48,49,50,51,52,53,54,55,57,58,59,61,67,68,69,70,72,73,74,75, 77,78,79,80,85,86,91,95,99,100,101,102,141
≤ 10 μM	9,12,13,14,17,26,33,35,40,56,60,62,63,64,,65,66,81,83,88,89,90,96,97,98,
≤ 100 μM	10,20,34,46,76,82,84,87,92,94
≤ 1000 μM	45,93

10

【1 2 8 0】

(実施例 1 9 4)

i n v i v o ネズミイソメラーゼアッセイ

アルキニルフェニル結合アミン誘導体がイソメラーゼを阻害する能力を i n v i v o ネズミイソメラーゼアッセイによって決定する。強い光への眼の短時間の曝露（視覚色素の「光退色」又は単に「退色」）は、網膜中のほぼ全ての 1 1-シス-レチナールを光異性化することが既知である。退色後の 1 1-シス-レチナールの回復を使用して、i n v i v o でのイソメラーゼの活性を推定できる。より低い 1 1-シス-レチナールオキシムレベルによって表される回復の遅延は異性化反応の阻害を示す。Golczakら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8162~67 (2005) に本質的に記載されたように手順を実施した。Deignerら、Science、244: 968~71 (1989) ; Gollapalliら、Biochim Biophys Acta. 1651: 93~101 (2003) ; Parishら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、14609~13 (1998) ; Raduら、Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928~33 (2004) も参照されたい。

20

30

【1 2 8 1】

6週齢の暗順応させた CD-1 (アルビノ) 雄性マウスに 10% エタノールを含有する トウモロコシ油 100 μl に溶解させた化合物 (0.03~3 mg/kg) を経口的に胃管栄養摂取させた (1 群当たり 5 匹)。マウスに例 2、18、19、100 及び 101 に記載のアルキニルフェニル誘導体化合物を胃管栄養摂取させた。暗所で 2~24 時間後、マウスを 5,000 ルクス白色光で 10 分間の光退色に曝露した。マウスを暗所で 2 時間回復させた。次に動物を二酸化炭素吸入によって犠牲にした。レチノイドを眼から抽出し、1 1-シス-レチナールの再生を種々の時間間隔で評価した。

【1 2 8 2】

眼レチノイドの抽出

全てのステップは、最小限の赤色光照明を用いた暗所（微光暗室ライト及び必要に応じてスポット照明用の赤色フィルタ付きフラッシュライト）で実施した（例えば、Maedaら、J. Neurochem 85: 944~956、2003 ; Van Hooserら、J Biol Chem 277: 19173~82、2002 を参照されたい）。マウスを殺処分して、眼を直ちに取出して、貯蔵のために液体窒素に入れる。

40

【1 2 8 3】

500 μL のビストリスプロパン緩衝液 (10 mM、pH 約 7.3) 及び 20 μL の 0.8 M ヒドロキシルアミン (pH 約 7.3) 中に眼を置いた。眼を小さな虹彩鋏で切断して小片にし、次いで 30000 rpm で機械的ホモジナイザー (Polytron PT 1300 D) で管中、目視できる組織が残存しなくなるまで完全にホモジナイズ

50

る。500 μ Lのメタノール及び500 μ Lのヘプタンを各管に加えた。管をボルテクサーに取り付けて内容物を15分間室温で完全に混合した。有機相を水相から10分間13 K r p m、4℃で遠心分離することにより分離した。頂部層（有機相）から240 μ Lの溶液を取り、HPLCバイアル内の清潔な300 μ l ガラスインサートにガラスピペットを使用して移し、バイアルを圧着してしっかり閉じた。

【1284】

試料を順相カラム：S I L I C A（Beckman Coulter、dp5 μ m、4.6mM $\times$ 250mM）を用いてAgilent 1100 HPLCシステムによって分析した。実行方法の流速は1.5ml/分であり、溶媒成分は15%溶媒1（酢酸エチル中1%イソプロパノール）、及び85%溶媒2（100%ヘキサン）である。各試料への添加量は100 μ lであり、検出波長は360nmである。11-シス-レチナールオキシムの曲線下面積はAgilent Chemstationソフトウェアで計算し、手動で記録した。データ処理はPrizmソフトウェアを使用して行った。

10

【1285】

陽性対照マウス（化合物を投与していない）を完全暗順応状態で犠牲にし、眼レチノイドを分析した。明（退色）対照マウス（化合物を投与していない）を犠牲にし、レチノイドを単離し、光処理後直ちに分析した。

【1286】

用量応答 *in vivo* イソメラーゼ阻害試験を例2、18、19、100及び101の化合物（化合物2、18、19、100及び101）で実施した。雄性Balb/cマウス（8匹/群）に溶液として滅菌水中の化合物2-HCl、化合物18-HCl、化合物100-HCl又は化合物101-HClを0.03、0.1、0.3、1及び3mg/kg経口投与し、投与4時間後に光退色させた。化合物-19HClを受けた動物に溶液として滅菌水中の化合物を0.01及び1mg/kg経口投与し、投与4時間後に光退色させた。回復及びレチノイド分析を上記の通り実施した。暗対照マウスはビヒクルのみで処置し、明処置なしの完全暗順応状態で犠牲にし、分析した。化合物2、18及び19の投与4時間後のイソメラーゼ活性の濃度依存性阻害を図2～4に示す。化合物2、18、19、100及び101の11-シスレチナール（オキシム）回復の阻害をそれぞれ図5～9に示す。推定ED₅₀（11-シスレチナール（オキシム）回復を50%阻害する化合物の用量）を表15Bに示す。

20

30

【1287】

経時的試験を実施して化合物2、18及び19のイソメラーゼ阻害活性を決定した。雄性Balb/cマウス（4匹/群）に体重1kg当たり3mgの化合物2-HCl、化合物18-HCl又は化合物19-HCl（水中）を胃管栄養摂取させた。次いで投与2、4、8、16及び24時間後に動物を「光退色」（5000ルクスの白色光で10分間）させ、暗所に戻して眼の11-シス-レチナール含量を回復させた。退色2時間後にマウスを犠牲にし、眼球除去し、レチノイド含量をHPLCで分析した。結果を図10～12に示す。

【1288】

例36の化合物（化合物36）の単回用量試験を1mg/kg及び5mg/kgの経口投与で退色2、4、6及び24時間後に実施した。この実験はCD1雄性マウスで実施した。結果をHPLCで分析した。結果を図13（1mg/kg）及び14（5mg/kgデータ）及び表15Cに示す。例36は、1mg/kgで不活性であり（図13）、5mg/kgで2及び6時間において約50%活性であり、24時間で完全回復した（図14）。

40

表15A

in vivo 阻害データ

【表 2 2】

例番号	阻害% 1 mg/kg		阻害% 5 mg/kg	
	4 時間	24 時間	4 時間	24 時間
2				
18				
11	0	0	17	0
8			0	0
7			49	0
19				
38	0	0	8	1
37	23	9	73	0
4	21	0	95	0
24	0	0	27	0
32	75	14		
27	7	6	65	0
28	27	0		
31	18	0		
1	3	0		
25	1	0		
26	18	0		
47	100	2		
54	67	58		
50	13	31		
51	0	0		
52	72	2		
55	16	7		
79	7	1		
81	8	3		
57	8	21		
59	31	0		
74	8	0		
80	22	0		
69	81	10		
60	10	9		
78	0	0		
61	0	0		
62	0	0		
63	11	0		
99	31	0		

10

20

30

40

50

表 15 B

i n v i v o 阻害データ

【表 2 3】

例番号#	ED50
2	. 69
18	1. 73
19	. 33
100	. 2
101	. 38

10

表 15 C

i n v i v o 阻害データ

【表 2 4】

例番号#	1 mg/kg 阻害%			5 mg/kg 阻害%		
	2時間	6時間	24時間	2時間	6時間	24時間
36	6	5	0	46	45	0

20

【1 2 8 9】

(例 1 9 5)

網膜神経細胞培養系の調製

この例は、網膜神経細胞の長期培養物を調製する方法について記載する。

【1 2 9 0】

全ての化合物及び試薬は、記載したものを除いて、Sigma Aldrich Chemical Corporation (St. Louis, MO) より入手する。

30

【1 2 9 1】

網膜神経細胞培養

ブタ眼をKapowsin Meats, Inc. (Graham, WA) より入手する。眼を眼球除去して、眼窩から筋肉及び組織を一掃する。眼をその赤道に沿って半分に切断して、当技術分野で既知の標準方法に従って緩衝食塩溶液中で神経網膜を眼の前部から切除する。簡潔には、網膜、毛様体及びガラス体を眼の前半体から一体として除去して、網膜を透明硝子体から徐々に剥離させる。各網膜をパパイン (Worthington 生物化学的 Corporation, Lakewood, NJ) によって解離させて、ウシ胎仔血清 (FBS) による不活性化及びDNase I 134 Kunitz 単位/ml の添加を続けた。酵素によって解離させた細胞を粉碎して、遠心分離によって収集し、インスリン 25 µg/ml、トランスフェリン 100 µg/ml、60 µM プトレシン、30 nm セレニウム、20 nm プロゲステロン、ペニシリン 100 U/ml、ストレプトマイシン 100 µg/ml、0.05 M HEPES、及び10% FBS を含有する、ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) / F12 培地 (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) に再懸濁させる。解離した一次網膜細胞を、24 ウェル組織培養プレート (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) に置いたポリ-D-リシン及びMatrigel (BD, Franklin Lakes, NJ) でコートしたガラスカバースリップにプレーティングす

40

50

る。細胞を、37℃及び5%CO₂で、培地0.5ml(1%FBSのみを含むことを除いて、上の通り)中で5日から1カ月にわたって培養状態を維持した。

【1292】

免疫組織化学分析

網膜神経細胞を1、3、6及び8週間培養して、細胞を各時点で免疫組織化学によって分析する。免疫組織化学分析は、当技術分野で既知の標準技法に従って実施する。桿体光受容体は、ロドプシン特異性抗体(マウスモノクローナル、1:500希釈;Chemicon、Temecula、CA)によって標識することによって同定される。中重量神経フィラメントに対する抗体(NFMウサギポリクローナル、1:10,000希釈、Chemicon)を使用して、神経節細胞を同定する;β3-チューブリンに対する抗体(G7121マウスモノクローナル、1:1000希釈、Promega、Madison、WI)を使用して介在ニューロン及び神経節細胞を一般に同定し、カルビンジン(AB1778ウサギポリクローナル、1:250希釈、Chemicon)及びカルレチニン(AB5054ウサギポリクローナル、1:5000希釈、Chemicon)に対する抗体を使用して、内顆粒層におけるカルビンジン-及びカルレチニン-発現介在ニューロンの亜集団を同定する。簡潔には、網膜細胞培養物を4%パラホルムアルデヒド(Poly Sciences, Inc、Warrington、PA)及び/又はエタノールによって固定し、ダルベッコリン酸緩衝食塩水(DPBS)ですすぎ、1次抗体により37℃で1時間インキュベートする。次に細胞をDPBSによってすすぎ、2次抗体(Alexa488-又はAlexa568-コンジュゲート2次抗体(Molecular Probes、Eugene、OR))によってインキュベートして、DPBSですすぎ。核を4',6-ジアミジノー2-フェニルインドール(DAPI、Molecular Probes)で染色して、ガラスカバースリップを除去する前に培養物をDPBSですすぎ、観察及び分析のためにそれらをFluoromount-G(Southern Biotech、Birmingham、AL)によってガラススライド上に載せる。

【1293】

培養物中の各時間の後の成熟網膜ニューロンの生存は、組織化学分析によって示される。光受容体細胞はロドプシン抗体を使用して同定される;神経節細胞はNFM抗体を使用して同定される;並びにアマクリン及び水平細胞は、カルレチニンに特異性の抗体による染色によって同定される。

【1294】

培養物は、Olympus IX81又はCZX41顕微鏡(Olympus、東京、日本)を使用してロドプシン標識光受容体及びNFM標識神経節細胞をカウントすることによって分析される。カバースリップ1枚につき20個の視野を20×対物レンズを用いてカウントする。この方法により、各実験の各条件について6枚のカバースリップを分析する。ストレッサに一切曝露されていない細胞をカウントして、ストレッサに曝露された細胞は対照中の細胞の数に正規化する。

【1295】

(例196)

網膜細胞生存に対するアルキニルフェニル誘導体化合物の効果

この例は、網膜細胞の生存能に対するアルキニルフェニル誘導体化合物の効果を判定するために、細胞ストレッサを含む成熟網膜細胞培養系の使用について記載する。

【1296】

網膜細胞培養物は、例195に記載するように調製する。A2Eを網膜細胞ストレッサとして添加する。細胞を1週間培養した後、化学的ストレスA2Eを適用する。A2Eをエタノールで希釈し、網膜細胞培養物に0、10μM、20μM、及び40μMの濃度で添加する。培養物を24及び48時間処理する。A2EはDr. Koji Nakaniishi(Columbia University、New York City、NY)より入手するか、又はParishらの方法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14602~13(1998))に従って合成する。アルキニルフェニ

ル誘導体化合物を次に培養物に添加する。他の網膜細胞培養物にアルキニルフェニル誘導体化合物を、ストレッサの適用前に添加するか、又はA2Eが網膜細胞培養物に添加されるのと同時に添加する。培養物を組織培養インキュベータ内にストレス期間にわたって37℃及び5%CO₂で維持する。細胞は次に、例133に記載したように免疫組織化学によって分析する。

【1297】

アポトーシス分析

網膜細胞培養物は例195に記載された通りに調製して、2週間培養し、次に6000ルクスの白色光ストレスに24時間曝露して、13時間の静止時間が続く。規定の波長の光を24ウェルプレートの規定のウェルに均一に送達する機器を組み立てた。機器には、交流電源に配線された低温白色蛍光球(GE P/N FC12T9/CW)が含まれていた。蛍光球を標準組織培養インキュベータ内に取り付ける。白色光ストレスは、細胞のプレートを蛍光球の下に直接配置することにより印加される。CO₂レベルを5%に維持し、細胞プレートにおける温度を37℃に維持する。細い熱電対を使用することによって温度を監視した。Extech Instruments Corporation(P/N401025;Walham, MA)製の照度計を使用して、全ての機器の光強度を測定及び調整した。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を、細胞の白色光への曝露の前に培養プレートのウェルに添加し、白色光への曝露の後に培養物の他のウェルに添加する。アポトーシスを評価するために、本明細書に記載するようにTUNELを実施する。

【1298】

網膜細胞を青色光に曝露した後にも、アポトーシス分析を実施する。網膜細胞培養物は、実施例195に記載するように培養する。細胞を1週間培養した後、青色光ストレスを与える。青色光は、各LEDが24ウェル使い捨てプレートの1個のウェルに位置合わせされるように設計された、2列の24個(4×6)の青色発光ダイオードよりなる特注光源(Sunbrite LED P/N SSP-01TWB7UWB12)によって送達される。第1列は細胞でいっぱいの24ウェルプレート上に配置されるのに対して、第2列は細胞プレートの下に配置されて、両方の列に細胞のプレートに光ストレスを同時に供給させる。装置全体を標準組織培養インキュベータ内に配置する。CO₂レベルを5%に維持し、細胞プレートにおける温度を37℃に維持する。温度を細い熱電対によって監視する。各LEDへの電流は、独立した電位差計によって個別に制御され、全てのLEDへ均質な光を出力する。細胞プレートを2000ルクスの青色光ストレスに2時間又は48時間のどちらかにわたって曝露して、14時間の静止期間を続ける。アルキニルフェニル結合アミン誘導体化合物を、細胞の青色光への曝露の前に培養プレートのウェルに添加し、青色光への曝露の後に培養物の他のウェルに添加する。アポトーシスを評価するために、本明細書に記載するようにTUNELを実施する。

【1299】

アポトーシスを評価するために、当技術分野で実施される標準技法に従って、そして製造者の指示に従ってTUNELを実施する。簡潔には、網膜細胞培養物を最初に4%パラホルムアルデヒドによって、次にエタノールで固定し、DPBSですすぐ。固定細胞を、Chroma-Tide Alexa568-5-dUTP(0.1μM最終濃度)(Molecular Probes)と組み合わせた反応緩衝液(Fermentas, Hanover, MD)中のTdT酵素(0.2単位/μl最終濃度)によって37℃で1時間インキュベートする。培養物をDPBSによってすすぎ、1次抗体によって4℃で一晩又は37℃で1時間インキュベートする。細胞を次にDPBSによってすすぎ、Alexa488コンジュゲート2次抗体でインキュベートし、DPBSによってすすぎ。核をDAPIによって染色し、ガラスカバースリップを除去する前に培養物をDPBSですすぎ、観察及び分析のためにそれらをFluoromount-Gによってガラススライド上に載せる。

【1300】

培養物は、Olympus IX81又はCZX41顕微鏡（Olympus、東京、日本）を使用してTUNEL標識核をカウントすることによって分析する。カバースリップ1枚につき20個の視野を、20×対物レンズを用いてカウントする。この方法により、各条件について6枚のカバースリップを分析する。アルキニルフェニル誘導体化合物に曝露されていない細胞をカウントし、抗体に曝露された細胞は対照中の細胞の数に正規化する。対応のないスチューデントt検定を使用してデータを分析する。

【1301】

（例197）

in vivo光マウスモデル

この例は、in vivo光損傷マウスモデルにおけるアルキニルフェニル結合アミン誘導体の作用について記載する。

10

【1302】

眼を強い白色光に曝露すると網膜に光損傷を生じ得る。光処理後の損傷の程度は眼の細胞質ヒストン関連DNA断片（モノー及びオリゴヌクレオソーム）含量を測定することにより評価できる（例えば、Wenzelら、Prog. Retin. Eye Res. 24:275～306（2005）を参照されたい）。

【1303】

暗順応雄性Balb/c（アルビノ、10匹／群）マウスに様々な用量（0.03、0.1、0.3、1、及び3mg/kg）で化合物を胃管栄養摂取させ、又はビヒクルのみを投与する。投与6時間後に、動物を光処理（8,000ルクスの白色光を1時間）する。暗所での回復40時間後にマウスを犠牲にし、網膜を切除する。細胞死検出ELISAアッセイを製造者の指示（ROCHE APPLIED SCIENCE, Cell Death Detection ELISA plus Kit）に従って実施する。網膜中の断片化DNAの含量を測定して化合物のレチナール保護活性を推定する。

20

【1304】

（例198）

網膜電位図（ERG）試験

この例は、マウスに化合物を経口投与した後のマウスの眼におけるERG応答の振幅に対する視覚サイクルモジュレーターであるアルキン誘導体化合物の作用の決定を説明する。眼におけるERG応答のレベルは動物に化合物を投与した18及び66時間後に決定する。

30

【1305】

9週齢のマウス（19～25g）、両性（株C57BL/6、Charles River Laboratories、Wilmington、MA）の3つの群を室温72+4°F及びおよそ25%の相対湿度で収容する。動物を12時間の明暗サイクル環境に収容し、動物は餌と飲料水を自由に摂取し、試験で使用する前及び試験中に総体的な健康と体調についてチェックする。投与開始前にマウスの代表的な試料について体重を決定する。このサンプリングから決定した平均重量を使用して試験のマウス全てへの用量を確立する。

【1306】

40

各試験化合物を対照溶媒（EtOH）に溶解させ、コーン油（Crisco Pure Corn Oil、J. M. Smucker Company、Orrville、OH）中1:10（90ml/900ml）に希釈して、所望体積（約0.1mL/動物）の所望用量（mg/kg）にする。対照ビヒクルはエタノール:コーン油（1:10（0.9ml/9ml））である。処置表示及び動物の割り当てを表16に記載する。

表16

【表 2 5】

群	経路	処置	用量 (mg/kg)	動物
1	経口	例2	0.5	4
2	経口	例2	1	7*
対照	経口	ビヒクル	なし	4

* 2つの試験の総合結果（それぞれ $n = 4$ 、 $n = 3$ ）

【1307】

動物に一度経口胃管栄養法で、割り当てたビヒクル対照又は試験化合物を明サイクル（明サイクルの開始後30分から3時間30分）中に投与する。投与量の体積は10 mL/kgを超えない。

【1308】

暗順応、次いで（同じ実験の過程で）明順応状態でERG記録を作製する。暗順応応答のために、明サイクルの開始後少なくとも30分後に開始して、記録の前の少なくとも1時間動物を暗順応環境に収容する。

【1309】

投与18及び66時間後、マウスをケタミン及びキシラジン（それぞれ100 mg/kg及び20 mg/kg）の混合物で麻酔し、加熱パッド上に置いて実験の間安定な中核体温を維持する。観察対象の眼に5マイクロリットルの散瞳溶液（トロピカミド0.5%）を点眼することによって瞳孔を拡張した。マウス角膜単極コンタクトレンズ電極（Mayo Corporation、Inazawa、愛知、日本）を角膜に置き、皮下参照低プロファイル針12mm電極（Grass Telefactor、W Warwick、RI）を眼の内側に置いた。グランド針電極を尾に置いた。データはEspion E²（Diagnosys LLC、Littleton、MA）ERG記録システムを使用し、Color Dome Ganzfeld刺激装置を用いて収集した。完全暗順応強度応答関数は、0.0001 cd. s/m²から333 cd. s/m²の範囲の14強度の短い白色フラッシュ刺激の後に決定した。次いで、完全明順応強度応答関数は、0.33 cd. s/m²から333 cd. s/m²の範囲の9強度の短い白色フラッシュ刺激の後に決定した。得られた応答はオフラインで分析した。強度応答関数はシグモイド関数をデータに当てはめることによって決定した（Naka KI、Rushton WA、1966；Naka KI、Rushton WA、1967）。ERG応答を以下の表17及び18に要約する。

表 17

暗順応ERG応答

【表 2 6】

例番号	用量	4時間		25時間	
		b波増幅 0.01 cd. s/m ²	変化対対照 (%)	b波増幅 0.01 cd. s/m ²	変化対対照 (%)
	ビヒクル	537*			
例2	0.5	265	-50.65%		
例2	1	32*	-94.04%	430	-19.93%**

10

20

30

40

50

* 総合平均；

** 4時間ビヒクルと比較

表 1 8

明順応 E R G 応答データ

【表 2 7】

例番号	用量	4時間		25時間	
		V _{max} 平均*	変化対対照 (%)	V _{max} 平均*	変化対対照 (%)
	ビヒクル	148			
例2	0.5	202	36.49%		
例2	1	262*	77.03%	284	91.89%**

10

* 総合平均；

** 4時間ビヒクルと比較

【1 3 1 0】

投与4時間後、暗順応 E R G は化合物の2つの用量（0.5及び1 mg / kg）で用量比例的に抑制された。両方の用量は最大明順応 E R G 応答を強化した。投与25時間後、暗順応 E R G は25時間でかなり増大し、ビヒクル処置動物の20%未満にとどまった。明順応 E R G 応答は強化されたままであった。

20

【1 3 1 1】

関連の例は、マウスに化合物を経口投与した後のマウスの眼における E R G 応答レベルに対する視覚サイクルモジュレーターであるアルキン誘導体化合物の作用の決定を説明する。実験手順は以下の例外を除いて前の例で記載したものと同一である：12から16週齢のBALB / cマウスを使用した（体重16～25 g）。E R G 応答を以下の表19及び20に要約する。

表 1 8

暗順応 E R G 応答データ

【表 2 8】

例番号	用量	4時間		25時間	
		b波増幅 0.01 cd. s/m ²	変化対対照 (%)	b波増幅 0.01 cd. s/m ²	変化対対照 (%)
	ビヒクル	558*			
例19	0.2	263	-52.89%		
例19	0.3	107*	-80.77%	247	-55.75%**
例19	0.6	23	-95.92%		

30

40

* 総合平均；

** 4時間ビヒクルと比較

表 2 0

明順応 E R G 応答データ

【表 2 9】

例番号	用量	4時間		25時間	
		V _{max} 平均*	変化対対照 (%)	V _{max} 平均*	変化対対照 (%)
	ビヒクル	163			
例19	0.2	163	-0.13%		
例19	0.3	181	11.33%	180	10.66%
例19	0.6	173	6.34%		

10

* 総合平均；

** 4時間ビヒクルと比較

【1312】

投与は3つの用量についてERG暗順応強度応答関数のかなりの用量依存性（53%～96%）抑制につながった。これは明所視V_{max}の比較的小さな（<15%）増大を伴った。

【1313】

20

(例199)

リポフスチン蛍光体の低減に対するアルキニルフェニル誘導体化合物の作用

この例は、マウスの網膜における既存のA2Eのレベルを低減する、並びにA2Eの形成を予防するアルキニルフェニル誘導体化合物の能力を記載する。

【1314】

abca4ヌル(abca4^{-/-})変異マウスの眼（例えば、Wengら、Cell 98:13～23(1999)を参照されたい）はA2Eなどのリポフスチン蛍光体の蓄積が増大している（例えば、Karanら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:4164～69(2005)を参照されたい）。化合物(1mg/kg)又はビヒクルを約2カ月齢のabca4^{-/-}マウスに毎日3カ月間経口胃管栄養摂取させる。処置3カ月後にマウスを犠牲にする。網膜及びRPEをA2E分析用に抽出する。

30

【1315】

同様の実験を老年balb/cマウス(10カ月齢)で実施する。試験マウスは1mg/kg/日の化合物で3カ月間処置し、対照マウスはビヒクルで処置する。

【1316】

(例200)

レチノイド核受容体活性に対するアルキニルフェニル誘導体化合物の作用

レチノイド核受容体活性は、組織及び器官の成長、発達、分化及びホメオスタシスに影響を与える不可視の生理学的、薬理的及び毒物学的レチノイドシグナルの導入に関連している。

40

【1317】

Achkarら(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4879～84(1996))によって本質的に記載されている通りのRAR及びRXR受容体に対する化合物4、化合物28及び化合物29の作用、並びにレチノイン酸受容体(RAR)アゴニスト(E-4-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフチレン)-1-プロペニル]-安息香酸)(TTNPB)、並びにRAR及びレチノイドX受容体(RXR)アゴニストであるオールートランス-レチノイン酸(at-R A)の作用を試験した。これらのアッセイの結果を表6に示す。化合物4-HCl、化合物28-HCl、及び化合物29-HClのそれぞれの10μMもの量はレチ

50

ノイド核受容体（RAR及びRXR）に対して任意の有意な作用を示さなかった。比較して、TTNPB及びat-RAは、予想通りRXR α 、RAR α 、RAR β 及びRAR γ 受容体を活性化した（表21）。

表21

【表30】

化合物	RAR α EC ₅₀ (nM)	RAR β EC ₅₀ (nM)	RAR γ EC ₅₀ (nM)	RXR α EC ₅₀ (nM)
TTNPB	5.5 +/- 4.5	0.3 +/- 0.1	0.065 +/- 0.005	N/A
at-RA	N/A	N/A	N/A	316 +/- 57
化合物4	N/D	N/D	N/D	N/D
化合物28	N/D	N/D	N/D	N/D
化合物29	N/D	N/D	N/D	N/D

10

N/D = 検出活性なし；N/A = 該当なし

【1318】

本明細書で物理的特性、例えば分子量又は化学的特性、例えば化学式について範囲を使用するとき、範囲の全ての組合せ及び下位組合せ、並びにその中の具体的な実施形態が含まれるものとする。

20

【1319】

本明細書で記載した種々の実施形態を組み合わせてさらなる実施形態を提供することができる。この明細書で言及した及び／又は出願データシートに挙げた全ての米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願及び非特許公報は、その全体を参照により本明細書に援用する。

【1320】

上記より、具体的な実施形態が例証の目的で本明細書において説明されてきたが、各種の変更が行われ得ることが認識されるであろう。当業者は、日常的な実験のみを用いて、本明細書に記載した具体的な実施形態の多くの等価物を認識する、又はそれを確認できるであろう。このような等価物は、次の請求項に含まれるものである。一般に、以下の特許請求の範囲で使用した用語は、特許請求の範囲を本明細書及び特許請求の範囲で開示した特定の実施形態に限定するものと解釈するべきではなく、全ての可能な実施形態、並びにそのような特許請求の範囲が権利を与える同等物の範囲全てを含むものと解釈するべきである。したがって、特許請求の範囲は本開示によって限定されない。

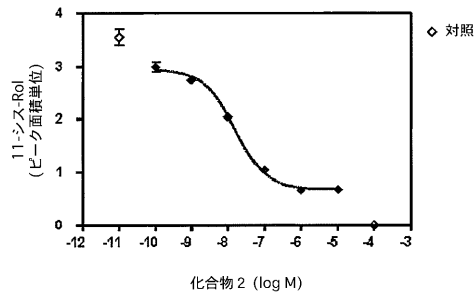
30

【1321】

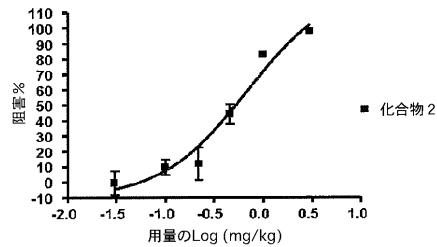
本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されたが、そのような実施形態が例示のみによって提供されていることは当業者には明らかであろう。本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更及び代用がすぐに当業者には思い浮かぶであろう。本明細書で記載した発明の実施形態に対する種々の代案が本発明の実施で用いられ得ることは理解されるはずである。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義すること、並びにこれらの特許請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内の方法及び構造がそれによりカバーされることを意図する。

40

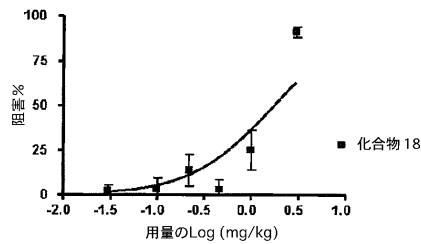
【図 1】



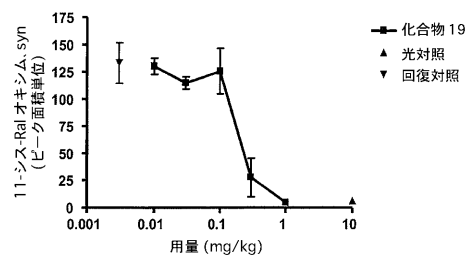
【図 2】



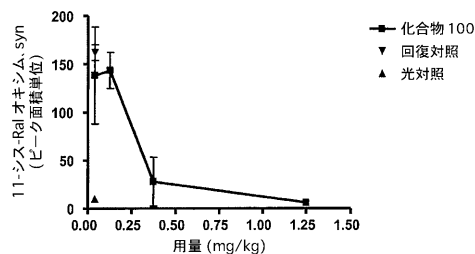
【図 3】



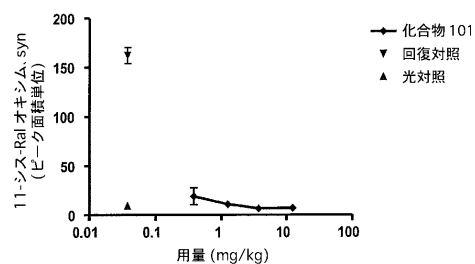
【図 7】



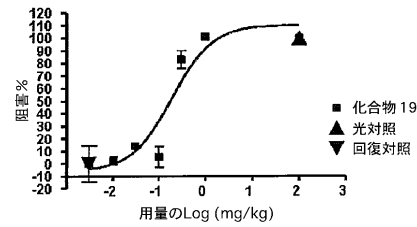
【図 8】



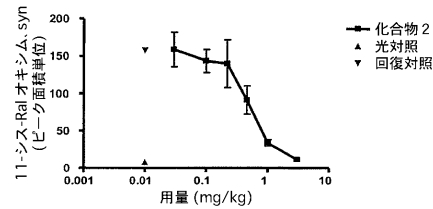
【図 9】



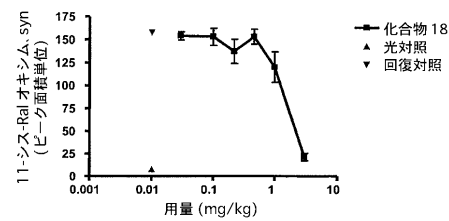
【図 4】



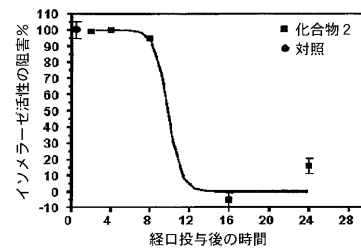
【図 5】



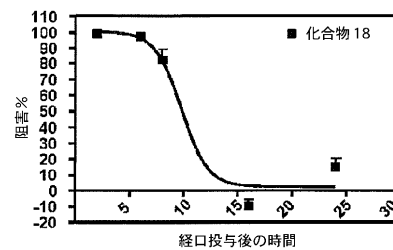
【図 6】



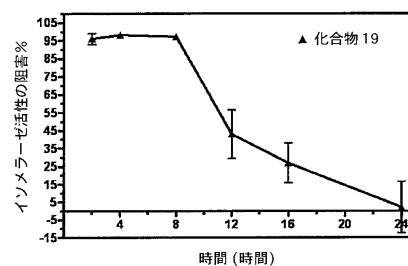
【図 10】



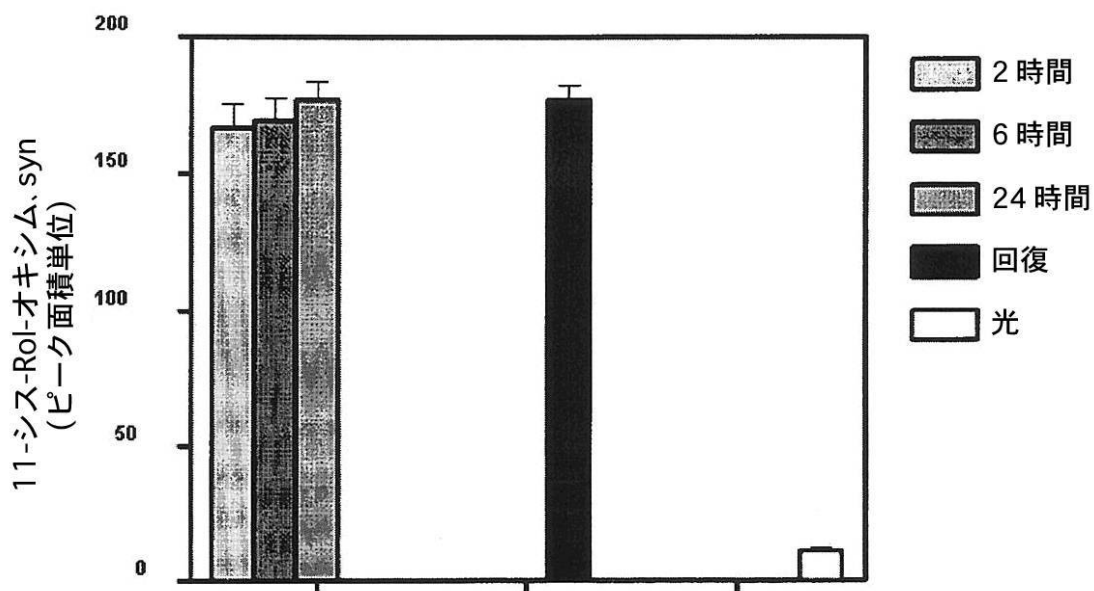
【図 11】



【図 12】

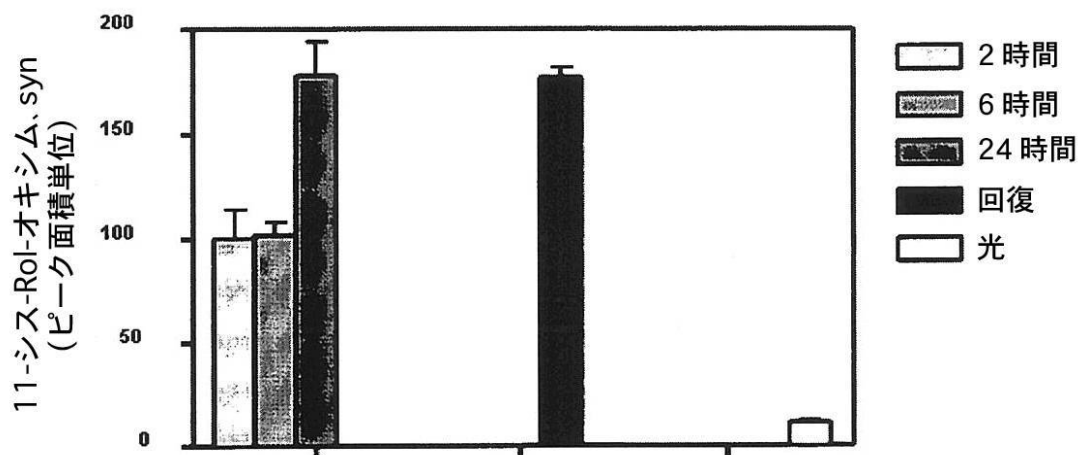


【図 1 3】



化合物36、1mg/kg、単一経口投与

【図 1 4】



化合物36、5mg/kg、単一経口投与

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 C 215/34 (2006.01)
 C 0 7 C 215/68 (2006.01)
 C 0 7 C 217/18 (2006.01)
 C 0 7 C 217/48 (2006.01)
 C 0 7 C 217/72 (2006.01)
 C 0 7 C 233/11 (2006.01)
 C 0 7 C 233/18 (2006.01)
 C 0 7 C 251/48 (2006.01)
 C 0 7 C 255/54 (2006.01)
 C 0 7 C 255/58 (2006.01)
 C 0 7 C 317/32 (2006.01)
 C 0 7 C 321/24 (2006.01)
 C 0 7 D 213/38 (2006.01)
 C 0 7 D 309/06 (2006.01)
 C 0 7 D 309/10 (2006.01)
 C 0 7 D 333/20 (2006.01)
 C 0 7 D 335/02 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/137 (2006.01)
 A 6 1 K 31/138 (2006.01)
 A 6 1 K 31/145 (2006.01)
 A 6 1 K 31/15 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/275 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/382 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)

F I

C 0 7 C 215/34
 C 0 7 C 215/68
 C 0 7 C 217/18
 C 0 7 C 217/48
 C 0 7 C 217/72
 C 0 7 C 233/11
 C 0 7 C 233/18
 C 0 7 C 251/48
 C 0 7 C 255/54
 C 0 7 C 255/58
 C 0 7 C 317/32
 C 0 7 C 321/24
 C 0 7 D 213/38
 C 0 7 D 309/06
 C 0 7 D 309/10
 C 0 7 D 333/20
 C 0 7 D 335/02
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 K 31/137
 A 6 1 K 31/138
 A 6 1 K 31/145
 A 6 1 K 31/15
 A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/275
 A 6 1 K 31/351
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/382
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(74)代理人 100163485

弁理士 渡邊 義敬

(72)発明者 スコット、イアン、レスリー

アメリカ合衆国、ワシントン、モンロー、ワンハンドレッドイレブンス ストリート サウスイー

- スト 22906
- (72)発明者 ククサ、ウラジミール、アレクサンドロビッチ
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、フィフティーンズ アベニュー ノースイースト 50
17、アパートメント 101
- (72)発明者 オーメ、マーク、ダブリュー、
アメリカ合衆国、ワシントン、シアトル、パラタイン アベニュー ノース 10715
- (72)発明者 リトル、トーマス
アメリカ合衆国、ワシントン、レッドモンド、ノースイースト ワンハンドレッドス コート 1
8619
- (72)発明者 ガル、アンナ
アメリカ合衆国、ワシントン、ウッドインヴィル、ワンハンドレッドセブンティス アベニュー
ノースイースト 20051
- (72)発明者 ゲージ、ジェニファー
アメリカ合衆国、ワシントン、ケンモア、シックスティセカンド プレース ノースイースト 1
5318
- (72)発明者 ホン、フェン
アメリカ合衆国、ワシントン、ベルビュー、メイン ストリート 10042、アパートメント
301

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2005-511740 (JP, A)
国際公開第05/094822 (WO, A1)
特開昭62-175460 (JP, A)
国際公開第06/115895 (WO, A1)
米国特許出願公開第2003/0224942 (US, A1)
特開2000-053503 (JP, A)
特開昭57-038751 (JP, A)
特表2007-515433 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 1/00-409/44
C07B 31/00- 61/00
C07D213/00-213/90
C07D309/00-315/00
C07D327/00-347/00
A61K 31/00- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY (STN)