

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529180
(P2005-529180A)

(43) 公表日 平成17年9月29日(2005.9.29)

(51) Int.C1.⁷

C07C 235/66
A61K 31/198
A61K 31/381
A61K 31/40
A61K 31/405

F 1

C 07 C 235/66
A 61 K 31/198
A 61 K 31/381
A 61 K 31/40
A 61 K 31/405

C S P
A 61 K 31/381
A 61 K 31/40
A 61 K 31/405

テーマコード(参考)

4 C 023
4 C 055
4 C 065
4 C 086
4 C 204

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-513236 (P2004-513236)
(86) (22) 出願日 平成15年5月30日 (2003.5.30)
(85) 翻訳文提出日 平成17年2月10日 (2005.2.10)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2003/005705
(87) 國際公開番号 WO2003/106402
(87) 國際公開日 平成15年12月24日 (2003.12.24)
(31) 優先権主張番号 0213488.0
(32) 優先日 平成14年6月12日 (2002.6.12)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 503412148
バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼル
シャフト
Bayer HealthCare AG
ドイツ連邦共和国 51368 レーフエルク
ーゼン
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 保
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100064610
弁理士 中嶋 正二
(74) 代理人 100072730
弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-ナフトアミド誘導体

(57) 【要約】

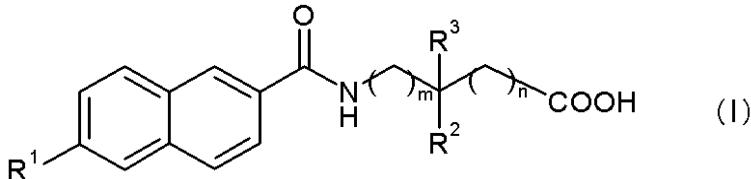
本発明は、医薬製剤の有効成分として有用な2-ナフトアミド類に関する。本発明の2-ナフトアミド類は、IP受容体アンタゴニスト活性を有し、IP受容体活性に関連する疾患の予防および処置に使用できる。そのような疾患には、以下のような泌尿器疾患または障害が含まれる：膀胱下閉塞、過活動膀胱、尿失禁、排尿筋反射亢進、排尿筋不安定、膀胱容量の減少、頻繁な尿意、切迫性尿失禁、ストレス性尿失禁、膀胱の反応亢進、前立腺肥大(BPH)、前立腺炎、頻尿、夜尿症、尿意切迫、骨盤過敏症、尿道炎、骨盤疼痛症候群、前立腺痛、膀胱炎または特発性膀胱過敏症。本発明の化合物はまた、炎症性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、歯痛、月経前疼痛、内臓の疼痛、頭痛などを含むがこれらに限定されるわけではない、疼痛；低血圧；血友病および出血；および炎症の処置にも有用である。なぜなら、これらの疾患も、IP受容体アンタゴニストによる処置で緩和されるからである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

式中、

m および n は、独立して 0 ないし 2 の整数を表し；

- R¹ は、- O - R¹₀ - O R¹₁、- O R¹₁、- S R¹₁、- S (O) R¹₁、- S (O)₂ R¹₁、- N R¹₂ R¹₃ または - C H R¹₄ R¹₅ を表し[ここで、- R¹₀ - は、(C₁ - 6) アルキレンを表し；

R¹₁ は、アリール、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C₂ - 6) アルキニル、または (C₃ - 8) シクロアルキル、アリールもしくは 4 ないし 9 個の炭素およびヘテロ原子として少なくとも 1 個の N、O もしくは S を含むヘテロ環により置換されていることもある (C₁ - 6) アルキルであり (ここで、該 (C₃ - 8) シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、モノ -、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもある (C₁ - 6) アルキル、および (C₃ - 8) シクロアルキルまたはモノ -、ジ - もしくはトリ - ハロゲンにより置換されていることもある (C₁ - 6) アルコキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)；

R¹₂ および R¹₃ は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルキニル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキルを表すか、または、

R¹₂ および R¹₃ は、窒素原子と一緒にになって、O または NH により中断されていることもある 5 ないし 7 員の飽和ヘテロ環を形成し；

R¹₄ および R¹₅ は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルコキシを表すか、または、

R¹₄ および R¹₅ は、CH と一緒にになって、NH もしくは O により中断されていることもある (C₃ - 8) シクロアルキル、またはヒドロキシ、ハロゲンもしくは (C₁ - 6) アルキルにより置換されていることもあるフェニルを形成する]；

R² は、水素、ヒドロキシ、シアノ、(C₁ - 6) アルコキシ、(C₂ - 6) アルケニル、(C₂ - 6) アルキニル、(C₃ - 7) シクロアルキルを表すか、またはヒドロキシ、アミノ、(C₁ - 6) アルキルアミノ、アリールおよび 4 ないし 10 個の炭素およびヘテロ原子として少なくとも 1 個の N、O または S を含むヘテロアリールからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある (C₁ - 6) アルキルを表し (ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N ((C₁ - 6) アルキルスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、モノ -、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルコキシ、およびモノ -、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アル

20

30

40

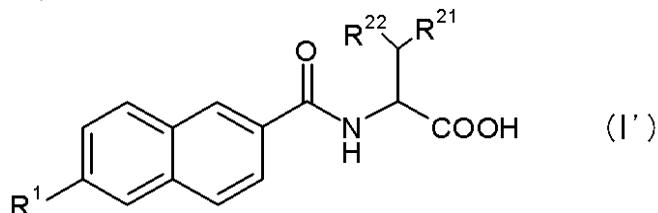
50

キルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある) ; そして、 R³ は、水素または (C₁ - 6) アルキルを表す、の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 2】

式 (I') :

【化 2】



10

式中、

- R¹ は、 - O - R¹⁰ - O R¹¹ 、 - O R¹¹ 、 - S R¹¹ 、 - S O R¹¹ 、 - S O₂ R¹¹ 、 - N R¹² R¹³ または - C H R¹⁴ R¹⁵ を表し

[ここで、 - R¹⁰ - は、 (C₁ - 6) アルキレンを表し；

R¹¹ は、アリール、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C₂ - 6) アルキニル、または (C₃ - 8) シクロアルキル、アリールもしくは 4 ないし 9 個の炭素およびヘテロ原子として少なくとも 1 個の N、O または S を含むヘテロ環により置換されているもある (C₁ - 6) アルキルであり (ここで、該 (C₃ - 8) シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されているもある (C₁ - 6) アルキル、および (C₃ - 8) シクロアルキルまたはモノ - 、ジ - もしくはトリ - ハロゲンにより置換されているもある (C₁ - 6) アルコキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)；

R¹² および R¹³ は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₂ - 6) アルキニル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₁ - 6) アルキルを表すか、または、

R¹² および R¹³ は、窒素原子と一緒にになって、O または NH により中断されていることもある 5 ないし 7 員の飽和ヘテロ環を形成し；

R¹⁴ および R¹⁵ は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₂ - 6) アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₁ - 6) アルキル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されているもある (C₁ - 6) アルコキシを表すか、または、

R¹⁴ および R¹⁵ は、CH と一緒にになって、NH もしくは O により中断されているもある (C₃ - 8) シクロアルキル、またはヒドロキシ、ハロゲンもしくは (C₁ - 6) アルキルにより置換されているもあるフェニルを形成する]、

R²¹ は、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、(C₁ - 6) アルキルアミノ、チエニル、ピリジル、フェニル、ナフチル、1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - イル、またはハロゲンもしくはヒドロキシにより置換されているもあるインドリルを表し (ここで、該フェニルおよびナフチルは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N ((C₁ - 6) アルキル) アミノ、ジ (C₁ - 6) アルキルアミノ、N ((C₁ - 6) アルキルスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されているもある (C₁ - 6) アルコキシ、およびモノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されているもある (C₁ - 6) アルキルからなる群から選択さ

20

30

40

50

れる 1 個または 2 個の置換基を有することもある) ; そして、

R^{2-2} は、水素またはヒドロキシを表す、

の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 3】

式中、

R^1 が、フェノキシ、シクロプロピルにより置換されていることもある (C_{1-6}) アルコキシ、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、ピリジル、ピロリル、(C_{1-6}) アルキルにより置換されていることもあるチアゾリル、またはフェニルを表す (ここで、該フェニルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、ヒドロキシ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもある (C_{1-6}) アルキル、およびモノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲン、シクロプロピルまたはシクロヘキシリにより置換されていることもある (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある) 、

請求項 1 または請求項 2 に記載の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 4】

式中、

R^1 が、フェノキシ (C_{1-6}) アルキル、フェノキシ (C_{1-6}) アルケニル、フェノキシ (C_{1-6}) アルキニルまたはフェニル (C_{1-6}) アルコキシを表す、

請求項 1 または請求項 2 に記載の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 5】

式中、

R^2 が、フェニル (C_{1-6}) アルキルを表す (ここで、該フェニルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N (メタンスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある) 、

請求項 1 に記載の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 6】

式中、

R^1 が、フェノキシ、シクロプロピルにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルコキシ、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、ピリジル、ピロリル、フェニルまたは (C_{1-6}) アルキルにより置換されていることもありますチアゾリルを表す (ここで、該フェニルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、ヒドロキシ、モノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルキル、およびモノ - 、ジ - またはトリ - ハロゲン、シクロプロピルまたはシクロヘキシリにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルコキシを表す) ；

R^{2-1} が、シアノ、チエニル、ピリジル、フェニル、ナフチル、1H - ピロ [2,3 - b] ピリジン - 3 - イル、またはハロゲンもしくはヒドロキシにより置換されていることもありますインドリルを表す (ここで、該フェニルおよびナフチルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N ((C_{1-6}) アルキル) アミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、N ((C_{1-6}) アルキルスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、(C_{1-6}) アルコキシおよび (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有する) ； そして、

R^{2-2} が、水素またはヒドロキシを表す、

請求項 2 に記載の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

式中、

R^1 および R^2 が、独立して、水素、または、フェニル、ナフチルもしくはピリジルにより置換されていることもある (C_{1-6}) アルキルを表す、

請求項 1 または請求項 2 に記載の 2-ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

【請求項 8】

該誘導体が、以下の化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の 2-ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩：

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] フェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルアラニン； 10

N - { 6 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - [6 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ナフトイル] フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3,4 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [2 - (1H - ピロル - 1 - イル) エトキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - [6 - (4 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ナフトイル] フェニルアラニン； 20

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] トリプトファン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - O - メチルチロシン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - メトキシチロシン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - - ヒドロキシフェニルアラニン；

N - [6 - (2 - フェニルエトキシ) - 2 - ナフトイル] フェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 4 - クロロフェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - フルオロフェニルアラニン；

N - { 6 - [(2 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3 - クロロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(2,3 - ジクロロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3,5 - ジクロロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3,5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (2 - チエニル) アラニン； 40

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 4 - ブロモフェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 4 - ニトロフェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - ヒドロキシフェニルアラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (1 - ナフチル) アラニン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 5 - ヒドロキシトリプトファン；

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 2 - フルオロフェニルアラニン；

N - { 6 - [(2 - ブロモベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3 - ブロモベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(2 - メチルベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3 - メチルベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン；

N - { 6 - [(3 - メチルベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン； 50

N - { 6 - [(3 - ニトロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン ;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (2 - ナフチル) アラニン ;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 4 - ヨードフェニルアラニン ;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 5 - フルオロトリプトファン ;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (1 H - ピロロ [2,3 - b]
 ピリジン - 3 - イル) アラニン ;
 N - { 6 - [2 - (4 - ピリジニル) エトキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン ;
 N - { 6 - [(3 - エトキシベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン ;
 および
 N - [6 - (2 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフトイル] フェニルアラニン。 10

【請求項 9】

請求項 1 に記載の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの生理的に許容し得る塩を有効成分として含む、医薬。

【請求項 10】

1 またはそれ以上の医薬的に許容し得る賦形剤をさらに含む、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 11】

2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの生理的に許容し得る塩が、IP 受容体アンタゴニストである、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 12】

泌尿器系障害または疾患の予防および / または処置のための、請求項 9 に記載の医薬。 20

【請求項 13】

疼痛の予防および / または処置のための、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 14】

低血圧の予防および / または処置のための、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 15】

血友病および出血の予防および / または処置のための、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 16】

炎症の予防および / または処置のための、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 17】

泌尿器系障害の処置および / または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。 30

【請求項 18】

疼痛の処置および / または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 19】

低血圧の処置および / または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

血友病および出血の処置および / または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。 40

【請求項 21】

炎症の処置および / または予防のための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 22】

IP 受容体アンタゴニスト的に有効な量の少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物を投与することによる、ヒトおよび動物における泌尿器系障害の制御方法。

【請求項 23】

IP 受容体アンタゴニスト的に有効な量の少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物を投与することによる、ヒトおよび動物における疼痛の制御方法。

【請求項 24】

I P 受容体アンタゴニスト的に有効な量の少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物を投与することによる、ヒトおよび動物における低血圧の制御方法。

【請求項 25】

I P 受容体アンタゴニスト的に有効な量の少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物を投与することによる、ヒトおよび動物における血友病および出血の制御方法。

【請求項 26】

I P 受容体アンタゴニスト的に有効な量の少なくとも 1 つの請求項 1 に記載の化合物を投与することによる、ヒトおよび動物における炎症の制御方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の詳細な説明

技術分野

本発明は、医薬製剤の有効成分として有用な 2 - ナフトアミド類に関する。本発明の 2 - ナフトアミド類は、I P 受容体アンタゴニスト活性を有し、I P 受容体活性に関連する疾患の予防および処置に使用できる。 20

【0002】

より具体的には、本発明の 2 - ナフトアミド誘導体は、泌尿器科の疾患または障害の処置および予防に有用である。

【0003】

本発明の化合物はまた、疼痛；低血圧；血友病および出血；炎症；アレルギーまたは喘息に起因する呼吸状態の処置にも有用である。なぜなら、これらの疾患も、I P 受容体アンタゴニストによる処置で緩和されるからである。

【0004】

背景技術

プロスタグランジン類（またはプロスタノイド類、PG 類）は、膜のリン脂質から生成される生体活性脂質介在物質の一群である。それらは、3、4 または 5 個の二重結合を含む炭素 20 個の必須脂肪酸から形成され、シクロペンタン環を有する。それらはシクロペンタン環構造によって 6 個の主要なクラス（D、E、F、G、H または I）に分類される。それらの主要なクラスは、それらの脂肪酸前駆体を反映して、添え字 1、2 または 3 によりさらに細分される。PG I 2 は、プロスタノイド類のメンバーであり、二重環構造を有し、アラキドン酸から誘導される。PG I 2 の受容体は、I P 受容体と呼ばれる 7 回膜貫通 G タンパク質共役型受容体である。I P 受容体は、少なくとも G_s 型 G タンパク質と共に役し、アデニル酸シクラーゼおよびホスホリパーゼ C を活性化する。I P 受容体の発現は、大動脈、冠 / 肺 / 大脳動脈、血小板、肺および後根神経節並びにいくつかの他の組織で明らかにされている。 40

【0005】

血管に対する PG I 2 のよく知られている作用の 1 つは、血管拡張および低血圧を引き起こすことである。特に虚血性ショックにおいて、PG I 2 が産生され、全身的低血圧の誘導に関与する（G.D. Bottoms et al, Am J Vet Res 1982, 43(6), 999-1002）。従って、I P 受容体アンタゴニストは、虚血性ショックに関連する低血圧を防止し得る。

【0006】

PG I 2 の血小板に対する他のよく知られた作用は、凝集の抑制である。I P 受容体ノックアウトマウスでは、FeCl₃ に誘導される血栓形成が、野生型マウスのものと比較

して高まり (T. Murata et al, *Nature* 1997, 388, 678- 682.)、IP 受容体の血小板阻害への関与が確認されている。従って、IP 受容体アンタゴニストは、血小板活性化を高め、限定されるわけではないが、血友病や出血などの過剰失血を抑制し得る。

【 0 0 0 7 】

PG I₂ はまた、炎症に関与する。炎症組織では、プロスタグランジン類を含む様々な炎症介在物質が産生される。PG I₂ はまた、血流を増加するために、生成され血管拡張を誘導する。これは、炎症領域における血管透過性、浮腫形成および白血球炎症を高める (T. Murata et al, *Nature* 1997, 388, 678- 682.)。従って、IP 受容体アンタゴニストは、炎症の処置に効能があり得る。

【 0 0 0 8 】

PG I₂ は、呼吸器のアレルギーまたは喘息の病因に関与し得る。それは自然に生成され、ヒトの肺における主要なプロスタグランジンであり、適切な抗原攻撃は PG I₂ 産生を増加させる (E.S. Schulman et al, *J Appl Physiol* 1982, 53(3), 589-595.)。従って、IP 受容体アンタゴニストは、これらの呼吸器疾患の処置に有用であり得る。

【 0 0 0 9 】

加えて、痛覚過敏の誘導における IP 受容体のある重要な役割が、IP 受容体ノックアウトマウスにより明確に示された (T. Murata et al., *Nature* 1997, 388, 678-682.)。腹腔への酢酸の注射は、PG I₂ の産生を誘導した。この PG I₂ は、感覚神経の IP 受容体に結合すると考えられる。IP 受容体は、アデニル酸シクラーゼとホスホリパーゼ C の両方の活性化と共に役るので、cAMP 依存性タンパク質キナーゼ (PKA) およびタンパク質キナーゼ C (PKC) が活性化される。PKA および PKC は、VR1、P2X₃ およびTTX-R などの感覚神経上のイオンチャネルを調節することが知られている。結果として、PG I₂ は、感覚神経を鋭敏化し、神経伝達物質の放出を高める。故に、酢酸注射は、マウスに侵害受容反応 (もがき) を誘導する。この酢酸に誘導されるもがきは、PG I₂ 受容体無発現マウスにおいて、インドメタシン処置野生型マウスと同レベルに、大幅に減少する。いくつかの他の齧歯類におけるインビボの痛覚過敏研究およびインビトロの研究は、PG I₂ が痛覚過敏の誘導に主要な役割を果たすこと、および PG I₂ が感覚神経の重要な調節物質として作用することを、さらに支持する (K. Bley et al, *Trends in Pharmacological Sciences* 1998, 19(4), 141-147.)。従って、IP 受容体アンタゴニストは、疼痛の処置に有用であり得る。

【 0 0 1 0 】

感覚神経は、疼痛の知覚のみならず、膀胱膨満の知覚においても非常に重要な役割を果たす。正常な対象では、A デルタ感覚線維が膀胱膨満の知覚に主要な役割を果たすと考えられている。しかしながら、限定されるわけではないが、脊椎損傷、膀胱炎、パークリンソン病、多発性硬化症、過去の脳血管の事故および前立腺肥大症 (BPH) に起因する膀胱下閉塞 (bladder outlet obstruction; BOO) による過活動膀胱の病状では、C 線維感覚神経の感度が上方調節され、下部尿路症状の誘導に寄与する。カプサイシンまたはその強力な類似体であるレシニフェラトキシンは、両方とも膀胱を神経支配している VR1 陽性 C 線維求心性神経を脱感作させるが、それらの膀胱内注射による過活動膀胱患者の処置は、いくつかの治験で有効であると示された (C. Silva et al, *Eur Urol.* 2000, 38(4), 444-452.)。従って、C 線維感覚神経は、過活動膀胱の病理に重要な役割を果たす。PG I₂ は、膀胱で局所的に生成され、ヒト膀胱から放出される主要なプロスタグランジンである。ウサギの BOO モデルでは、安定な PG I₂ 代謝物が BOO 膀胱で増加すると報告された (JM. Masick et al, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2001, 66(3), 211-219.)。故に、疾患膀胱由来の PG I₂ は、C 線維感覚神経を鋭敏化し、結果として、過活動膀胱の症状を誘導し得る。従って、IP 受容体アンタゴニストは、過活動膀胱および関連泌尿器障害の処置に有用であると期待される。

【 0 0 1 1 】

WO 0 0 / 3 1 0 4 5 は、一般式 :

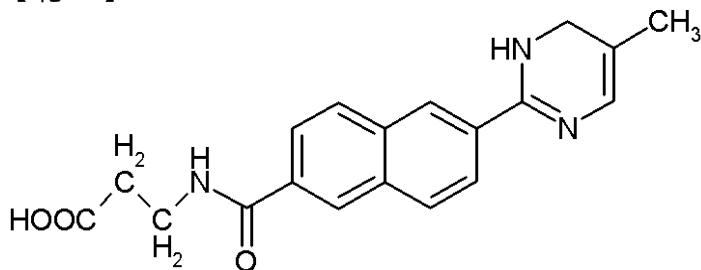
10

20

30

40

【化1】



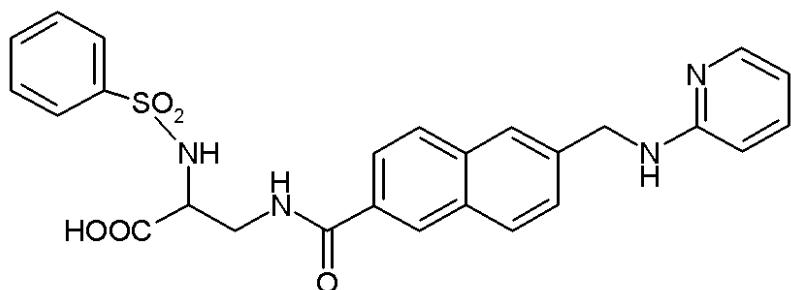
で表される抗血栓剤を開示している。

10

【0012】

WO 98/44797 は、一般式：

【化2】



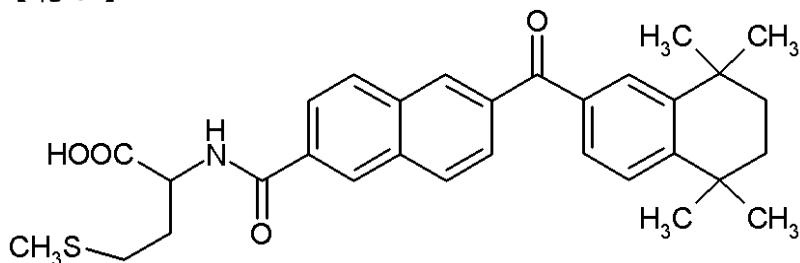
20

で表されるインテグリンアンタゴニストおよびファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤を開示している。

【0013】

EP-A-220118 は、一般式：

【化3】



30

で表される、皮膚、呼吸器および眼症状の処置を意図した医薬組成物を開示している。

【0014】

しかしながら、これらの参考文献および他の参考文献のいずれも、IP受容体アンタゴニスト活性を有する2-ナフトアミド誘導体を開示していない。

【0015】

効果的なIP受容体アンタゴニスト活性を有し、IP受容体アンタゴニストによる処置で緩和される疾患の予防および処置に使用できる化合物の開発が望まれてきた。

【0016】

発明の要旨

2-ナフトアミド誘導体の化学修飾に関する大規模な研究の結果、本発明者らは、本発明に関する構造の化合物が、予想外に優れたIP受容体および/またはアンタゴニスト活性を有することを見出した。本発明は、これらの知見に基づいて成し遂げられた。

【0017】

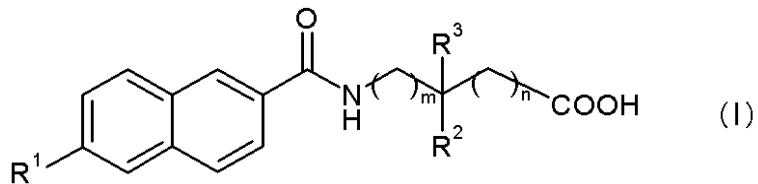
本発明は、式(I)の新規2-ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩を提供する：

(1)式(I)：

40

50

【化4】



式中、

m および n は、独立して 0 ないし 2 の整数を表し；

- R¹ は、- O - R¹⁰ - O R¹¹、- O R¹¹、- S R¹¹、- S (O) R¹¹、- S (O)₂ R¹¹、- N R¹² R¹³ または - C H R¹⁴ R¹⁵ を表し 10

[ここで、- R¹⁰ - は、(C₁ - 6) アルキレンを表し；

R¹¹ は、アリール、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルキニル、または (C₃ - 8) シクロアルキル、アリールもしくは 4 ないし 9 個の炭素およびヘテロ原子として少なくとも 1 個の N、O もしくは S を含むヘテロ環により置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキルであり (ここで、該 (C₃ - 8) シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、モノ -、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 8) シクロアルキルまたはモノ -、ジ - もしくはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルコキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)； 20

R¹² および R¹³ は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルキニル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキルを表すか、または、

R¹² および R¹³ は、窒素原子と一緒にになって、O または NH により中断されていることもあります 5 ないし 7 員の飽和ヘテロ環を形成し；

R¹⁴ および R¹⁵ は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₂ - 6) アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルコキシを表すか、または、 30

R¹⁴ および R¹⁵ は、CH と一緒にになって、NH もしくは O により中断されていることもあります (C₃ - 8) シクロアルキル、またはヒドロキシ、ハロゲンもしくは (C₁ - 6) アルキルにより置換されていることもあります フェニルを形成する]；

R² は、水素、ヒドロキシ、シアノ、(C₁ - 6) アルコキシ、(C₂ - 6) アルケニル、(C₂ - 6) アルキニル、(C₃ - 7) シクロアルキルを表すか、またはヒドロキシ、アミノ、(C₁ - 6) アルキルアミノ、アリールおよび 4 ないし 10 個の炭素およびヘテロ原子として少なくとも 1 個の N、O または S を含むヘテロアリールからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある (C₁ - 6) アルキルを表し (ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N ((C₁ - 6) アルキルスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、モノ -、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルコキシ、およびモノ -、ジ - またはトリ - ハロゲンにより置換されていることもあります (C₁ - 6) アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)；そして、R³ は、水素または (C₁ - 6) アルキルを表す、

の 2 - ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。 50

【0018】

本発明の化合物は、優れたIP受容体アンタゴニスト活性を示す。従って、それらは、IP受容体関連疾患の処置に有用であり得る医薬または医学用組成物を產生するのに適する。

【0019】

より具体的には、本発明の2-ナフトアミド誘導体は、IP受容体に拮抗するので、泌尿器疾患または障害の処置および予防に有用である。

【0020】

そのような疾患または障害には、膀胱下閉塞、過活動膀胱、尿失禁、排尿筋反射亢進、排尿筋不安定、膀胱容量の減少、頻繁な尿意 (frequency of micturition)、切迫性尿失禁、ストレス性尿失禁、膀胱の反応亢進、前立腺肥大 (BPH)、前立腺炎、頻尿 (urinary frequency)、夜尿症、尿意切迫 (urinary urgency)、骨盤過敏症 (pelvic hypersensitivity)、尿道炎、骨盤疼痛症候群、前立腺痛、膀胱炎または特発性膀胱過敏症 (idiopathic bladder hypersensitivity) が含まれる。

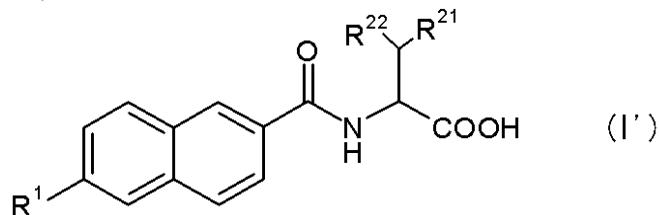
【0021】

本発明の化合物はまた、炎症性疼痛、神経因性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、歯痛、月経前疼痛、内臓の疼痛、頭痛などを含むがこれらに限定されるわけではない、疼痛；低血圧；血友病および出血；炎症；アレルギーまたは喘息に起因する呼吸状態の処置に有用である。なぜなら、これらの疾患も、IP受容体アンタゴニストによる処置で緩和されるからである。

【0022】

他の実施態様では、本発明は、式(I')の2-ナフトアミド誘導体、その互変体もしくは立体異性体、またはそれらの塩を提供する：

【化5】



式中、

-R¹は、-O-R¹₀-OR¹₁、-OR¹₁、-SR¹₁、-SOR¹₁、-SO₂R¹₁、-NR¹₂R¹₃またはCHR¹₄R¹₅を表し

[ここで、-R¹₀-は、(C₁-₆)アルキレンを表し；

R¹₁は、アリール、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある(C₂-₆)アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある(C₂-₆)アルキニル、または(C₃-₈)シクロアルキル、アリールもしくは4ないし9個の炭素およびヘテロ原子として少なくとも1個のN、OまたはSを含むヘテロ環により置換されていることもある(C₁-₆)アルキルであり(ここで、該(C₃-₈)シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲンにより置換されていることもある(C₁-₆)アルキル、(C₃-₈)シクロアルキルまたはモノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンにより置換されていることもある(C₁-₆)アルコキシからなる群から選択される1個または2個の置換基を有することもある)；

R¹₂およびR¹₃は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある(C₂-₆)アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります(C₂-₆)アルキニル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります(C₁-₆)アルキルを表すか、または、

R¹₂およびR¹₃は、窒素原子と一緒にになって、OまたはNHにより中断されているこ

10

20

30

40

50

ともある 5 ないし 7 員の飽和ヘテロ環を形成し；

R^{1-4} および R^{1-5} は、独立して、水素を表すか、または、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもある (C_{2-6}) アルケニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C_{2-6}) アルキニル、アリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルキル、またはアリールもしくはヘテロアリールにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルコキシを表すか、または、

R^{1-4} および R^{1-5} は、CH と一緒にになって、NH もしくはO により中斷されていることもある (C_{3-8}) シクロアルキル、またはヒドロキシ、ハロゲンもしくは (C_{1-6}) アルキルにより置換されていることもあるフェニルを形成する]、

R^{2-1} は、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、(C_{1-6}) アルキルアミノ、チエニル、ピリジル、ナフチル、1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-3-イル、ハロゲンもしくはヒドロキシにより置換されていることもあります (インドリル、またはフェニルを表し (ここで、該フェニルおよびナフチルは、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N ((C_{1-6}) アルキル) アミノ、ジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、N ((C_{1-6}) アルキルスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、モノ-、ジ- またはトリ-ハロゲンにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルコキシ、およびモノ-、ジ- またはトリ-ハロゲンにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)；そして、

R^{2-2} は、水素またはヒドロキシを表す。

【0023】

式 (I) または (I') の化合物のさらに別の実施態様は、式中、

R^1 が、フェノキシ、シクロプロピルにより置換されていることもある (C_{1-6}) アルコキシ、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、ピリジル、ピロリル、フェニルまたは (C_{1-6}) アルキルにより置換されていることもあります (チアゾリルを表す (ここで、該フェニルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、ヒドロキシ、モノ-、ジ- またはトリ-ハロゲンにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルキル、およびモノ-、ジ- またはトリ-ハロゲン、シクロプロピルまたはシクロヘキシルにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)、

ものである。

【0024】

式 (I) または (I') の化合物の別の実施態様は、式中、

R^1 が、フェノキシ (C_{1-6}) アルキル、フェノキシ (C_{1-6}) アルケニル、フェノキシ (C_{1-6}) アルキニルまたはフェニル (C_{1-6}) アルコキシを表す、ものである。

【0025】

式 (I) の化合物のさらなる実施態様は、式中、

R^2 が、フェニル (C_{1-6}) アルキルを表す (ここで、該フェニルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N (メタンスルホニル) アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、メトキシ、エトキシおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基を有することもある)、

ものである。

【0026】

式 (I') の化合物のさらなる実施態様は、式中、

R^1 が、フェノキシ、シクロプロピルにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルコキシ、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、ピリジル、ピロリル、フェニルまたは (C_{1-6}) アルキルにより置換されていることもあります (チアゾリルを表す (ここで、該フェニルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、ヒドロキシ、モノ-、ジ- またはトリ-ハロゲンにより置換されていることもあります (C_{1-6}) アルキル、

10

20

30

40

50

およびモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン、シクロプロピルまたはシクロヘキシルにより置換されていることもある(C_{1-6})アルコキシを表す)；

R^{2-1} が、シアノ、チエニル、ピリジル、フェニル、ナフチル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、またはハロゲンもしくはヒドロキシにより置換されていることもあるインドリルを表し(ここで、該フェニルおよびナフチルは、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、N((C_{1-6})アルキル)アミノ、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ、N((C_{1-6})アルキルスルホニル)アミノ、モルホリノ、フェニル、ピリジル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、(C_{1-6})アルコキシおよび(C_{1-6})アルキルからなる群から選択される1個または2個の置換基を有する)；そして、

R^{2-2} が、水素またはヒドロキシを表す、
ものである。

【0027】

より好ましくは、該式(I)または(I')の2-ナフトアミド誘導体は、以下のものからなる群から選択される：

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]フェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-4-(トリフルオロメチル)フェニルアラニン；

N-{6-[4-(フルオロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[3-(フルオロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[2-(フルオロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[2-(1H-ピロル-1-イル)エトキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-[6-(4-ピリジニルメトキシ)-2-ナフトイル]フェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-3-(トリフルオロメチル)フェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]トリプトファン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-0-メチルチロシン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-3-メトキシチロシン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-3-ヒドロキシフェニルアラニン；

N-[6-(2-フェニルエトキシ)-2-ナフトイル]フェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-4-クロロフェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-3-フルオロフェニルアラニン；

N-{6-[2-(クロロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[3-(クロロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[2-(メトキシベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[3-(メトキシベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[2,3-ジクロロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[3,5-ジクロロベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-{6-[3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-2-ナフトイル}フェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-3-(2-チエニル)アラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-4-ブロモフェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-4-ニトロフェニルアラニン；

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-3-ヒドロキシフェニルアラニン；

10

20

30

40

50

N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (1 - ナフチル) アラニン;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 5 - ヒドロキシトリプトファン;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 2 - フルオロフェニルアラニン;
 N - { 6 - [(2 - プロモベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 N - { 6 - [(3 - プロモベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 N - { 6 - [(2 - メチルベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 N - { 6 - [(3 - メチルベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 N - { 6 - [(3 - ニトロベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (2 - ナフチル) アラニン;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 4 - ヨードフェニルアラニン; 10
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 5 - フルオロトリプトファン;
 N - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトイル] - 3 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) アラニン;
 N - { 6 - [2 - (4 - ピリジニル) エトキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 N - { 6 - [(3 - エトキシベンジル) オキシ] - 2 - ナフトイル } フェニルアラニン;
 および
 N - [6 - (2 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフトイル] フェニルアラニン。

【0028】

さらに、本発明は、上記の化合物の1つおよび場合により医薬的に許容し得る賦形剤を含む医薬を提供する。 20

【0029】

アルキル自体、並びにアルコキシ、アルキレン、アルカノイル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノおよびアルカノイルアミノ中の「アルコ(アルキ、アルカ)」および「アルキル」は、一般的に炭素数1ないし6、好ましくは1ないし4、そして特に好ましくは1ないし3の線状または分枝アルキル基を表し、例示的に、そして好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルを表す。

【0030】

アルコキシは、例示的に、そして好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシおよびn-ヘキソキシを表す。 30

【0031】

アルキルアミノは、1個または2個の(独立して選択される)アルキル置換基を有するアルキルアミノ基を表し、例示的に、そして好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシル-アミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ、N-t-ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-n-ペンチルアミノおよびN-n-ヘキシル-N-メチルアミノを表す。

【0032】

アリール自体は、炭素数6ないし14の単環式ないし三環式の芳香族性炭素環式基を表し、例示的に、そして好ましくは、フェニル、ナフチルおよびフェナントレニルを表す。 40

【0033】

複素環式環自体およびヘテロアリール中のヘテロ環は、炭素原子、並びに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1ないし5個のヘテロ原子からなる3ないし15員環の基に言及するものである。複素環式環の基は、単環式、二環式または三環式の環系であり得、縮合環系または架橋環系を含み得る;そして、複素環式環の基の窒素、炭素または硫黄原子は、酸化されていてもよく、複素環式環系は、部分飽和もしくは完全飽和または芳香族性であり得る。そのような環の例には、チエニル、フリル、ベンゾチエニル、フラン、ベンゾフラン、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニ

ル、ピロリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、チアジアゾイル、ベンゾチアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾジオキソリル、インダゾリル、インダゾリノリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、ベンゾフラノイル、チアモルホリニルスルホン、ベンゾオキサゾリル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゾピニル、アゼピニル、フラザニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、ジオキシニル、オキサチオリル、ベンゾジオキソリルなどが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

[0 0 3 4]

発明の実施態様

本発明の式(Ⅰ)の化合物は、限定されるわけではないが、様々な既知方法を組み合わせることにより製造できる。いくつかの実施態様では、出発物質または中間体として使用される化合物のアミノ基、カルボキシル基およびヒドロキシル基などの1またはそれ以上の置換基は、当業者に知られる保護基により保護されるのが有利である。保護基の例は、"Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition)" by Greene and Wuts, John Wiley and Sons, New York 1999 に記載されている。

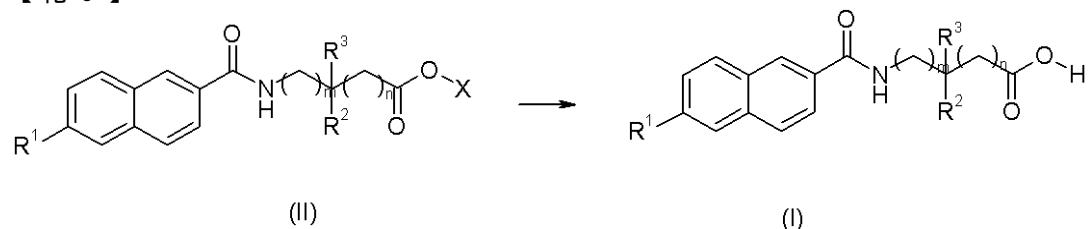
〔 0 0 3 5 〕

本発明の式(Ⅰ)の化合物は、限定されるわけではないが、下記の方法[A]により製造できる。

方法「A」

20

【化 6】



20

〔 0 0 3 6 〕

式(I)の化合物(式中、R¹、R²、R³、mおよびnは、上記定義と同じである)は、式(II)の化合物(式中、R¹、R²、R³、mおよびnは、上記定義と同じであり、Xは、C₁~₆アルキル、ベンジル、4-メトキシベンジルまたは3,4-ジメトキシベンジルを表す)の脱保護により製造できる。

20

〔 0 0 3 7 〕

カルボキシリ基の脱保護は、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化リチウムおよび水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を含む塩基、または、例えば、HCl、HBr、トリフルオロ酢酸およびBBr₃を含む酸を使用することにより実行できる。

40

〔 0 0 3 8 〕

保護基 Z_1 の除去は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムおよび水酸化カリウムを含む塩基、または、例えば、 HCl 、 HBr 、トリフルオロ酢酸および BBF_3 を含む酸を使用することにより実行できる。

〔 0 0 3 9 〕

脱保護は、また、 Z_1 がベンジル、4-メトキシベンジルまたは3,4-ジメトキシベンジルであるとき、例えば、パラジウム/炭素、および水酸化パラジウムを含む触媒を使用する水素化によって行うこともできる。

[0 0 4 0]

また、脱保護は、 Z_1 が 4 - メトキシベンジルまたは 3,4 -ジメトキシベンジルである。

50

るとき、硝酸アンモニウムセリウム (C A N) または 2,3 - ジクロロ - 5,6 - ジシアノ - 1,4 - ベンゾキノン (D D Q) などの試薬を使用して行うこともできる。

【0041】

反応は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムおよび 1,2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサンおよびテトラヒドロフラン (T H F) および 1,2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族性炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド (D M F) 、N, N - ジメチルアセトアミドおよびN - メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシド (D M S O) などのスルホキシド類；メタノール、エタノール、1 - プロパノール、イソプロパノールおよびtert - ブタノールなどのアルコール類；水などを含む溶媒中で実行し得る。場合により、上記列挙したものから選択される 2 またはそれ以上の溶媒を、混合し、使用できる。

【0042】

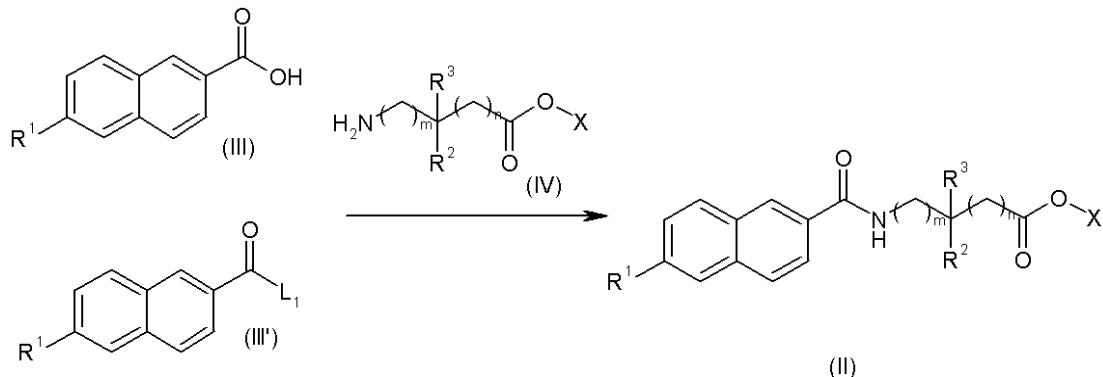
反応温度は、反応させようとする化合物に応じて、場合により設定できる。反応温度は、通常、限定されるわけではないが、約 20 ないし 100 である。反応は、通常、30 分間ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間実行し得る。

【0043】

式 (I I) の化合物の製造

方法 A - I

【化 7】



【0044】

式 (I I) の化合物 (式中、R¹、R²、R³、X、m および n は、上記定義と同じである) は、化合物 (I I I) (式中、R¹ は上記定義と同じである) または (I I I') (式中、R¹ は上記定義と同じであり、L₁ は、脱離基、例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子などのハロゲン原子並びに 1,3 - イミダゾールおよび 1,2,4 - トリアゾールなどのアゾールである) を、式 (I V) の化合物 (式中、R²、R³、X、m および n は、上記定義と同じである) と反応させることにより製造できる。

【0045】

反応は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムおよび 1,2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサンおよびテトラヒドロフラン (T H F) および 1,2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族性炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド (D M F) 、N, N - ジメチルアセトアミドおよびN - メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシド (D M S O) などのスルホキシド類などを含む溶媒中で実行し得る。場合により、上記列挙したものから選択される 2 またはそれ以上の溶媒を、混合し、使用できる。

【0046】

反応温度は、反応させようとする化合物に応じて、場合により設定できる。反応温度は、通常、限定されるわけではないが、約 0 ないし 100 である。反応は、通常、30 分間ないし 48 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間実行し得る。

10

20

30

40

50

【0047】

(I I I) と (I V) の化合物の反応は、例えば、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、1 - ヒドロキシベンゾチアゾールなどのカルボジイミド類を含むカップリング剤を使用して実行し得る。

【0048】

(I I I) と (I V) の化合物の反応は、また、例えば、ピリジン、トリエチルアミンおよびN, N - ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリンなどを含む塩基の存在下で有利に実行できる。

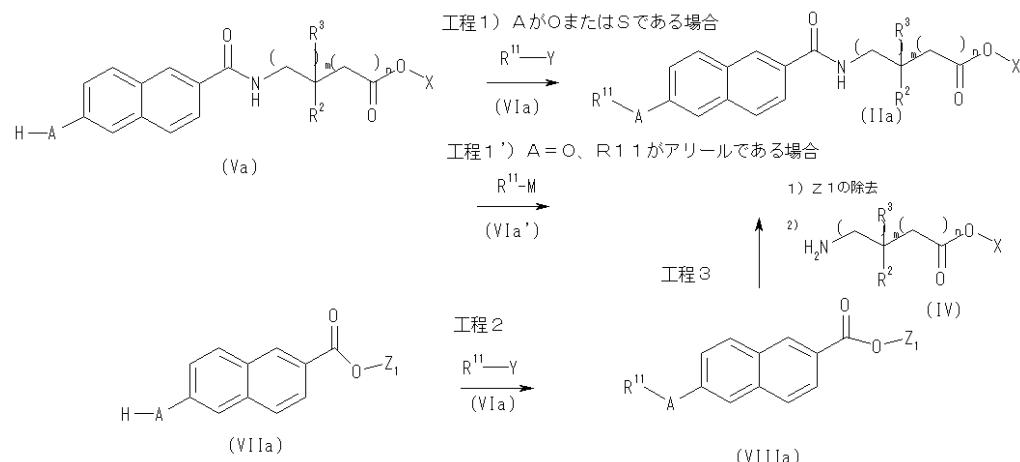
【0049】

化合物 (I I I) 、 (I I I') およびアミン (I V) は、市販されているか、または既知技法の使用により製造できる。

【0050】

方法 A - I I - a

【化8】



【0051】

工程 1 ; 式 (I I a) の化合物 (式中、R²、R³、R¹、X、m および n は、上記定義と同じであり、A は O または S を表す) は、化合物 (V a) (式中、R²、R³、X、m および n は、上記定義と同じであり、A は O または S を表す) を、式 (V I a) の化合物 (式中、R¹ は上記定義と同じであり、Y は、脱離基、例えばハロゲンおよびアルキルスルホニルオキシを表す) と反応させることにより製造できる。

【0052】

反応は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムおよび1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサンおよびテトラヒドロフラン (T H F) および1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族性炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド (D M F) 、N, N - ジメチルアセトアミドおよびN - メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシド (D M S O) などのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類；メタノール、エタノール、1 - プロパノール、イソプロパノールおよびtert - ブタノールなどのアルコール類などを含む溶媒中で実行し得る。場合により、上記列挙したものから選択される 2 またはそれ以上の溶媒を、混合し、使用できる。

【0053】

反応温度は、反応させようとする化合物に応じて、場合により設定できる。反応温度は、通常、限定されるわけではないが、約0 ないし100 である。反応は、通常、30 分間ないし48 時間、好ましくは1 ないし24 時間実行し得る。

【0054】

反応は、例えば、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物

10

20

30

40

50

；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；マグネシウムエトキシドなどのアルカリ土類金属アルコキシド；ピリジン、トリエチルアミンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリンなどの有機アミンなどを含む塩基の存在下で有利に実行できる。

【0055】

工程1'；式(I I a)の化合物(式中、R²、R³、X、mおよびnは、上記定義と同じであり、AはOを現し、R¹⁻¹はアリールを表す)は、化合物(V a)(式中、R²、R³、X、mおよびnは、上記定義と同じであり、AはOを表し、R¹⁻¹はアリールを表す)を、式(V I a')の化合物(式中、R¹⁻¹はアリールを表し、Mは、例えば、ボロン酸およびジ-メトキシボリル(di-methoxy boryl)などの有機ボラン基；トリブチルスチニルなどの有機スズ(organostannyl)基などを含む金属の基を表す)と、酢酸銅(I)のような銅触媒などの存在下で反応させることにより製造できる。

【0056】

反応は、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを含む塩基の存在下で有利に実行できる。

【0057】

反応は、例えば、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサンおよびテトラヒドロフラン(THF)および1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族性炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類などを含む溶媒中で実行し得る。

場合により、上記列挙したものから選択される2またはそれ以上の溶媒を、混合し、使用できる。

【0058】

反応温度は、反応させようとする化合物に応じて、場合により設定できる。反応温度は、通常、限定されるわけではないが、約0ないし120である。反応は、通常、30分間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間実行し得る。

【0059】

工程2；式(V I I I a)の化合物(式中、R¹⁻¹は、上記定義と同じであり、AはOまたはSを表し、Z₁は、C₁₋₆アルキル、ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジルなどを表す)は、化合物(V I I a)(式中、Z₁は、上記定義と同じであり、AはOまたはSを表す)と、式(V I a)の化合物(式中、R¹⁻¹は上記定義と同じであり、Yは、脱離基、例えばハロゲンおよびアルキルスルホニルオキシを表す)とを、式(I I a)の化合物の製造について方法A-I I -aの工程1で記載したものと同様のやり方で反応させることにより、製造できる。

【0060】

工程3；式(I I a)の化合物(式中、R²、R³、R¹⁻¹、X、mおよびnは、上記定義と同じであり、AはOまたはSを表す)は、1)式(V I I I a)の化合物の保護基Z₁の除去、次いで2)式(I V)の化合物(式中、R²、R³、X、mおよびnは、上記定義と同じである)との反応、により製造できる。

【0061】

保護基Z₁の除去は、式(I)の化合物の製造について方法Aで記載したものと同様のやり方で行うことができる。

【0062】

続く式(I V)の化合物(式中、R²、R³、X、mおよびnは、上記定義と同じであ

10

20

30

40

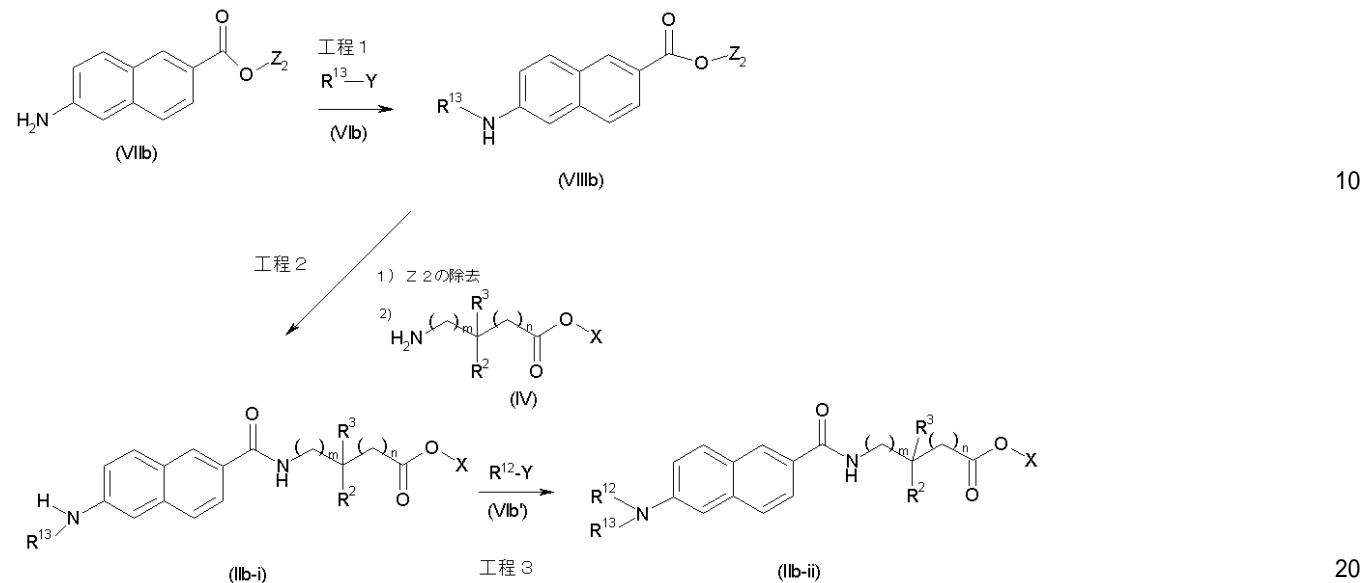
50

る)との反応は、式(II)の化合物の製造について方法A-Iで記載したものと同様のやり方で実行できる。

[0 0 6 3]

方法 A - I I - b

【化 9 】



【 0 0 6 4 】

工程1；式(VIIb)の化合物(式中、R¹⁻³は、上記定義と同じであり、Z₂は、C₁₋₆アルキル、ベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジルなどを表す)は、化合物(VIIb)(式中、Z₂は、上記定義と同じである)と、式(VIb)の化合物(式中、R¹⁻³は、上記定義と同じであり、Yは、脱離基、例えば、ハロゲンおよびアルキルスルホニルオキシを表す)との反応により製造できる。

〔 0 0 6 5 〕

反応は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムおよび1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサンおよびテトラヒドロフラン（THF）および1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族性炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミドおよびN-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類などを含む溶媒中で実行し得る。場合により、上記列挙したものから選択される²またはそれ以上の溶媒を、混合し、使用できる。

(0 0 6 6)

反応温度は、反応させようとする化合物に応じて、場合により設定できる。反応温度は、通常、限定されるわけではないが、約20ないし180である。反応は、通常、30分間ないし48時間、好ましくは2ないし24時間実行し得る。

[0 0 6 7]

反応は、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを含む塩基の存在下で有利に実行できる。

[0 0 6 8]

工程2；式(IIB-i)の化合物(式中、R²、R³、R¹⁻³、X、mおよびnは、上記定義と同じである)は、1)式(VIIIb)の化合物の保護基Z₂の除去、次いで、2)式(IV)の化合物(式中、R²、R³、X、mおよびnは、上記定義と同じである)との反応、により、式(II)の化合物の製造について方法A-Iで記載したものと同じやり方で製造できる。

【0069】

工程3；式(IIb-ii)の化合物(式中、R²、R³、R¹⁻²、R¹⁻³、X、mおよびnは、上記定義と同じである)は、化合物(IIb-i)(式中、R²、R³、R¹⁻³、X、mおよびnは、上記定義と同じである)と、式(VIb')の化合物(式中、R¹⁻²は上記定義と同じであり、Yは、脱離基、例えば、ハロゲンおよびアルキルスルホニルオキシを表す)とを、式(II-a)の化合物の製造について方法A-II-aの工程1で記載したものと同じやり方で反応させることにより、製造できる。

【0070】

化合物(Va)は、市販されているか、または、式(II)の化合物の製造と同様の方法または既知技法のいずれかの使用により製造できる。化合物(VIa)、(VIa')、(VIIa)、(VIb)、(VIb')および(VIIb)は、市販されているか、または既知技法の使用により製造できる。

【0071】

式(I)で示される化合物またはその塩が構造中に不斉炭素を有するとき、それらの光学活性化合物およびラセミ混合物も、本発明の範囲に包含される。

【0072】

式(I)で示される化合物の典型的な塩には、本発明の化合物と、無機もしくは有機酸、または有機もしくは無機塩基との反応により製造される塩が含まれる。かかる塩は、順に、酸付加塩および塩基付加塩として知られている。

【0073】

塩を形成する酸には、限定ではないが、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの無機酸、および、限定ではないが、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、蔥酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸が含まれる。

【0074】

塩基付加塩には、限定ではないが、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などの無機塩基、および、限定ではないが、エタノールアミン、トリエチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどの有機塩基から誘導されるものが含まれる。無機塩基の例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウムなどが含まれる。

【0075】

本発明の化合物またはそれらの塩は、その置換基に応じて、修飾されて低級アルキルエステル類または既知の他のエステル類；および/または水和物または他の溶媒和物を形成し得る。これらのエステル類、水和物および溶媒和物は、本発明の範囲に包含される。

【0076】

本発明の化合物は、限定ではないが、通常および腸溶性被覆錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、固体および液体エアゾル剤、並びに乳剤などの経口形態で、投与し得る。それらは、医薬分野の当業者に周知の形態である、限定ではないが、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内などの非経腸形態でも投与し得る。本発明の化合物は、適する鼻腔内媒体の局所使用により鼻腔内形態で、または、当業者に周知の経皮送達系を使用して経皮経路で、投与できる。

【0077】

本発明の化合物を使用する投薬法は、限定ではないが、年齢、体重、性別および受容者の健康状態、処置すべき症状の重篤度、投与経路、受容者の代謝および排出機能のレベル、採用する投薬形、採用する特定の化合物およびその塩を含む様々な要因を考慮して、当業者により選択される。

【0078】

本発明の化合物は、好ましくは、投与に先立ち、1またはそれ以上の医薬的に許容し得る賦形剤と一緒に製剤される。賦形剤は、限定ではないが、担体、希釈剤、着色剤、甘味

10

20

30

40

50

料、潤滑剤、可溶化剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤およびカプセル化材料などの不活性物質である。

【0079】

本発明のさらに他の実施態様は、本発明の化合物および1またはそれ以上の医薬的に許容し得る賦形剤を含む医薬製剤である。賦形剤は、製剤の他の成分に適合し、その受容者に有害ではないものである。本発明の医薬製剤は、治療的有効量の本発明の化合物を、1またはそれ以上の医薬的に許容し得る賦形剤と一緒に合わせることにより製造する。本発明の組成物の作成では、有効成分を希釈剤と混合するか、または、カプセル、小袋(sachet)、紙または他の容器の形態であり得る担体中に封入し得る。担体は、希釈剤として働き得、固体、半固体または媒体として作用する液体物質であってよく、または、錠剤、丸剤、粉末剤、トローチ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾル剤、例えば10重量%までの活性化合物を含有する軟膏、ソフトおよびハードゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射可能液剤および滅菌包装粉末剤の形態であり得る。

【0080】

経口投与のために、有効成分を、限定ではないが、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、炭酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、メチルセルロースなどの経口用、非毒性、医薬的に許容し得る担体；場合により、限定ではないが、トウモロコシ、デンプン、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、キサンタンガム、アルギン酸などの崩壊剤；および、場合により、例えば、限定ではないが、ゼラチン、天然糖、ベータ-ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蠍などの結合剤；および、場合により、例えば、限定ではないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、タルクなどの潤滑剤と合わせ得る。

【0081】

粉末形態では、担体は、細かく分割された固体であり得、細かく分割された有効成分と混合されている。有効成分を、結合特性を有する担体と適する割合で混合し、錠剤を製造するのに望ましい形と大きさに成形し得る。粉末剤および錠剤は、好ましくは、約1ないし約99重量パーセントの、本発明の新規組成物である有効成分を含有する。適する固体担体は、マグネシウムカルボキシメチルセルロース、低融点蠍およびココアバターである。

【0082】

滅菌液体製剤には、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。有効成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒または滅菌水と滅菌有機溶媒の両方の混合物などの医薬的に許容し得る担体中に、溶解または懸濁させることができる。

【0083】

有効成分は、例えば、水性プロピレングリコールなどの適する有機溶媒に溶解させることもできる。他の組成物は、細かく分割された有効成分を水性デンプンまたはナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液または適する油に分散させることにより作成できる。

【0084】

製剤は、単位剤形であり得る。それは、ヒトまたは他の哺乳動物への投与に適する単位用量を含有する、物理的に分離した単位である。単位剤形は、1個のカプセル剤もしくは錠剤、または数個のカプセル剤もしくは錠剤であり得る。「単位用量」は、本発明の活性化合物の予め定められた量であり、1またはそれ以上の賦形剤と共同して、所望の治療効果を奏するように算出されたものである。単位用量中の有効成分の量は、必要とされる特定の処置に従って、約0.1ないし約1000ミリグラムまたはそれ以上で変動し得るか、またはそれに合わせ得る。

【0085】

指定の効果のために使用されるとき、本発明の典型的な経口用量は、約0.01mg/

10

20

30

40

50

kg / 日ないし約 100 mg / kg / 日、好ましくは、0.1 mg / kg / 日ないし 30 mg / kg / 日、最も好ましくは、約 0.5 mg / kg / 日ないし約 10 mg / kg / 日の範囲にある。非経腸投与の場合、約 0.001ないし 100 mg / kg / 日、好ましくは、0.01 mg / kg / 日ないし 1 mg / kg / 日の量を投与するのが一般に有利であると明らかにされた。本発明の化合物は、一日量を一回で投与してもよく、または、総一日量を、一日に 2 回、3 回、またはそれ以上の回数に分割した用量で投与してもよい。送達が経皮形態である場合、当然、投与は継続的である。

【 0 0 8 6 】

実施例

本発明を実施例の形態で詳細に説明するが、それらは決して本発明の境界および限界を定義するものと解釈されるべきではない。

下記実施例では、断りのない限り、全ての量的データは重量パーセントに関する。

【 0 0 8 7 】

融点は無補正である。液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LC - MS) のデータは、Shimadzu Phenomenex ODS カラム (4.6 mm × 30 mm) を備えた Micromass Platform LC で記録し、アセトニトリル - 水 (9 : 1ないし 1 : 9) の混合物を、流速 1 ml / 分で流した。質量分析は、エレクトロスプレー (ES) イオン化法 (micromass Platform LC) を使用して得た。TLC は、予め被覆したシリカゲルプレート (Merck silica gel 60 F-254) 上で実施した。シリカゲル (WAKO - ゲル C - 200 (75 - 150 μm)) を、全てのカラムクロマトグラフィー分離に使用した。全化学物質は試薬等級であり、Sigma-Aldrich、和光純薬株式会社、英国、東京化成工業株式会社、日本、ナカライトスク株式会社、渡辺化学工業株式会社、Maybridge plc、Lancaster Synthesis Ltd.、英国、Merck KgaA、ドイツ、Kanto Chemical Co., Ltd. から購入した。

【 0 0 8 8 】

本化合物の効果を、以下のアッセイおよび薬理試験により調べた。

[H E L 細胞への [³ H] - イロプロスト結合の測定] (アッセイ 1)

ヒト赤白血病細胞株 H E L 9 2 . 1 . 7 は、American Type Culture Collection から購入し、10% ウシ胎児血清 (FCS)、2 mM グルタミン、4.5 g / L グルコース、10 mM H e p e s、1 mM ピルビン酸ナトリウム、100 U / ml ペニシリンおよび 100 μg / ml ストレプトマイシンを添加した RPMI - 1640 培地 (Gibco BRL) で、加湿 5% CO₂ 霧囲気中、37° で維持した。細胞を遠心分離により回収し、結合アッセイ緩衝液 (B A B : 50 mM Tris - HCl、5 mM MgCl₂ (pH 7.5)) で洗浄した。細胞を 6.25 × 10⁶ 細胞 / ml の密度で B A B に懸濁し、100 万個の細胞を含む細胞懸濁液のアリコート 160 μl を、96 ウエルプレート (Falcon) のウェルに入れた。次いで、1% DMSO を含む B A B で希釈した、化合物溶液 20 μl、100 μM イロプロスト (非特異的結合用)、または緩衝液単独 (総結合) を添加した。最後に、別量の [³ H] - イロプロスト (0.02 μCi、0.5 - 1 pmol) 含有 B A B 20 μl を添加し、室温で 30 分間、穏やかに震盪しながらインキュベートした。次いで、GF / C ガラスフィルター (Millipore) を有するマルチスクリーンプレートのウェルに細胞懸濁液を移し、細胞を回収した。細胞を氷冷 B A B 200 μl で 2 回洗浄し、プレートを 55° で 30 分間維持し、フィルターを乾燥させた。ウェル中のフィルターを、計測チューブに打ち出し、Ultima Gold XR (Packard) 2 ml を添加した。フィルターの [³ H] - 放射活性を、液体シンチレーションカウンター (Beckman, USA) で測定した。

【 0 0 8 9 】

[H E L 細胞におけるイロプロスト誘導 cAMP 産生アッセイ] (アッセイ 2)

H E L 細胞を遠心分離により回収し、cAMP アッセイ緩衝液 (C A B : ハンクス平衡塩溶液、17 mM H e p e s、0.1% ウシ血清アルブミン、1 mM IBMX、0.4% DMSO および 1 mM L - アスコルビン酸ナトリウム塩 (pH 7.4)) で洗浄した。細胞を 2.5 × 10⁵ 細胞 / ml の密度で C A B に懸濁し、2 千個の細胞を含む細胞懸濁液アリコート 80 μl を、96 ウエルプレート (Falcon) のウェルに入れた。次いで、1% DMSO を含む B A B 200 μl を、96 ウエルプレート (Falcon) のウェルに入れた。

10

20

30

40

50

D M S O を含む C A B で希釈した化合物溶液または緩衝液単独 $10 \mu\text{l}$ を添加した。プレートを 37°C で 30 分間インキュベートした。次いで、別量の 100nM イロプロスト含有 C A B または緩衝液単独 $10 \mu\text{l}$ を添加し、さらに 37°C で 30 分間インキュベートした。ウェル中の c A M P 含量を c A M P E L I S A キット (Applied Biosystems, USA) で測定した。

【0090】

[麻酔ラットにおける周期的膀胱収縮の測定]

(1) 動物

雌の Sprague-Dawley ラット ($200 \sim 250 \text{ g}$ / 日本チャールズ・リバー) を使用した。

10

【0091】

(2) 麻酔ラットにおける周期的膀胱収縮

$1.25 \text{ g} / \text{kg}$ のウレタン (Sigma) の腹腔内投与により、ラットを麻酔した。気管をポリエチレンチューブ (HIBIKI、8番) でカニューレ挿管し、呼吸を容易にした; 試験化合物の静脈内投与のために、カニューレ (BECTON DICKINSON, PE-50) を左大腿静脈に設置した。正中切開により腹部を切開し、両尿管を切断した後、水を満たしたバルーン (容量約 1 ml) を、膀胱円蓋部の頂上を通して挿入した。バルーンを、ポリグラフの圧力変換器に接続した。約 $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ に膀胱内圧を高めることにより、周期的膀胱収縮を誘起した。周期的膀胱収縮が安定した後、試験化合物を静脈内投与した。周期的膀胱収縮の消失時間および振幅を測定することにより、活性を評価した。膀胱収縮の振幅に対する効果を、消失が回復した後のその振幅のパーセント抑制として表現した。実験値を平均 $\pm \text{S.E.M.}$ で表現した。試験化合物が介在する周期的膀胱収縮の阻害を、スチューデントの t 検定を使用して評価した。5%より小さい確率水準を、有意差と認めた。

20

【0092】

イロプロスト誘導 c A M P 産生アッセイ (アッセイ 2) の結果を、下記の実施例および実施例の表に示す。実用的な理由から、化合物を以下の通りに 3 つの活性等級にグループ分けする：

A (= または <) $0.1 \mu\text{M}$ < B (= または <) $1 \mu\text{M}$ < C

本発明の化合物はまた、インビボアッセイにおいて、優れた選択性と強い活性を示す。

30

【0093】

実施例 1 - 1

(1) N - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニンメチルエステル

【化10】



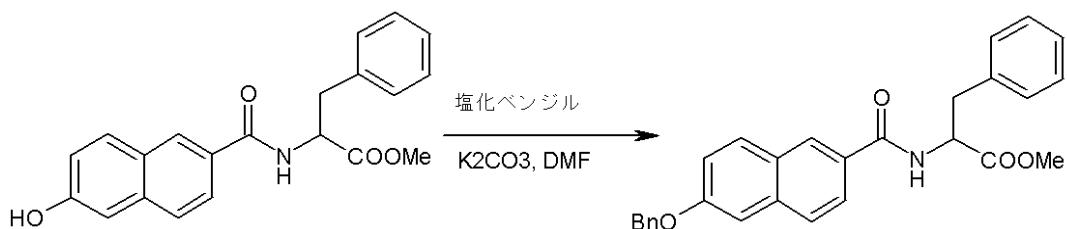
40

N, N - ジメチルホルムアミド (D M F、 8 ml) 中の 6 - ヒドロキシ - 2 - ナフト酸 (300 mg)、D L - フェニルアラニンメチルエステル (344 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t、 280 mg) およびトリエチルアミン (0.3 ml) に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I、 396 mg) を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、無色の粘性油状物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、N - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニンメチルエステル (475 mg 、 85%) を、無色泡状物として得た。

50

【0094】

(2) N - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニンメチルエステル
【化 11】

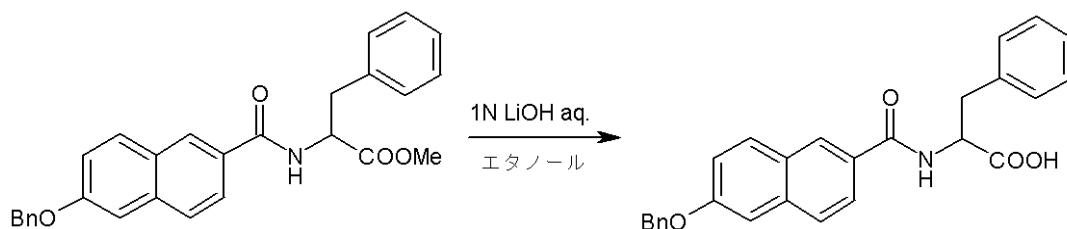


DMF (5 ml) 中の N - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニンメチルエステル (200 mg) および塩化ベンジル (80 μ l) の溶液に、炭酸カリウム (95 mg) を添加した。混合物を室温で終夜、そして 70 度で 2 時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、残渣を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮し、無色固体を得、それを分取 TLC (クロロホルム / 酢酸エチル = 10 / 1) により精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化し、N - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニンメチルエステル (190 mg、76%) を無色固体として得た。

【0095】

(3) N - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニン

【化 12】



エタノール (2 ml) 中の N - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニンメチルエステル (60 mg) の溶液に、1N 水酸化リチウム水溶液 (0.2 ml) を添加した。混合物を 50 度で 4 時間攪拌し、真空で濃縮した。残渣を水で希釈し、1N 塩酸で酸性化し、酢酸塩およびテトラヒドロフランの混合物で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、無色油状物を得、それをジイソプロピルエーテルで結晶化し、N - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニン (47.8 mg、82%) を無色固体として得た。

融点 : 230

分子量 : 425.48

質量分析 : 426

活性等級アッセイ 2 : A

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): 3.11 (1H, dd, J = 13.9, 10.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 13.8, 4.4 Hz), 4.64-4.69 (1H, m), 5.25 (2H, s), 7.17 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.25-7.35 (6H, m), 7.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.84 (2H, d, J = 0.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.34 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 12.76 (1H, bs).

【0096】

実施例 1 - 1 に記載のものと同じやり方で、表 1 に示す実施例 1 - 2 ないし 1 - 94 の化合物を合成した。

表 1

【表1】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-2		365.39	366	196-198	C
1-3		493.49	494	212-214 (分解.)	A
1-4		455.52	456	225-227	B
1-5		443.48	444	197	A
1-6		443.48	444	197-199	A
1-7		443.48	444	180-182	A

【0097】

【表2】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-8		426.48	427	217	A
1-9		426.48	427	214	B
1-10		461.47	462	185	A
1-11		428.49	429	168-169	A
1-12		426.48	427	220-221	A
1-13		493.49	494	ND	B

【0098】

【表3】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-14		493.49	494	ND	A
1-15		464.53	465	ND	A
1-16		455.52	456	ND	A
1-17		471.51	472	ND	A
1-18		441.49	442	ND	A

【0099】

【表4】

実施例 番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-19		439.52	440	144	A
1-20		459.93	460	202-204	A
1-21		443.48	444	188-191	A
1-22		443.48	444	214-216	A
1-23		459.93	460	215	A
1-24		459.93	460	187	A

10

20

30

【0 1 0 0】

【表5】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-25		459.93	460	226	B
1-26		493.49	494	167	B
1-27		493.49	494	158	C
1-28		493.49	494	224	C
1-29		455.52	456	169	A
1-30		455.52	456	163	A

【0 1 0 1】

【表6】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-31		455.52	456	188	C
1-32		494.38	494 (M)	202	B
1-33		494.38	494 (M)	211	A
1-34		494.38	494 (M)	180	A
1-35		485.54	486	140	A
1-36		509.49	510	157	B

【0 1 0 2】

【表7】

【 0 1 0 3 】

【表8】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アセイ2
1-43		426.48	427	172-173(分解)	B
1-44		431.51	432	200-202	A
1-45		504.38	505	219-220	A
1-46		470.49	469(M-1)	227-228	A
1-47		441.49	442	214	A
1-48		475.55	476	218	A

【0104】

【表9】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アセイ2
1-49		480.53	481	261-262(分解)	A
1-50		443.48	444	211-213	A
1-51		504.38	504(M)	206-207	A
1-52		504.38	504	194	A
1-53		504.38	504	232	C
1-54		439.52	440	204	A

【0105】

【表10】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-55		439.52	440	184-185	A
1-56		439.52	440	212	B
1-57		453.54	454	167-168	B
1-58		453.54	454	189	B
1-59		461.47	462	199	B
1-60		439.52	440	170-172	B

【0106】

【表11】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アセイ2
1-61		470.49	488	193-194	A
1-62		446.53	447	208	B
1-63		442.52	443	195	B
1-64		453.54	454	182	B
1-65		391.47	392	209	B
1-66		440.50	441	238-240	C

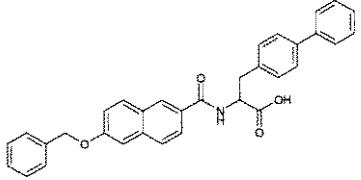
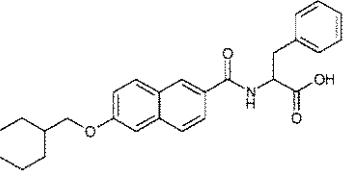
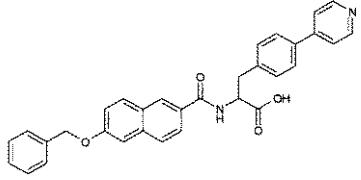
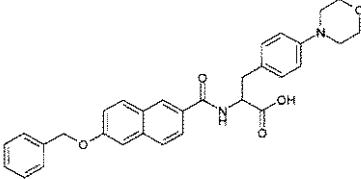
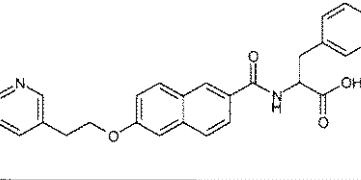
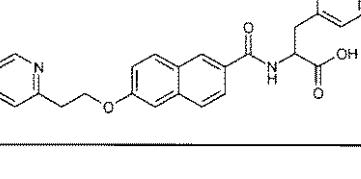
【0107】

【表12】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-67		475.55	476	226-227	A
1-68		518.59	519	236-237	C
1-69		426.48	427	260-262 (分解)	B
1-70		475.55	476	220	B
1-71		551.39	552	219-221	A
1-72		439.52	440	223-225	C

【0108】

【表13】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-73		501.59	502	250-252	B
1-74		431.54	432	220	B
1-75		502.58	503	247-249 (分解)	B
1-76		510.60	511	216-218 (分解)	C
1-77		440.50	441	113	B
1-78		440.50	441	143	B

【0109】

【表14】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アッセイ2
1-79		482.52	483	236-238 (分解)	A
1-80		465.51	466	275-277 (分解)	A
1-81		432.52	433	234	C
1-82		446.55	447	215	C
1-83		440.50	441	190	A
1-84		439.52	440	184	B

【0110】

【表15】

実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アセイ2
1-85		441.49	442	157	A
1-86		429.48	430	172(分解)	B
1-87		442.48	443	252(分解)	C
1-88		537.66	538	180	C
1-89		495.58	496	179	B
1-90		497.60	498	172	B

【0111】

10

20

30

【表16】

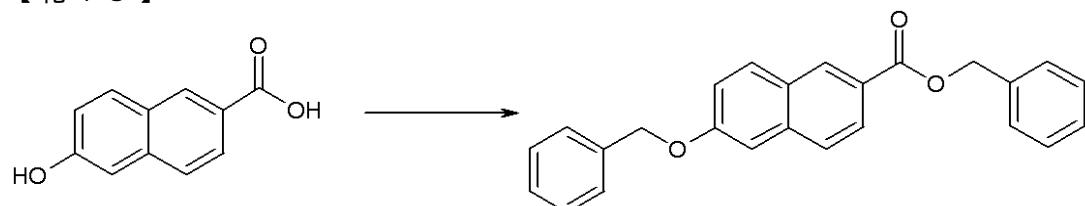
実施例番号	構造	分子量	質量(M+1)	MP	アセイ2
1-91		469.54	470	145	A
1-92		483.57	484	173	B
1-93		497.60	498	140	B
1-94		453.54	454	160	A

【0112】

実施例2-1

(1)ベンジル6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエート

【化13】



N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の6-ヒドロキシ-2-ナフト酸(0.50g、2.66mmol)および塩化ベンジル(1.01g、7.97mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.10g、7.97mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.12g、0.80mmol)を添加し、混合物を70℃で4時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。分離した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル、4:1)で精製し、ベンジル6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエート(1.01g、103%)を黄色がかった粒状物として得た。

【0113】

(2)6-(ベンジルオキシ)-2-ナフト酸

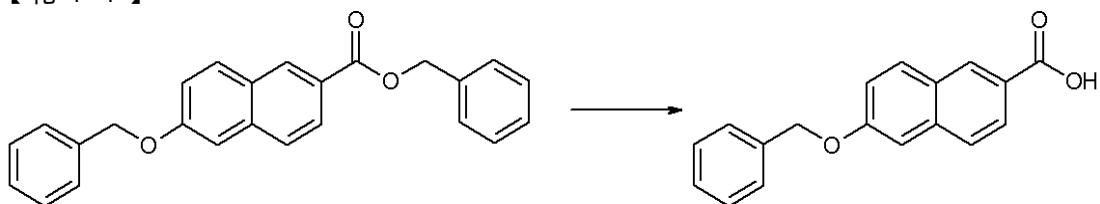
10

20

30

40

【化14】

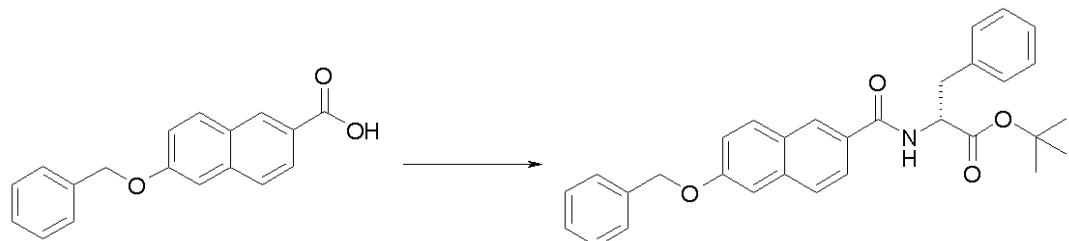


エタノール(20ml)中のベンジル(6-ベンジルオキシ)-2-ナフトエート(1.01g、2.75mmol)の溶液に、1N NaOH(5.50ml、5.50mmol)を滴下して添加し、混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(10ml)で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を分離し、1N HCl(5.50ml)で中和した。生じた沈殿を濾過により回収し、水と酢酸エチルで続けて洗浄し、減圧下で乾燥させ、6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエート(0.42g、55%)を無色粉末として得た。

【0114】

(3) *tert*-ブチルN-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-D-フェニルアラニネート

【化15】

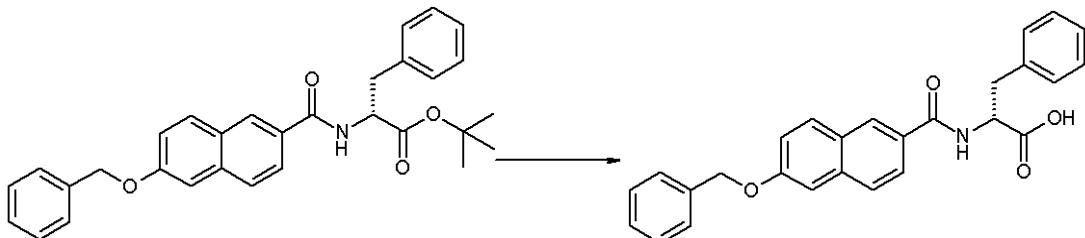


N,N-ジメチルホルムアミド(8.0ml)中の6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエート(200mg、0.72mmol)、D-フェニルアラニン*tert*-ブチルエステル塩酸塩(185mg、0.72mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(280mg、0.93mmol)およびトリエチルアミン(0.30ml、0.86mmol)の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(396mg、0.93mmol)を添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、無色粘性油状物を得、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、5:1)により精製し、*tert*-ブチルN-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-D-フェニルアラニネート(318mg、92%)を無色固体として得た。

【0115】

(4) N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-D-フェニルアラニン

【化16】



tert-ブチルN-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-D-フェニルアラニネート(100mg、0.21mmol)を、4N塩酸-ジオキサン(2.0ml)に溶解し、生じる混合物を室温で終夜維持した。混合物を真空で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで磨碎して粉末を得、それを塩化メチレンとジイソプロピルエーテルの混合物から再結晶化し、N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-D-フェニルアラニン(75mg、75%)を得た。

10

20

30

40

50

アラニン (62 mg、70%) を無色粉末として得た。

融点: 179

分子量: 425.48

質量分析: 426

活性等級アッセイ2: A

HPLC分析

カラム: Daicel Chiralcel OD-RH 5 μm 0.46 cm x 15 cm

溶離剤: 水中0.1%酢酸:アセトニトリル=50:50

流速: 1.0 ml / 分

吸光度: 210 nm

10

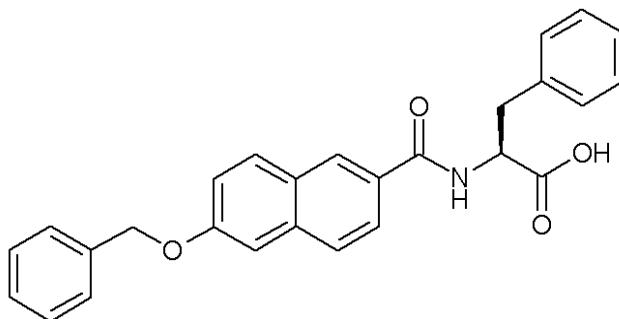
保持時間: 12.29分 (N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-D-フェニルアラニン)

【0116】

実施例2-2

N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-L-フェニルアラニン

【化17】



20

実施例2-1と同様の合成方法に従い、N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-L-フェニルアラニンを無色粉末として得た。

融点: 207

分子量: 425.48

質量分析: 426

30

活性等級アッセイ2: C

HPLC分析

カラム: Daicel Chiralcel OD-RH 5 μm 0.46 cm x 15 cm

溶離剤: 水中0.1%酢酸:アセトニトリル=50:50

流速: 1.0 ml / 分

吸光度: 210 nm

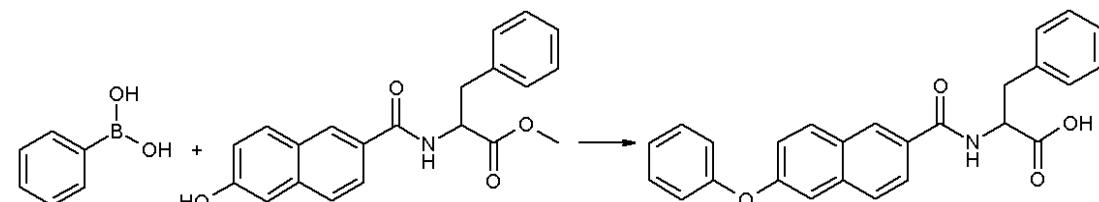
保持時間: 11.10分 (N-[6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトイル]-L-フェニルアラニン)

【0117】

実施例3-1

N-(6-フェノキシ-2-ナフトイル)フェニルアラニン

【化18】



40

ジクロロメタン中のフェニルボロン酸 (0.141 g、1.14 mmol)、メチルN-(6-ヒドロキシ-2-ナフトイル)フェニルアラニネート (0.200 g、0.57 mm

50

o 1)、酢酸銅 (I I) (0 . 1 0 4 g、 0 . 5 7 m m o l) およびモレキュラー・シープ 4 A (5 7 0 m g) の混合物に、トリエチルアミン (0 . 2 9 0 g、 2 . 8 6 m m o l) を添加し、攪拌を室温で終夜継続した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 T L C (ヘキサン : 酢酸エチル、 3 : 1) により精製し、メチル N - (6 - フェノキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニートを無色油状物として得た。

【 0 1 1 8 】

上記のメチルエステルを、テトラヒドロフラン (1 . 0 m L) 、エタノール (0 . 5 m L) および水 (1 . 0 m L) の中の水酸化リチウム - 水和物 (0 . 0 3 6 g、 0 . 8 6 m m o l) で、 6 0 で 2 時間処理した。混合物を 1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。分離した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を再結晶化 (酢酸エチル - ヘキサン) により精製し、N - (6 - フェノキシ - 2 - ナフトイル) フェニルアラニン (0 . 0 2 0 g、 9 %) を白色粉末として得た。

融点 : 1 7 9 - 1 8 0

分子量 : 4 1 1 . 4 6

質量分析 : 4 1 2

活性等級 アッセイ 2 : C

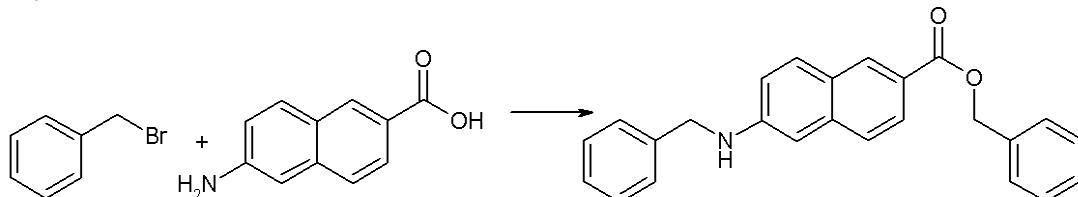
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): 3.11(1H, dd, J = 10.4, 13.9 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 4.7, 13.9 Hz), 4.66 (1H, br), 7.10-7.29 (6H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.85 (2H, t, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 8.77 (1H, br), 12.78 (1H, br).

【 0 1 1 9 】

実施例 4 - 1

(1) ベンジル 6 - (ベンジルアミノ) - 2 - ナフトエート

【 化 1 9 】

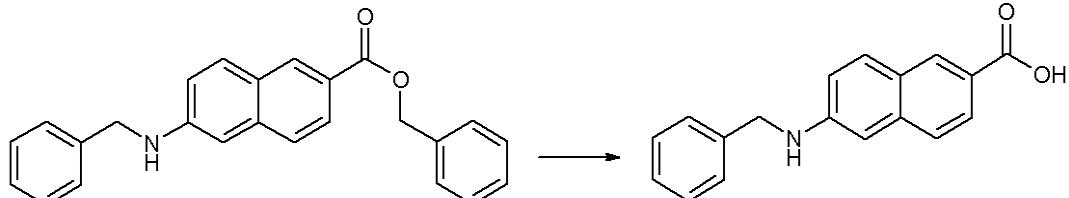


6 - アミノ - 2 - ナフト酸 (0 . 5 0 0 g、 2 . 6 7 m m o l) の D M F 溶液 (4 0 m L) に、臭化ベンジル (1 . 1 4 2 g、 6 . 6 8 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (1 . 1 0 7 g、 8 . 0 1 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (1 . 2 0 1 g、 8 . 0 1 m m o l) を添加し、混合物を 8 0 で終夜攪拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチルと飽和水性塩化アンモニウム溶液とに分配した。分離した有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、 3 : 1) により精製し、ベンジル 6 - (ベンジルアミノ) - 2 - ナフトエート (0 . 2 1 4 g、 2 1 %) を白色固体として得た。

【 0 1 2 0 】

(2) 6 - (ベンジルアミノ) - 2 - ナフト酸

【 化 2 0 】



テトラヒドロフラン (2 m L) 、エタノール (1 m L) および水 (2 m L) 中のベンジル 6 - (ベンジルアミノ) - 2 - ナフトエート (0 . 2 0 0 g、 0 . 5 4 m m o l) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (0 . 0 6 8 g、 1 . 6 3 m m o l) を添加し、混合物を 6 0

10

20

30

40

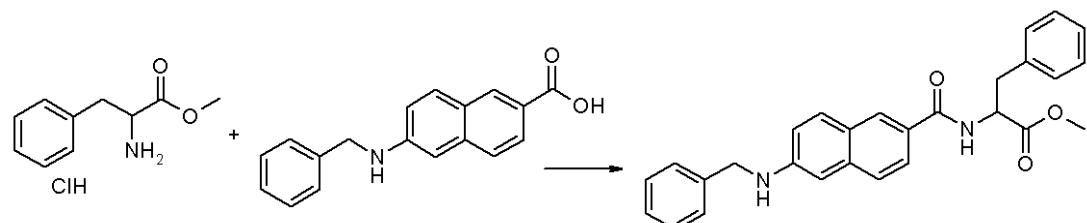
50

で終夜攪拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水性溶液とに分配した。分離した有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、6-ベンジルアミノ-2-ナフトイル酸(0.132g、88%)を白色固体として得た。

【0121】

(3) メチルN-[6-(ベンジルアミノ)-2-ナフトイル]フェニルアラニネート

【化21】



10

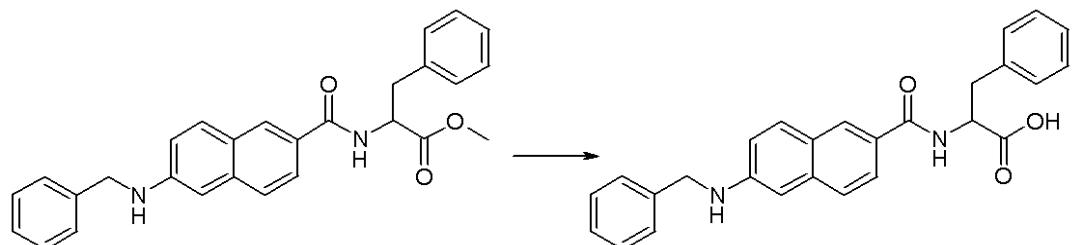
DMF(0.6mL)中の6-(ベンジルアミノ)-2-ナフトイル酸(0.036g、0.13mmol)、DL-フェニルアラニン塩酸塩(0.028g、0.13mmol)、EDCI(0.032g、0.17mmol)、1-ヒドロベンゾトリアゾール(0.023g、0.17mmol)およびトリエチルアミン(0.017g、0.16mmol)の混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとに分配した。分離した有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール、10:1)により精製し、メチルN-[6-(ベンジルアミノ)-2-ナフトイル]フェニルアラニネート(0.038g、69%)を白色固体として得た。

20

【0122】

(4) N-[6-(ベンジルアミノ)-2-ナフトイル]フェニルアラニン

【化22】



30

テトラヒドロフラン(1mL)、エタノール(0.5mL)および水(1mL)中のメチルN-[6-(ベンジルアミノ)-2-ナフトイル]フェニルアラニネート(0.038g、0.09mmol)の溶液に、水酸化リチウム-水和物(0.011g、0.26mmol)を添加し、混合物を60℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を1N塩酸溶液(0.26mL)で中和し、溶液を酢酸エチルで抽出した。分離した有機相を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を再結晶化(酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、N-[6-(ベンジルアミノ)-2-ナフトイル]フェニルアラニン(0.020g、53%)を白色固体として得た。

40

融点：172

分子量：424.50

質量分析：425

活性等級アッセイ2：B

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d6): 3.09(1H, dd, J = 10.1, 13.9Hz), 3.19(1H, dd, 4.4, 13.9Hz), 4.39(2H, d, 5.7Hz), 6.22(1H, m), 6.71(1H, d, 1.6Hz), 6.82(1H, t, 5.7Hz), 7.10(1H, dd, J = 2.2, 8.8Hz), 7.17(1H, m), 7.21-7.27(3H, m), 7.28-7.36(4H, m), 7.41(2H, d, J = 7.3Hz), 7.49(1H, d, J = 8.8Hz), 7.67(2H, d, J = 9.1Hz), 8.15(1H, s), 8.53(1H, d, J = 8.2Hz), 12.7(1H, Br).

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/EP 03/05705
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C235/34 C07D209/20 C07D213/55 C07D333/24 A61K31/197 A61K31/405 A61P13/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 68591 A (HOFFMANN LA ROCHE) 20 September 2001 (2001-09-20) page 2, line 3 -page 3, line 10 examples 1,2,6,7,13-15	1-26
A	WO 00 31045 A (KAWAMURA HIROYUKI ;TORII PHARMACEUTICAL CO LTD (JP); UCHIYAMA HIRO) 2 June 2000 (2000-06-02) cited in the application abstract page 84; example 79	1-10
A	WO 01 10383 A (BRENCHLEY GUY ;GOLEC JULIAN (GB); VERTEX PHARMA (US); CHARIFSON PA) 15 February 2001 (2001-02-15) examples 22,23,38	1-10
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
15 October 2003	28/10/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer O'Sullivan, P	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05705

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 719 760 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 3 July 1996 (1996-07-03) page 2, line 5 - line 18 tables -----	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No. PCT/EP 03/05705

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort Justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/05705

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0168591	A 20-09-2001	AU	5216801 A	24-09-2001
		BR	0109235 A	17-12-2002
		CA	2401502 A1	20-09-2001
		CN	1418187 T	14-05-2003
		CZ	20023422 A3	15-01-2003
		WO	0168591 A1	20-09-2001
		EP	1265853 A1	18-12-2002
		HU	0300188 A2	28-06-2003
		JP	2003527368 T	16-09-2003
		NO	20024387 A	21-10-2002
WO 0031045	A 02-06-2000	US	2001056100 A1	27-12-2001
		AU	4058399 A	13-06-2000
WO 0110383	A 15-02-2001	WO	0031045 A1	02-06-2000
		AU	6894800 A	05-03-2001
		EP	1163208 A2	19-12-2001
		JP	2003506389 T	18-02-2003
		WO	0110383 A2	15-02-2001
EP 0719760	A 03-07-1996	US	2002132833 A1	19-09-2002
		AT	184871 T	15-10-1999
		DE	69512364 D1	28-10-1999
		DE	69512364 T2	03-02-2000
		DK	719760 T3	20-12-1999
		EP	0719760 A1	03-07-1996
		ES	2140629 T3	01-03-2000
		GR	3031808 T3	29-02-2000
		JP	8239356 A	17-09-1996
		US	6013673 A	11-01-2000
		US	5753700 A	19-05-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4164	A 6 1 K 31/4164	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/437	A 6 1 K 31/437	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4409	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4453	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/5375	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 9/02	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 13/00	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 237/48	C 0 7 C 237/48	
C 0 7 C 311/08	C 0 7 C 311/08	
C 0 7 D 209/20	C 0 7 D 209/20	
C 0 7 D 213/30	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 D 213/55	C 0 7 D 213/55	
C 0 7 D 213/89	C 0 7 D 213/89	
C 0 7 D 233/60	C 0 7 D 233/60	1 0 3
C 0 7 D 295/08	C 0 7 D 295/08	Z
C 0 7 D 295/12	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 333/24	C 0 7 D 333/24	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD, MG,MK,MN,M W, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 島崎 真

京都府相楽郡木津町州見台 5 - 5 - 3 - 1

(72)発明者 櫻井 修

京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字広敷 1 1 - 1 5

(72)発明者 村田 俊樹

奈良県生駒市仲之町 1 - 3 - 5 0 1

(72)発明者 クラウス・ウアバーンス

スウェーデン 2 2 3 5 1 ルンド、マルテンストーゲット 8 番

(72)発明者 山本 優行

大阪府東大阪市長田中 2 - 1 - 1 1 - 1 0 0 1

(72)発明者 吉川 悟

神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 東レ手広寮 2 0 6

(72)発明者 梅田 雅臣

滋賀県栗東市出庭 1 6 3 0 - 7 0

(72)発明者 多治見 政臣

愛知県知多市旭桃台 7 6 2

(72)発明者 横田 努

愛知県半田市寺町 1 8 0 - 5

(72)発明者 新谷 拓也

京都府相楽郡精華町精華台 4 - 2 4 - 1

(72)発明者 清水 春佳

東京都文京区本郷 5 - 2 1 - 1 2 - 2 0 2

F ターム(参考) 4C023 EA01

4C055	AA01	AA17	BA01	BA02	BA06	BA23	CA01	CA06	CA16	CB04
CB11	DA01	DA08	DA33							
4C065	AA04	BB04	CC01	DD02	EE02	HH01	JJ01	KK05	LL01	PP03
4C086	AA01	AA02	AA03	BB02	BC07	BC14	BC17	BC38	BC73	CB05
MA01	MA04	NA14	ZA08	ZA43	ZA53	ZA81	ZB11	ZC42		
4C204	BB01	BB09	CB03	DB20	EB02	FB01	GB26			
4C206	AA01	AA02	AA03	FA53	GA07	GA37	MA01	MA04	ZA08	ZA43
ZA53	ZA81	ZB11	ZC02	ZC42						
4H006	AA01	AB21	AB22	BJ50	BM10	BM30	BM71	BM72	BM73	BM74
BN10	BP30	BS10	BU26	BU48	BV72					